

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Тверской государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

СТРЕЛЬНИКОВ ЕВГЕНИЙ ВАЛЕРЬЕВИЧ

**ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ
У БОЛЬНЫХ С ЧАСТИЧНОЙ И ПОЛНОЙ ПОТЕРЕЙ ЗУБОВ**

14.01.14 – Стоматология

Диссертация

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель -
доктор медицинских наук, профессор
Виктор Васильевич Богатов**

Тверь - 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Роль метаболизма костной ткани и изменение его показателей при проведении оперативного лечения с применением дентальных имплантатов	13
1.2. Диагностические методы, позволяющие выявить изменения костной ткани у больных с частичной потерей зубов, с применением имплантатов в отдаленные сроки.....	20
1.3. Деструктивные изменения костной ткани после экстракции имплантата и способы её коррекции, возможности повторной установки имплантатов ...	27
1.4. Осложнения, возникающие при лечении с применением дентальных имплантатов на хирургическом этапе, определение показаний для дальнейшего лечения с применением дентальных имплантатов.....	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	37
2.1. Клиническая характеристика больных	37
2.2. Критерии включения и исключения в исследовании	41
2.3. Методы обследования больных.....	41
2.3.1. Оценка общего состояния организма.....	41
2.3.2. Осмотр лица и полости рта	42
2.3.3. Дополнительные методы обследования пациентов.....	43
2.3.4. Биохимические исследования	45
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	47
3.1. Изменение биохимических маркеров метаболизма костной ткани OPG и sRANK-L.....	47
3.2. Результаты оценки гигиенического состояния полости рта у пациентов.....	52
3.3. Оценка состояния костного метаболизма в дентальной имплантологии на основании данных биохимических маркеров остеокластогенеза.....	54
3.4. Клинические примеры.....	55

ГЛАВА 4.ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	73
4.1 Мониторинг этапа остеоинтеграции костной ткани	73
4.2 Прогнозирование сроков службы имплантатов на основании данных биохимических маркеров OPG и sRANK-L	75
4.3 Отдаленные результаты имплантации у пациентов с частичной и полной потерей зубов.....	76
Заключение.....	79
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	80
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	82
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	84
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	85

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность.

Одним из самых надежных и эффективных методов устранения дефектов зубных рядов в современном мире является дентальная имплантация. Операции по установке имплантатов помогают не только функционально, но и эстетически восстановить целостность зубного ряда. К сожалению, вопросы о сроках службы и влияния имплантатов на костную ткань альвеолярного отростка верхней и альвеолярной части нижней челюстей с течением времени на сегодняшний день остаются актуальными [4, 5, 7, 13, 19, 20, 21, 24, 33, 134].

Сегодня наиболее актуальным для пациента является приживание имплантатов и продолжительность их службы. Среди пациентов бытует мнение о том, что постановка имплантата проводится один раз и на всю жизнь. Но с течением времени и возраста пациента меняется состояние костной ткани в области установленного имплантата. Также меняется и состояние здоровья пациента не всегда в лучшую сторону, что может привести к осложнениям, значительно снизить срок службы протеза на искусственных опорах [7, 12, 13, 15, 19, 20, 24, 33, 134].

Ранее изменения состояния костной ткани в области установленного имплантата можно было выявить благодаря рентгенологическим методам диагностики (таким как ОПТГ; МСКТ; КЛКТ). Соответственно, оценить состояние костной ткани можно было только визуально. С прогрессом технологий в рентгенологической диагностике появлялись методы, позволяющие наиболее достоверно определять состояние костной ткани, так, например, КЛКТ дает возможность измерять плотность костной ткани в области установленного имплантата [28, 31, 34, 37].

С помощью рентгенологических методов диагностики возможно наглядно показать изменения костной ткани в области установленных имплантатов.

Говорить о состоянии костной ткани без исследования процессов, влияющих на её метаболизм, достаточно сложно. В этом случае врач не дает

пациенту гарантий интеграции и продолжительности службы имплантата, основываясь лишь на данных осмотра и визуальных изменениях по рентгенограмме [19, 21, 23, 24, 33]. Для прогнозирования результатов имплантации необходима полная информация об общем состоянии здоровья пациента, и, в частности, о состоянии костной ткани челюстей.

С изменением общего состояния здоровья больного меняется ряд биохимических параметров, влияющих на резорбцию, и, соответственно, на восстановление костной ткани в области установленного ранее имплантата, которые, к сожалению, недостаточно изучены [2, 3, 5, 9, 10, 29, 44, 45, 48, 50, 59, 65, 114].

В поле зрения настоящего исследования, наряду с визуальными и диагностическими изменениями, попадают биохимические маркеры метаболизма костной ткани такие, как остеопротегерин и его лиганд sRANK-L, референтные значения которых еще не установлены, а также костный изофермент щелочной фосфатазы с установленными референтными значениями, отвечающий за состояние костной ткани на момент исследования (т.е. после проведенного лечения, постановки искусственной опоры, на момент обращения пациента). Согласно PubMed - англоязычной текстовой базе данных медицинских и биологических публикаций, созданной национальным центром биотехнологической информации (NCBI) на основе раздела «биотехнология» национальной медицинской библиотеки США, нарушениям костного метаболизма посвящено 23 859 научных статей зарубежных и отечественных авторов. Из них нарушениям костного метаболизма в стоматологии всего 9 статей. Именно нарушениям системы OPG sRANK-L - 11 статей. Статьи, посвященные нарушениям системы OPG sRANK-L в дентальной имплантологии, отсутствуют.

Исследование сыворотки крови пациента на остеопротегерин и его лиганд до и после лечения с применением дентальных имплантатов, позволит определить референтные значения показателя. Также сравнить эти значения с уровнем содержания костного изофермента щелочной фосфатазы в сыворотке крови, что, в

свою очередь, позволит оценить состояние костной ткани на период первичного обращения пациента. Установить отношение между изменениями костной ткани на КЛКТ или ОПТГ снимках с изменениями уровня остеопротегерина, sRANK-L и костного изофермента щелочной фосфатазы, что поможет определить наиболее полную картину состояния костной ткани челюстей. Эти исследования также помогут прогнозировать исходы лечения дефектов зубных рядов с применением искусственных опор и сформировать дальнейшую тактику ведения пациента.

Большинство зарубежных авторов [45, 45, 47, 50, 51, 65, 68] на сегодняшний день считают определение маркеров метаболизма костной ткани основным диагностическим критерием, без определения которого оперативное вмешательство, проводимое на костной ткани челюстей и не только, считается просто невозможным. Изучение процессов метаболизма костной ткани является в последнее время наиболее актуальной проблемой.

Нельзя говорить об имплантации как о новом методе замещения дефектов зубных рядов – все большее количество пациентов обращается с жалобами на несостоятельность протезов на имплантатах ввиду долгого пользования ими. Характер жалоб многообразен: от перелома коронковой части протеза до подвижности целой мостовидной конструкции и острых болевых ощущений в области протеза. В целом их можно распределить на две группы. Первая связана с нарушением ортопедической функции протеза: перелом винта, скол коронки, нарушение прилегания коронковой части к имплантату, возникновение подвижности за счет механической раскрутки запорного винта при винтовой фиксации, расцементировка при цементной фиксации. Также при цементной фиксации может произойти раскручивание запорного винта абатмента и отсутствие расцементровки. Тактика лечения при данном развитии событий обычно ограничивается заменой ортопедической конструкции или ее восстановлением посредством замены запорного винта абатмента или коронки при винтовой фиксации. Вторая группа жалоб связана с нарушением функции имплантата, резорбцией костной ткани вокруг шейки и, соответственно, подвижностью всей конструкции, присоединением патологических процессов и

нарушением общего метаболизма организма, вследствие чего нарушается и процесс ремоделирования костной ткани. С врачебной точки зрения, причин, по которым может выйти из строя протез на искусственных опорах в процессе использования, очень много: травмы (переломы челюстей, перелом альвеолярного отростка верхней и альвеолярной части нижней челюсти, перелом коронок на имплантатах), плохая гигиена полости рта, изменение общего состояния здоровья пациента, изменение иммунного статуса. Выяснение причин, выявление осложнений и определение дальнейшей тактики ведения таких пациентов является актуальной проблемой и требует немедленного решения для улучшения качества жизни пациентов с протезами на имплантатах.

Исследование изменений состояния костной ткани с помощью биохимических и рентгенологических параметров костной ткани альвеолярного отростка верхней и альвеолярной части нижней челюстей поможет как в прогнозировании сроков службы имплантатов, так и в выявлении осложнений в процессе пользования имплантатами как искусственными опорами.

В отдаленные сроки после протезирования на искусственных опорах (от 7-ми до 10 лет) происходит дезинтеграция примерно 50% имплантатов разной формы и размеров. Если сравнивать данные сроков протезирования, то к семи - десяти годам теряется 50% опорных зубов. По данным отечественной литературы [13, 30, 33], сроки службы мостовидных протезов с опорой на свои зубы составляют 5-7 лет, и по зарубежным – 6-8 лет. Возникает закономерный вопрос, что делать в последующий период, как осуществить последующую тактику ведения пациента с дефектами зубных рядов после потери протеза.

Некоторые авторы считают, что после этапа протезирования постепенно начинает происходить значительная убыль костной ткани, особенно в 1 год после протезирования, и к моменту достижения срока в 5 лет - 7 лет деструкция достигает уровня, при котором протез становится несостоятелен и дальнейшее протезирование несъемным ортопедическим протезом с опорой на имплантаты невозможно. Выходом из данной ситуации является применение съемных протезов. Однако, учитывая недостатки съемных конструкций, пациент

возвращается для изменения конфигурации альвеолярного отростка верхней челюсти и альвеолярной части нижней челюсти. Проведение реконструкции альвеолярного отростка верхней челюсти и альвеолярной части нижней челюсти является не всегда возможным, поскольку по прошествии времени меняется не только клиническая ситуация в полости рта пациента, но и общее состояние здоровья.

Актуальность данной темы подтверждается также исследованиями, проведенными многими авторами [5, 9, 10, 21, 23, 24, 33, 45, 45]. Эти авторы доказательно утверждают о высокой информативности биохимических исследований для определения состояния метаболизма костной ткани и обосновывают выбор тактики ведения пациентов с различной патологией. Но, по мнению одних, для диагностики и определения лечения достаточно значений одного показателя, другие же, напротив, говорят о необходимости использования нескольких маркеров для получения наиболее достоверной информации. Количественный состав маркеров метаболизма костной ткани многообразен, и получить данные о каждом известном маркере для определенного пациента максимально сложно из-за достаточно долгого времени такого исследования, а также дороговизны реактивов для каждого. Настоящее исследование предлагает наиболее информативный набор маркеров метаболизма костной ткани в средней ценовой категории, что, по мнению авторов, в ближайшем будущем позволит повысить уровень диагностики для определения дальнейшей тактики лечения и, следовательно, улучшит качество жизни пациента.

Анализ отечественной и зарубежной литературы показал, что в настоящее время активно изучаются процессы, происходящие на клеточном и внутриклеточном уровне, однако в области дентальной имплантологии отсутствуют исследования процессов остеокластогенеза, которые позволили бы грамотно спрогнозировать лечение с применением дентальных имплантатов, и осуществить мониторинг состояния костной ткани на всех этапах лечения с применением искусственных опор, что подтверждает актуальность данной темы.

Цель: установить закономерности изменения состояния костной ткани альвеолярного отростка верхней челюсти и альвеолярной части нижней челюсти у больных с дентальными имплантатами в отдаленные сроки для улучшения качества хирургического лечения с применением дентальных имплантатов.

Задачи:

1. Определить зависимость изменений биохимических параметров метаболизма костной ткани альвеолярного отростка верхней и альвеолярной части нижней челюстей у больных с частичной и полной потерей зубов от характера интеграции искусственных опор в отдаленные сроки.
2. Исследовать методы позволяющие оценить изменения костной ткани альвеолярного отростка верхней и альвеолярной части нижней челюстей у больных с частичной и полной потерей зубов, с применением имплантатов как искусственных опор с помощью современных методов диагностики.
3. Установить физиологически допустимые границы биохимических показателей OPG и sRANK-L для использования в качестве диагностического метода при дентальной имплантации в хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии.
4. Определить возможность использования биохимических маркеров остеокластогенеза для выявления показаний к дентальной имплантации и реконструктивным вмешательствам на верхней или нижней челюсти при несостоятельности протеза на искусственных опорах, установленных более шести лет назад.

Научная новизна.

Определены изменения маркеров костной ткани в сыворотке крови у пациентов с применением имплантатов как искусственных опор, а также визуальные изменения при проведении рентгенографии (ОПТГ и КЛКТ). Определены физиологические границы остеопротегерина и sRANK-L и их соотношения для прогнозирования результатов имплантации в отдаленный срок, динамики процесса интеграции имплантатов, а также для расширения показаний к

повторному использованию искусственных опор ввиду несостоятельности протезов на искусственных опорах по истечении времени.

Обнаружена возможность восстановления функциональной и эстетической целостности зубных рядов пациентов, когда протез на искусственных опорах уже не состоятелен и нуждается в удалении, на основании биохимических данных, а именно основываясь на определении маркеров остеокластогенеза.

Впервые определены физиологические границы OPG и sRANK-L у больных с установленными искусственными опорами в отдаленные сроки в хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии.

Практическая значимость.

Определение биохимических маркеров остеокластогенеза, а также их соотношений, может быть использовано при прогнозировании сроков службы протезов на имплантатах, мониторинге динамики процесса интеграции имплантатов в костной ткани. Использование этих данных может, проводиться не только на этапе установки и в процессе использования протеза, но и когда протез на имплантатах становится не состоятельным, и позволит определить дальнейшую тактику ведения пациента.

Внедрение результатов исследования.

Результаты исследования внедрены в практику врачей стоматологов ортопедического и хирургического отделения стоматологической поликлиники ТГМУ Минздрава России, стоматологической клиники ООО «Клиника профессора Стрельникова», ассоциации независимых клинико-диагностических лабораторий ИП «Лаборатория профессора Слюсаря». Предложенная методика используется в учебном процессе стоматологической поликлиники ТГМУ.

Апробация диссертации.

Основные материалы и положения работы доложены и обсуждены:

1. На конференции, посвященной шестидесятилетию стоматологического факультета ТГМУ, а так же на Всероссийской научно практической Конференции

с международным участием «Новое в этиологии, патогенезе и совершенствовании способов профилактики и лечения стоматологических заболеваний»

2. По теме диссертации опубликованы 4 работы в рекомендованных ВАК изданиях.

3. Материалы диссертации изложены на заключительном этапе обучения в аспирантуре в виде представления доклада НКР Государственной аттестационной комиссии, с оценкой отлично.

4. Предварительная защита диссертации проведена на межкафедральном заседании от 3.10.17 г.

Положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Определение биохимических маркеров остеокластогенеза позволяет прогнозировать дальнейшую тактику ведения больного после удаления конструкции на искусственных опорах, а также возможность коррекции костной ткани.

2. Определение биохимических маркеров костной ткани позволяет осуществлять мониторинг остеоинтеграции на всех этапах протезирования, на искусственных опорах, а также по прошествии длительного срока службы.

3. Определение биохимических маркеров костной ткани OPG и sRank-L позволяет определить характер интеграции костной ткани вокруг дентальных имплантатов, установленных более шести лет назад.

4. Установленные физиологические границы значений маркеров остеокластогенеза могут использоваться в качестве дополнительного метода диагностики в дентальной имплантологии и челюстно-лицевой хирургии.

Объем и структура диссертации.

Диссертация выполнена по плану научно-исследовательских работ Тверского государственного медицинского университета. Объем диссертации составляет 105 страниц машинописного текста, содержит 14 таблиц и 19 рисунков. Список использованной литературы включает 169 источников, из них 40 отечественных авторов и 129 –иностранных.

Работа запланирована и выполнена на кафедре хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Тверского ГМУ Минздрава РФ.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Роль метаболизма костной ткани и изменение его показателей при проведении оперативного лечения с применением дентальных имплантатов

На сегодняшний день дентальная имплантация занимает одну из лидирующих позиций в лечении больных с диагнозом «частичная или полная потеря зубов». Применяя данную методику лечения, необходимо принимать во внимание не только состояние полости рта, но и общее состояние пациента. Процессы, протекающие в организме на конкретный момент, могут значительно повлиять на интеграцию имплантата в костной ткани в послеоперационном периоде, а также снизить срок службы искусственной опоры. Имплантат в данном случае выступает в качестве индикатора общих процессов, как инородное тело в организме, а маркеры метаболизма костной ткани как диагностический тест, оценивающий состоятельность костной ткани по прошествии длительного времени использования дентальных имплантатов, а также для определения возможности проведения оперативного вмешательства.[4, 5, 21, 23, 24, 38, 135].

Понятие остеоинтеграции дентальных имплантатов.

Открытие остеоинтеграции принадлежит шведскому ученому, профессору Пер-Ингвару Бранемарку. В 1965 году профессор Бранемарк был руководителем исследовательской группы из Университета Гетеборга по изучению регенерации костных тканей после травм различной локализации. В ходе эксперимента в тазобедренную кость кролика был установлен титановый датчик. По окончании эксперимента во время попытки извлечь датчик для интерпретации данных было выявлено, что прибор, имея титановый корпус, сросся с костной тканью и его извлечение невозможно без локализованных направленных усилий с применением дополнительных инструментов и нарушением целостности тазобедренной кости кролика.

Таким образом, в ходе другого исследования открылась возможность и появилась идея о дальнейшем изучении процесса срачивания инородного титанового тела и живой костной ткани.

Согласно зарубежным и отечественным источникам литературы [19, 35, 35] в настоящее время выделяют три фазы остеointegrации: гемостатическую, фазу остеогенеза и фазу ремоделирования костной ткани.

Первая фаза – гемостатическая, или фаза первичного контакта инертного материала и кровяного сгустка – в эту фазу посредством трепанирования костного ложа происходит повреждение костной ткани, нарушение целостности сосудов. Развивается сосудисто-тромбоцитарный гемостаз. Вследствие свертывания крови осуществляется переход растворимого белка фибриногена в нерастворимый фибрин, который затем формирует фибриновую матрицу, по которой из окружающих тканей под воздействием тромбоцитарных факторов роста недифференцированные остеогенные клетки оседают на поверхность введенного имплантата. Спустя некоторое время происходит ретракция (уплотнение) кровяного сгустка.

Во второй фазе происходит дифференцировка остеобластов и продукция остеоида. В результате минерализации костного матрикса происходит костное образование.

Третья фаза – фаза ремоделирования костной ткани – сопровождается циклами резорбции и образования костной ткани [35, 35].

По мнению Кулакова А. А. и соавторов (2006 г.), очень важную роль в вопросе сроков службы искусственных опор играет именно процесс установки имплантата и послеоперационный период, в ходе которого пациент должен безукоризненно выполнять все требования и назначения лечащего врача [15, 16, 20,21].

Существует совершенно противоположная точка зрения, когда основным является выбор имплантата и его конструкции [19, 20, 21, 41, 42, 65]. Некоторые авторы считают, что основой проведения успешной операции является оценка

плотности костной ткани и уменьшить количество осложнений можно благодаря ее измерению и подбору резьбы имплантата, подходящего именно для данного типа кости, на этапе планирования операции [41, 42, 65].

Мнения по установке имплантатов, в рамках указанного времени, разнятся. На сегодняшний день практикующие имплантологи стали больше обращать внимание на общее состояние организма пациента, и, соответственно, на процессы метаболизма разных систем организма [4, 5, 10, 13, 15, 17, 20, 21, 35, 35, 38, 49, 136]. Именно поэтому, сейчас авторы научных работ и практикующие врачи отдают свое предпочтение изучению маркеров метаболизма костной ткани, изменению их показателей на протяжении всего периода лечения с применением искусственных опор и прогнозирования стоматологических заболеваний [21, 23, 24, 33].

По данным литературы, изменения маркеров метаболизма кости значительно влияет на прогнозирование результатов дентальной имплантации. По мнению И. В. Киселевой (2014), использование маркеров метаболизма костной ткани в оценке состояния кости позволяет скорректировать показания к проведению хирургических вмешательств, а также во взаимном дополнении рентгенологические и биохимические параметры позволяют скорректировать сроки реабилитации пациентов с частичным отсутствием зубов. В работе задействованы следующие маркеры метаболизма костной ткани: два из них позволяют определить образование костной ткани (остеокальцин и костный изофермент щелочной фосфатазы), а третий – резорбцию костной ткани (катепсин К) [21, 23, 24].

В.Н. Стрельников (2001), изучая содержание уровня фосфатидилинозитов в лимфоцитах крови, установил, что, имея данные об их содержании в лимфоцитах, можно прогнозировать исход лечения и значительно уменьшить количество неудачных исходов [21, 23, 24, 33], по его мнению на 15-20 %. Другие авторы считают, что основным критерием успешной операции является появление первичной интеграции (стабильности имплантата) [15, 19]. Также существует точка зрения о том, что при низкой первичной стабильности

интеграции (менее 3 мес.) достаточно увеличить сроки интеграции имплантата без нагрузки (например, с 3-х до 6-ти месяцев) до установки формирователя десны [4, 5, 7, 13, 16].

Таким образом, проблемы, связанные с интеграцией дентальных имплантатов, состоянием костной ткани в динамике, требуют детального, всестороннего изучения в целях выявления изменений метаболизма костной ткани для использования в дентальной имплантологии.

Биохимические маркеры метаболизма костной ткани.

Метаболизм костной ткани в организме человека – это процесс, протекающий на внутриклеточном уровне, благодаря которому происходит резорбция (биологическое удаление) старых костных тканевых структур и образование новой костной ткани [21, 23, 25, 33].

В поле зрения настоящего исследования попадают следующие маркеры метаболизма костной ткани:

sRANK-L и остеопротегерин играют ключевую роль в молекулярной регуляции остеокластогенеза. sRANK-L – растворимый лиганд RANK, также известный как остеопротегерин, лиганд (связывающий фактор), играющий ключевую роль в молекулярной регенерации ремоделирования костной ткани.

RANK продуцируется остеобластами и активирующими T лимфоцитами в третьей фазе остеоинтеграции. Он активирует специфический рецептор sRANK-L, который расположен на остеокластах и дендритных клетках. sRANK-L является основным стимулирующим фактором в образовании зрелых остеокластов, поэтому увеличение экспрессии sRANK-L приводит к резорбции костной ткани и, следовательно, к потере костной массы.

Остеопротегерин, также известный как остеокласт – ингибирующий фактор, является ключевым звеном ингибирования дифференциации и активации и функционирования остеокластов и поэтому имеет большое значение в процессе резорбции костной ткани. Остеопротегерин представляет собой гликопротеин, относящийся к семейству рецепторов фактора некроза опухоли. Являясь

своеобразной «ловушкой» рецепторов, остеопротегерин ингибирует связывание RANK и RANK–лиганда (sRANK-L), тем самым ингибирует мобилизацию, пролиферацию и активацию остеокластов. RANKL является членом суперсемейства лигандов – фактора некроза опухолей (TNF), а sRANK-L, в свою очередь, рецептором, родственным рецептору фактора некроза опухолей (TNF) [18, 25, 25, 43, 45, 45, 47, 63, 69, 70, 82, 83, 84, 85, 87, 94, 114].

У взрослых людей тРНК остеопротегерина сильно экспрессируют в различных тканях, печени, сердце, легких, почках, костях, плаценте, мозге [131, 137, 142, 143, 155, 156, 161]. Предполагается, что характер ремоделирования костной ткани определяется балансом между sRANK-L и остеопротегерина. Например, имеются данные о том, что недифференцированные стромальные клетки костного мозга в большей степени экспрессируют sRANK-L и в меньшей степени остеопротегерин [127, 129, 164, 165, 166]. Дисбаланс системы sRANK-L/ остеопротегерин приводит к серьезным нарушениям ремоделирования костной ткани, которые лежат в основе разрушения кости, соответственно нарушению нормального хода третьей, заключительной, фазы остеоинтеграции. Дисбаланс системы sRANK-L/ остеопротегерин может возникать при постменопаузальном остеопорозе, болезни Педжета, костных потерях при метастазах рака и ревматоидном артрите [25, 43, 45, 45, 63, 65, 67, 68, 69].

В настоящее время, по разным источникам [25, 43, 45, 45, 63, 65, 67, 68, 69, 74, 75, 80], показаниями к исследованию маркеров метаболизма костной ткани являются заболевания:

- постменопаузальный и сенильный остеопороз;
- глюкокортикоид-индуцированный остеопороз;
- заболевания с локальным ростом резорбтивной активности;
- мониторинг терапии остеопротегерином;
- артриты;
- онкологические заболевания.

В хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, можно выделить следующие состояния, при которых необходимо обратиться к данному виду диагностики:

- пародонтит различной степени тяжести;
- пародонтоз;
- деструктивные изменения костной ткани челюстей как следствие удаления новообразований как доброкачественных, так и злокачественных;
- остеомиелит челюстей;
- остеопороз костей лицевой части черепа;
- патологические переломы костей лицевого скелета, связанные с нарушением обмена веществ [8, 9, 10, 11, 21, 23, 25].

По мнению И.А. Скрипниковой, понимание молекулярных механизмов костного моделирования – важнейший шаг в развитии новых методик лечения заболеваний, связанных с нарушениями костного метаболизма [18]. Костное ремоделирование – непрерывный логичный процесс, который помогает устранить микроповреждения в костном матриксе, возникающие в течение жизни, сохранить костную архитектуру и поддерживать прочность костной ткани [18, 72, 73].

В работе Н. Е. Кушлинского и Ю. А. Тимофеева система RANK/sRANK-L/OPG описывается как элемент костного гомеостаза, обеспечивающий процесс ремоделирования костной ткани, важное звено некоторых патологических процессов, в основном онкологических заболеваний, сопровождающихся поражением костной системы, за счет преобладания процессов резорбции. В этом исследовании они заключили, что изучение системы RANK/sRANK-L/OPG при первичных новообразованиях костной ткани представляет собой актуальную задачу для исследования на клиническом материале, Определение маркеров остеокластогенеза по мнению авторов является основным критерием в постановке диагноза, и выборе лечения в онкологической практике [25, 72, 73].

Основное направление работ с использованием таких маркеров метаболизма костной ткани, как остеопротегерин в стоматологии, по данным литературы,

посвящено диагностике и лечению хронических воспалительных заболеваний. Например, в исследовании И. Л. Горбуновой, Т. В. Притыкиной, С. Б. Путинцева, И. Р. Хришпенс (2007) показано, что количество OPG в крови больных пародонтитом снижается при повышении тяжести течения процесса в пародонте [9, 10, 49, 57]. Авторы также предполагают, что остеопороз челюстных костей развивается вследствие снижения продукции OPG, сочетающегося с усиленной экспрессией sRANK-L [10].

И.В. Киселева (2014) исследовала в своей работе изменение маркеров метаболизма костной ткани в сыворотке крови у больных остеопорозом и пришла к выводу, что метаболизм костной ткани характеризуется двумя противоположными процессами: образованием новой костной ткани остеобластами и деградацией старой – остеокластами, причем количество новообразованной ткани эквивалентно разрушенной. При остеопорозе разрушение кости не компенсируется ее формированием – баланс этих процессов становится отрицательным. При этом определение биохимических маркеров метаболизма костной ткани позволяет оценить состояние кости, установить скорость обменных процессов в костной ткани, позволит проводить мониторинг остеопороза антирезорбтивными препаратами, а также проводить различные лечебные мероприятия на кости. В своем исследовании автор определила, что для мониторинга лечения остеопороза необходимо использовать маркеры метаболизма костной ткани, такие как: остеокальцин, костный изофермент щелочной фосфатазы и катепсин К, позволяющие одновременно охарактеризовать процессы формирования и резорбции кости. Это дает возможность оценить эффективность лечения и прогнозировать восстановление минеральной плотности кости при проведении реконструктивных операций на челюстях, при планировании оперативного вмешательства [21;23;24;75]. Настоящее исследование предлагает другой набор маркеров, характеризующий процессы резорбции костной ткани в более отдаленные сроки, которое позволит определить тактику дальнейшего лечения с использованием протезов на искусственных опорах.

Практически отсутствуют научные работы на тему изменения метаболизма костной ткани в дентальной имплантологии. Хотя, по мнению автора настоящего исследования, изменения параметров метаболизма костной ткани является достоверным диагностическим критерием в определении состоятельности протеза на искусственных опорах и определении дальнейшей тактики ведения пациента.

Изучению метаболизма костной ткани и изменение ее показателей при проведении оперативного лечения с применением дентальных имплантатов уделяется внимание как в отечественной, так и в зарубежной литературе, но недостаточно. Не исследован вопрос о возможности использования параметров метаболизма костной ткани в качестве достоверного диагностического критерия в определении состоятельности протеза. Нет данных о физиологических границах маркеров остеокластогенеза применительно к дентальной имплантологии.

1.2 Диагностические методы, позволяющие выявить изменения костной ткани у больных с частичной потерей зубов, с применением имплантатов в отдаленные сроки

Способы оценки состояния костной ткани с помощью биохимических маркеров метаболизма костной ткани.

В последние годы для оценки состояния костной ткани для установки имплантата, а также определения других оперативных вмешательств по данным иностранных авторов [45, 65, 65, 68, 74, 76, 79] активно используется детальная диагностика биохимических параметров.

Судя по данным литературы, на протяжении использования протезов на искусственных опорах мониторинг качества костной ткани проводят единицы отечественных докторов. В своих работах В.Н. Стрельников; И.В. Киселева; И.Л. Горбунова доказали значимость биохимических исследований в хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, а также в ортопедической стоматологии и пародонтологии [9, 10, 21, 23, 24, 33]. По их мнению, определение биохимических маркеров костной ткани значительно облегчает постановку диагноза у пациентов с патологией зубочелюстной системы

и является основным диагностическим критерием, позволяющим оценить состояние костной ткани челюстей.

Диагностика осуществляется методом исследования сыворотки крови пациента, в которой определяют количественное содержание остеопротегерина и экспрессию sRank-L методом иммуноферментного анализа [2, 6, 12, 14, 20, 25]. Авторами [9, 10] доказано, что повышенная экспрессия sRank-L и пониженное содержание остеопротегерина в сыворотке крови свидетельствует о наличии у стоматологических пациентов патологии в виде пародонтита. Но, как известно, пародонтит – это заболевание, поражающее связочный аппарат зуба, имеющее локализованный или генерализованный характер, и, убирая причинный зуб или группу зубов, мы избавляем пациента от воспалительного процесса и предлагаем варианты дальнейшего лечения [35]. Общий клинический анализ крови у одного и того же пациента в период обострения заболевания и в период ремиссии разнятся по различным параметрам [35]. Следовательно, можно предположить, что и у пациентов с пародонтитом показатели sRank-L и остеопротегерина будут разными до и после вмешательства, в период обострения воспалительного заболевания и после удаления причин воспаления. Соединяя воедино все вышесказанное, можно предположить, что показатели вышеупомянутых маркеров метаболизма кости будут разными на различных этапах лечения с применением искусственных опор, в период первичной интеграции (около 6 месяцев) и в отдаленный срок (более семи лет).

Оценка состояния костной ткани с помощью рентгенологических методов исследования в отдаленный срок.

В большинстве организаций стоматологического профиля на сегодняшний день оценка состояния костной ткани на этапе остеоинтеграции заключается в динамическом наблюдении с применением рентгенологических методов исследования. Множество авторов считают эту методику самой актуальной и достоверной [4, 5, 13, 17, 28, 30, 31, 33, 35, 136].

При работе с ОПТГ оценивают пористость костной ткани, наличие участков просветления, в самой уязвимой области шейки установленного имплантата.

Многие практикующие хирурги используют для оценки костной ткани шкалу плотности по Джуди и Мишу. В соответствии с этой шкалой: кость 1 типа (D1) – кортикальное вещество, незначительное количество губчатого вещества; кость 2 типа (D2) – количество кортикального и плотного губчатого вещества прямо пропорциональны; кость 3 типа (D3) – тонкая кортикальная пластинка, плотное губчатое вещество; кость 4 типа (D4) – тонкая кортикальная пластинка, значительное количество рыхлого губчатого вещества.

Плотность костной ткани при КТ оценивают при помощи функции денситометрии [24, 28, 31].

Рентгенологическое исследование в виде ортопантограммы – самый распространенный вид диагностики состояния костной ткани и зубов. Однако применение традиционного рентгенологического исследования не всегда дает нужное количество информации, необходимой хирургу для оценки состояния костной ткани и определения будущей локализации имплантата [24, 28, 31]. Иногда для более эффективной визуализации приходится прибегать к другим специальным методам рентгенографии, таким как визиография (прицельный интраоральный снимок) и компьютерная томография. При использовании визиографии получается более четкое изображение, т.к. в результате укладки в определенную область (в нашем случае, беззубую область в месте постановки будущего имплантата) на снимке сокращается количество наслаиваемых структур, но изображение все равно остается суммационным двухмерным (плоским), произведенным в одной проекции. Соответственно, мы можем говорить только о расстоянии от альвеолярного гребня (в длину) до важных анатомических образований.

МСКТ в сравнении с ОПТГ позволяет более детально оценить положение будущего имплантата и расстояние от альвеолярного гребня до важных анатомических структур. При линейной мультиспиральной томографии (МСКТ) доза лучевой нагрузки, значительно превышает таковую при проведении ОПТГ или КЛКТ. Изображение срезов МСКТ выполняется на пленочной бумаге, что может в некоторой мере искажать восприятие и анализ полученных данных. В

отличие от КЛКТ при выполнении МСКТ отсутствуют инструменты, необходимые стоматологу для определения будущей конструкции. Программное обеспечение всех аппаратов КЛКТ предоставляют стоматологу возможности для предварительного моделирования.

При использовании конусно-лучевой компьютерной томографии можно четко распознать дефект костной ткани. В этом случае удастся получить трехмерное изображение или срез нужного участка костной основы, что позволяет детально разработать план хирургического вмешательства. А также определить плотность костной ткани (денситометрия), что необходимо для планирования имплантации и для контроля состояния кости в отдаленный период после операции имплантации. Плотность костной ткани при денситометрии определяется по шкале Хаунсфилда. Выполнение сравнительных характеристик исследований, проведенных на различных аппаратах, проблематично в виду несогласованности шкал производителей.[24, 28, 31].

При сравнении и исследовании методик КТ и ОПТГ мнения авторов разнятся. Например, Ламорал и соавторы в 1990 г. нашли, что им обоим, в равной степени, присущи недостатки, и пришли к выводу, что стандартная методика ортопантомографии в сочетании с клиническими методами наиболее надежный, простой и повсеместно доступный метод предоперационной подготовки пациентов.

Противоположного мнения придерживаются Лам с соавторами уже в 1995 г., которые считают ортопантомографию устаревшим методом. Исследования, проведенные авторами на 10 пациентах, выявили несоответствие размеров костной основы на рентгенограмме в условиях, когда истинный размер кости был меньше 15 мм.

Учитывая предыдущий опыт и развитие технологии, в своем системном обзоре Мохаммед А. Альшери, Хади М. Алямри и Мазен А. Альшальхуб (2011) обосновали, что наиболее информативным методом диагностики, прогнозирования и последующего наблюдения является КЛКТ, поскольку

позволяет определить точно размеры костной ткани и локализацию важных анатомических образований [28].

На этапе первичного обследования пациента, пользующегося протезами на искусственных опорах на протяжении нескольких лет, определив клиническую картину по КЛКТ и данных инструментальных методов обследования, сказать о состоятельности или несостоятельности протеза на искусственных опорах при отсутствии подвижности, но обнажении шейки имплантата, с уверенностью мы не можем. По мнению некоторых авторов, при обнажении шейки имплантата и определении резорбции костной ткани вокруг его шейки на ОПТГ, КЛКТ или МСКТ, но отсутствии подвижности протеза, можно провести оперативное вмешательство по восполнению объема участка потери костной ткани, тем самым «спасти» имплантат от потери стабильности и восстановить функции протеза, продлить срок его службы вне зависимости от объемов потерь костной ткани [5, 7, 13]. В разрез с этим следует мнение, что при потере костной ткани более 5 мм, протез подлежит удалению, вне зависимости от подвижности [5, 7, 13, 16]. Так авторами настоящего исследования предлагается методика оценки состоятельности костной ткани, в которой установлены искусственные опоры. Возможно не только определение состоятельности протеза, основанное на выявлении биохимических параметров костной ткани, но и прогнозирование результатов лечения, будь то реконструкция костной ткани вокруг шейки имплантата, или же после установки новой конструкции.

Другие диагностические методы, позволяющие выявить изменения костной ткани при лечении пациентов с использованием искусственных опор в различные сроки после проведенного лечения.

Костная ткань челюстей представляет собой разновидность соединительной ткани и является частью костной системы организма и опорно-двигательного аппарата.

Основные диагностические методы, к которым прибегает большинство авторов и практиков, изложены выше. Однако существует ряд иных методик, позволяющих оценить состояние костной системы организма в целом, некоторые

из них как теоретически, так и практически можно применить к определению состояния костной ткани челюстей [7, 35, 37].

Барнетт и Нордин (1960) разработали очень подходящий для практики метод количественного анализа параметров рентгенограмм, не требующий специального оборудования. Для периферического индекса они измеряют толщину кортикального слоя бедренной кости примерно на 10 см ниже малого вертела и второе измерение пяточной кости в её середине. Для центрального индекса — высоту тела позвоночника LII и LIII в вентральном отделе и в её середине на боковой рентгенограмме поясничного отдела позвоночника. Авторами было установлено, что у здоровых лиц индекс пястной кости превышает 43%, бедренной — 54% и позвоночника — 80%. Подобный кортикальный индекс можно измерить также в других костях, например, индекс ключицы или верхней и нижней челюстей. Это исследование получило название индекс Нордина-Барнетта. [34, 35]

В последнее время все больше имплантологов применяют при работе инструментальный интра- и постоперационный инструментальный метод, именуемый частотно-резонансный анализ стабильности дентальных имплантатов [1]. Метод частотно-резонансного анализа имплантатов предложен N. Meredith в 1997 году; в клинической практике используется прибор “Osstell mentor”, производства фирмы Integration Diagnostics (Швеция). Прибор состоит из приборного блока с компьютерным анализатором, излучателя-приемника электромагнитного поля и намагниченного штифта, присоединяемого к имплантату. Метод основан на регистрации резонансных электромагнитных колебаний имплантата и окружающей кости при воздействии на них электромагнитного поля посредством намагниченного штифта. Устойчивость выражается в единицах коэффициента стабильности имплантата - Implant Stability Quotient (ISQ) по шкале от одного до ста [1, 7, 24]. Как заключили в своем системном обзоре Арутюнов С.Д., Олесова В.Н. (2010), с достаточной определенностью можно утверждать, что средние показатели ISQ при установке различных имплантатов находятся в области 60-65 единиц, что достаточно для

непосредственной нагрузки имплантата. Очевидно, первичные показатели ISQ выше на нижней челюсти и в плотной костной ткани. Через 3 месяца функционирования имплантаты с ранней и отсроченной нагрузкой, как правило, не различаются по показателям ISQ. К этому времени исчезает разница в показателях ISQ в зависимости от челюсти и типа костной ткани [1].

Говоря о современном подходе, стоит упомянуть работу Российских исследователей Жукоцкого А.В. и Вартапяна К.Ф. (2012) о способе исследования и диагностики патологии костной ткани при сахарном диабете. Они осуществляли морфоденситометрический анализ изображения исследуемых участков костной ткани. Формировали морфофункциональную структуру в виде графа, разделяющего исследуемый участок костной ткани на структурно-функциональные участки, и сравнивали показатели этих участков: конформацию и конфигурацию графа, его замкнутые и разомкнутые элементы. При наличии изменений конформации, конфигурации, количества замкнутых и разомкнутых элементов выявляют патологическое состояние костной ткани при сахарном диабете. Предлагаемое ими изобретение позволяет получать более объективную картину изменений в костной ткани на уровне ее структуры, основными характеристиками которой являются морфофункциональные показатели, являющиеся предикторами сахарного диабета [34].

Также для определения состояния костной ткани используют метод сцинтиграфии скелета. Сегодня для сцинтиграфии обычно используют соединения фосфата технеция 99m . Включение радионуклида в кость зависит от кровотока и обмена веществ в пораженном отделе скелета. Области с высоким кровотоком и высоким костным обменом веществ (при переломах, инфекции, гиперпаратиреозе, злокачественных опухолях, метастазах) выглядят на сцинтиграфии как "горячие очаги". После перелома кости наблюдается повышенное накопление радионуклида, которое нормализуется через 24 месяца (дифференциация между старыми и свежими компрессионными переломами позвонков). Метастазы можно отличить от свежих компрессионных переломов позвонков только тогда, когда метастазы обнаруживаются также и в других

отделах скелета. Узор распределения радионуклида при метастазах случайный, при остеопорозе равномерный в типичных для данного патологического процесса местах: ребра, позвонки, пяточные кости, кости лицевого скелета черепа, особенно нижняя челюсть [34, 37].

Диффузно повышенное накопление радионуклида во всем скелете говорит о почечной остеопатии или остеомалации, с "горячими очагами" в области лоозеровских зон. При остеопорозе накопление радионуклида чаще понижено [34, 35, 37].

Также общеизвестен метод определения кальция в сыворотке крови. Кальций циркулирует в крови в трех фракциях: ионизированный (50%), связанный с белками (40%) и в виде соединений цитратов и фосфатов (10%). Нормальный показатель общего кальция — 2,25-2,75 ммоль/л. При гипопроотеинемии показатели кальция в плазме крови низкие, при гиперпротеинемии — высокие. Ионизированный кальций можно выделить только при помощи ионоспецифических электродов, а не посредством сложных расчетов, беря во внимание общий кальций, альбумины, глобулины и показатели рН крови. Определение в сыворотке крови ионизированного кальция представляет в большинстве случаев лишь научный интерес [7, 34, 35, 37].

1.3 Деструктивные изменения костной ткани после экстракции имплантата и способы её коррекции, возможности повторной установки имплантатов

Одно из лидирующих положений среди всех хирургических стоматологических операций в нынешнее время занимают пластика костной ткани с помощью ауто-, алло-, ксено- трансплантатов, после ее деструктивных изменений вследствие травматичного удаления зубов или протезов на искусственных опорах, после перенесенных воспалительных заболеваний костной ткани (остеомиелит), при остеопорозе, сахарном диабете, онкологических заболеваниях. Также пластика костной ткани применяется при периимплантитах после удаления имплантатов. Настоящее исследование в первую очередь интересуется изменением состояния костной ткани вследствие длительной нагрузки

имплантата на кость. На успешный исход имплантации и более длительный срок их службы в первую очередь влияет определение показаний и противопоказаний к проведению операции [4, 15, 17, 19, 20, 136].

Показания и противопоказания к применению дентальных имплантатов.

Основываясь на данных литературы, можно сказать, что основным показанием к использованию дентальных имплантатов является отсутствие одного зуба, группы зубов, а также полная потеря зубов. Наряду с этим, некоторые авторы выделяют ряд показаний, связанных с невозможностью использования других ортопедических конструкций, используемых в лечении частичной или полной потери зубов, таких как повышенная чувствительность к акриловой пластмассе, выраженный рвотный рефлекс, аллергические реакции на металлы, нарушение функциональной окклюзии и, как следствие, возникновение болевого синдрома дисфункции ВНЧС [15, 17, 19, 20, 37]. Также, говорят о возможности улучшения фиксации съемных зубных протезов с помощью постановки имплантатов на беззубых челюстях.

Противопоказания к оперативному вмешательству можно разделить на общие и местные. К общим следует отнести системные заболевания организма, такие как остеопороз, системные васкулиты, сахарный диабет, онкологические заболевания, системные заболевания печени и почек, ВИЧ, гепатиты. К местным относится генерализованный или локализованный пародонтит, некачественная гигиена полости рта, множественные кариозные и некариозные поражения зубов, травмы челюстно-лицевой области.

Среди противопоказаний для проведения дентальной имплантации можно выделить относительные и абсолютные противопоказания [13, 15, 17, 19, 20, 37, 136].

К относительным противопоказаниям большинство авторов относят: ВИЧ СПИД, бруксизм, вредные привычки (курение табака; злоупотребление алкоголем, наркомания), отсутствие навыков качественной гигиены полости рта,

аномалии прикуса, генерализованный или локализованный пародонтит тяжелой степени, остеопороз, пожилой возраст пациента [4, 13, 15, 17, 19, 20, 37].

Говоря о генерализованном пародонтите, необходимо отметить, что некоторые авторы считают это заболевание абсолютным противопоказанием к применению искусственной опоры, так как оставшиеся зубы являются очагом хронической инфекции и последующем это может явиться причиной развития воспаления вокруг искусственной опоры [4, 13, 15, 17, 19, 20, 37].

Выраженная атрофия, или дефект костной ткани альвеолярного отростка верхней и альвеолярной части нижней челюсти, в настоящем отошли на второй план в связи с возможностями челюстно-лицевой хирургии по восполнению костного объема за счет ауто/алло трансплантатов кости.

Согласно мнению Рандельжофер П. и соавторов, учитывая пожилой возраст и наличие сопутствующей патологии, все хирургические мероприятия должны быть по возможности минимально инвазивны [31].

К абсолютным противопоказаниям, по мнению Кулакова А.А., Бабаева А.О. относят: беременность, заболевания крови и кроветворных органов, заболевания ЦНС (как врожденные, так и приобретенные), злокачественные новообразования, туберкулез, системные заболевания соединительной ткани (ревматические, ревматоидные процессы, дерматозы, склеродермия.), заболевания слизистой оболочки полости рта (хронический рецидивирующий афтозный стоматит, красная волчанка, пузырчатка, синдром Шегрена, синдром Бехчета), сахарный диабет 1 типа, иммунопатии [20].

По мнению многих авторов [4, 13, 15, 17, 19, 20, 37], критерием успешного проведения операции имплантации является учет возраста пациента. Ранее считалось возможным проведение операции пациентам до 60 лет, однако в настоящее время при условии удовлетворительного состояния здоровья, при малом наличии общесоматической патологии, она возможна и в более старшем возрасте [4, 13, 15, 17, 19, 20, 24, 37].

Рассматривая изложенное выше, можно сказать, что для определения показаний для использования искусственных опор необходимо детальное и конкретизированное обследование организма пациента, выявление общесоматической патологии до операции.

Обследование пациента на этапе подготовки к дентальной имплантации.

Обследование пациента на этапе подготовки к операции постановки дентального имплантата, по нашему мнению, должно быть максимально обширным. Но это не всегда соответствует желаниям пациентов по причине наличия у них информации из возможных источников на тему дентальной имплантации (интернет, короткое описание в рекламных буклетах различных частных и государственных учреждений.). Таким образом, в первую очередь, необходимо на этапе консультации четко объяснить больному принципы вмешательства и их зависимость от общего состояния организма и, самое главное, пояснить ценность детального анализа и диагностики сопутствующей патологии.

Тщательный сбор анамнеза поможет адекватно оценить состояние пациента и готовность его организма к проведению операции. По общепринятому принципу, помимо выяснения анамнеза заболеваний зубов и слизистой оболочки полости рта, он обязан включать в себя выяснение не только общесоматической патологии, имеющей место на момент консультации, но и перенесенных заболеваний, хронических заболеваний. При выяснении жалоб пациента на момент приема, несмотря на желание пациента иметь протезы с опорой на зубные имплантаты и положительную мотивацию этого, всегда уточняют возможную связь жалоб на местные изменения с общими заболеваниями и системной патологией. Особое внимание обращают на жалобы, связанные с нарушением слюноотделения, болевыми ощущениями при открывании рта и жевании, кровоточивостью десен, нарушением чувствительности слизистой оболочки рта. Следует учитывать причину потери зубов и то, как проходило их удаление, возникшие осложнения и их последствия [15, 17, 19, 20, 37].

Очень важным критерием оценки состояния больного является внешний осмотр, осмотр полости рта, и, соответственно, тщательный осмотр места

проведения операции. Проведение предыдущего осмотра осуществляется по общепринятым в хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии нормам. Особое внимание следует обратить на форму альвеолярного отростка в беззубой области, визуально определить расстояние до сохранившихся зубов (расстояние между ними при включенном дефекте), их форму и наклон, вертикальное или горизонтальное перемещение сохранившихся зубов [15, 17, 19, 20, 37]. Далее следует инструментальное исследование лица, челюстей и зубов. Основными критериями здесь является определение прикуса и антропометрических данных (лицевые параметры определяют по фиксированным общепринятым антропометрическим точкам).

Цель зубной имплантации не только восстановление функции и эстетики зубочелюстной системы, но и достижение «гармонии» лица, поэтому при составлении плана имплантации необходимо определять параметры лица, используя правила антропометрии [7, 15, 17, 19, 20, 37].

О результатах денальной имплантации в отдаленный период.

Самым актуальным на сегодняшний день вопросом имплантологии является срок состоятельности имплантата и процессы, происходящие в костной ткани челюсти в области установленной ранее искусственной опоры. Точно спрогнозировать результаты имплантации, обоснованно определить сроки службы имплантата еще не удавалось никому. Самым важным для пациента является вопрос о приживлении имплантата. Среди пациентов бытует ошибочное мнение о том, что постановка имплантата проводится один раз и на всю жизнь [7, 15, 17, 20]. Одной из основных задач лечащего врача-стоматолога-хирурга (как говорилось ранее) является объяснить пациенту принцип «работы» имплантата.

Эффективности протезирования пациентов с применением искусственных опор посвящено огромное количество работ. Так, например, Томас Альбректссон и соавторы (1988) произвели анализ данных о 8139 искусственных опорах, поставленных в 14 клиниках Швеции. Показателями успешно проведенного лечения служили: отсутствие подвижности имплантата и костной основы на рентгенограмме; уменьшение величины костной ткани после первого года, не

более 0,2 мм. Успех был признан в 99,1 % случаев протезирования на нижней челюсти и в 84,9% – на верхней. Самое большое количество осложнений произошло в срок от 5 до 7 лет. В данном сообщении имеются данные об использовании имплантатов для челюстно-лицевых больных. Искусственные опоры применялись в кости, подвергшейся облучению или пересаженной костной ткани. Положительный результат достигнут в 91,5% случаев на нижней челюсти и в 81,25% – на верхней. В эти данные авторы внесли поправку в 1,2% – за счет умерших пациентов по различным причинам до истечения гарантированного срока в 5 лет [33].

По мнению Бальши и соавторов (1989), для прогнозирования результатов имплантации необходимо тщательное выполнение всех этапов (включая консультативный) имплантации. По их мнению, при несоблюдении этих правил возможны шесть основных категорий осложнений: эстетические, фонетические, операционные, биологические, механические, эргономические [24, 33].

По современным отечественным и зарубежным источникам 2011-2017 г.[4, 10, 13, 16, 20], считается, что основной причиной потери функциональности протеза на искусственных опорах, установленных несколько лет назад, является присоединение вторичной инфекции, обострение хронических заболеваний, а также неадекватное распределение нагрузки на костную ткань вследствие неправильной его установки [19, 20, 24]. Так, например, по мнению Архипова А.В. 2005 [4], если имплантат установлен правильно, при соблюдении протокола установки (который является специфическим для каждой имплантационной системы) и при полном соматическом здоровье пациента, приживаемость отмечается в 100% случаев. В разрез с этим, Ю. Беккер и Ф. Щварц [35] утверждают, что правильной установки недостаточно – также важна поверхность и материал имплантата.

Микротрещины вследствие пескоструйной обработки, микро и макроэлементы поверхности имплантата, очистка после протравливания – все это имеет значение [19, 20, 24]. Если теоретически предположить, что поверхность имплантата идеально чиста, микро- и макро- элементы поверхности имплантата

соответствуют физиологическим нормативам, то, устанавливая такой имплантат, соблюдая хирургический протокол и временные сроки интеграции в костную ткань челюсти человека, имеющего патологию обмена веществ в любой системе организма, гарантировать стопроцентную интеграцию все равно нельзя, так как метаболические системы организма взаимосвязаны и могут влиять друг на друга, меняя количественное соотношение на клеточном уровне, а следовательно, нарушение физиологического метаболизма.

1.4 Осложнения, возникающие при лечении с применением дентальных имплантатов на хирургическом этапе, определение показаний для дальнейшего лечения с применением дентальных имплантатов

Осложнения, возникающие на хирургическом этапе имплантации, по мнению А.А. Кулакова и А.О. Бабаева, можно разделить на 2 категории: осложнения, возникающие непосредственно на этапе постановки имплантата, и ближайшие послеоперационные осложнения [20].

К первым можно отнести:

– воздушную эмболию и эмфизема мягких тканей. Эти осложнения объясняются тем, что при операциях используют стоматологические установки, имеющие очень высокие обороты вращения инструмента, не предназначенные для операции зубной имплантации;

– кровотечение из раны; возможно достаточно интенсивное (как из мягких тканей альвеолярного отростка, так и из костной раны), может быть по причине повышения у пациентов артериального давления или обширного вмешательства, например, проведения имплантации и синус-лифтинга. Причиной кровотечения может являться следствием повреждения крупных артериол и сосудистых сетей [7, 15, 17, 20, 30, 33]

– повреждения дна верхнечелюстной пазухи, стенок нижнечелюстного канала: это происходит главным образом в тех случаях, когда при введении имплантата в условиях значительной атрофии альвеолярного отростка нет

достаточного резерва тканей для протекции этих важных анатомических образований [7, 15, 17, 20, 30, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. При этом авторы [20, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**] считают, что для интеграции имплантата должно быть, как минимум 4 мм³ губчатого вещества и кортикальный слой должен составлять как минимум 1мм (при оценке костной ткани по КЛКТ; что соответствует третьему типу костной ткани (D3) по Миш-Джуди).

Говоря об оценке губчатого вещества костной ткани, некоторые авторы предпочитают полностью использовать его объем, устанавливая имплантат максимального диаметра, первичная стабилизация которого будет обусловлена бикортикальной фиксацией.

К ближайшим послеоперационным осложнениям можно отнести следующие:

- расхождение краев раны: может возникать, как следствие нарушения техники наложения швов;
- воспалительные процессы в мягких тканях в зоне имплантата как следствие нарушения гигиенических условий, пренебрежение больными выполнений назначений врача;
- некроз и секвестрация костной ткани как следствие хронического воспалительного процесса, протекающего в костной ткани в области имплантата [7, 15, 17, 20, 30, 33].

Некоторые авторы предлагают для предупреждения осложнений: заблаговременный прием антибиотиков или их прием в послеоперационном периоде, местное обкалывание растворами, содержащими антибиотики, поверхностное охлаждение в первые 20 минут послеоперационного периода, увеличение сроков до открытия имплантатов.

Большинство авторов и практикующих хирургов сегодня прибегают к использованию хирургических шаблонов во время операции, они позволяют избежать некоторых интраоперационных осложнений, таких как повреждение дна верхнечелюстной пазухи, стенок нижнечелюстного канала [3, 15, 17, 20, 30, 136].

Предупредить осложнения так же помогает компьютерное моделирование, когда совмещают STL – скан диагностической модели – и КЛКТ снимка в специальных программах.

Осложнения, возникающие как результат нагрузки «имплантат – кость».

Мнения авторов по поводу интеграции имплантата в костной ткани разнятся. Основателем одной из теорий был Ван-Стинберг (1989), который проводил клиническую оценку лечения потери зубов с использованием искусственных опор и пришел к заключению, что большинство осложнений происходит перед протезированием. Используя клинический и рентгенологический методы исследования, он нашел, что положительный результат зависит от соединения имплантата и костной ткани. В практике автора последующее протезирование дало только 2 неудачных исхода лечения из 53 случаев [33].

Подобного мнения придерживаются и множество других авторов, объясняя это явлением остеоинтеграции, позволяющей равномерно распределить жевательную нагрузку. Помощь в этом может оказать проводимое до хирургического вмешательства определение количества и величины имплантатов.

Изучая состояние интеграции имплантата в костной ткани, Давини (1992) выявил три фактора, определяющие успех имплантации: биосовместимость, биологическая защита и оптимальное распределение жевательной нагрузки. Появление первых двух можно прогнозировать после хирургического этапа, последний – после проведения ортопедического этапа лечения [33].

Современные практикующие врачи-имплантологи говорят о разнице амортизирующей функции зуба, имеющего пародонтальный связочный аппарат, и отсутствием такового у имплантата, с уверенностью утверждая, что мостовидная ортопедическая конструкция с опорой на имплантат и зуб имеет неадекватную нагрузку, если точнее - неправильное её распределение, что может привести к расшатыванию имплантата [4, 5, 7]. В то же время врачи-имплантологи старой школы, наоборот, высказывают мнение о возможности существования такой

конструкции у пациента в ротовой полости на долгий срок, если при этом в мостовидной конструкции преобладающим количеством опор являются имплантаты [13, 15, 22]. В работах ряда авторов описывается использование имплантатов для уменьшения нагрузки на зуб при шинировании, что в большинстве случаев давало положительный результат [33, 36]. Этот вопрос также остается актуальным и нуждается в дальнейшем изучении. Для определения последствий имплантации в данном случае необходимо обратить внимание не только на костную ткань челюстей, но и на состояние зубов, включенных в состав конструкции на искусственных опорах.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Клиническая характеристика больных

Работа проводилась в период с 2014 по 2017 год на базе стоматологической поликлиники ТГМУ, а также на базе ООО "Клиника профессора Стрельникова" и сети диагностических лабораторий ИП "Лаборатория профессора Слюсаря". Проведение диссертационного исследования было одобрено локальным этическим комитетом ГБОУ ТГМУ МЗ РФ.

Для решения задач настоящего исследования авторами были обследованы 88 пациентов, 39 из которых мужчины и 49 женщины, в возрасте от 30 до 65 лет. С диагнозом «частичная и полная потеря зубов на верхней и нижней челюсти», проходивших лечение в Стоматологической поликлинике ТГМУ и ООО «Клиника профессора Стрельникова», за период с 2003 по 2017 годы.

При проведении исследования и первичном осмотре пациенты были разделены на 4 группы:

1 группа – 12 здоровых пациентов в возрасте 30-40 лет, не имеющих сопутствующей патологии (группа сравнения).

2 группа – 32 пациента в возрасте 40-65 лет, без сопутствующей общей патологии, с диагнозом «частичная потеря зубов», со стабильным результатом интеграции костной ткани вокруг имплантатов на верхней и нижней челюсти, количество установленных имплантатов от 1 до 4 шт.

3 группа – 31 пациент в возрасте 42-65 лет, с диагнозом «хронический пародонтит разной степени тяжести», у 8 - ми человек этой группы произошла дезинтеграция костной ткани вокруг имплантата на верхней и нижней челюсти, количество установленных имплантатов от 1 до 4 шт.

4 группа – 13 пациентов в возрасте 50-63 года, с сопутствующей патологией (заболевания щитовидной железы, такие как: диффузный токсический зоб, первичный тиреоидин, аутоиммунные заболевания щитовидной железы; заболевания поджелудочной железы (сахарный диабет 2 типа), онкологические

заболевания), а также с дезинтеграцией костной ткани вокруг имплантатов у всех пациентов на момент первичного посещения.

Таблица 1 – Распределение обследуемых больных по группам и полу

Группа/пол	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	Всего
М	5	15	13	6	39
Ж	7	17	18	7	49
Итого:	12	32	31	13	88

Таблица 2– Распределение обследуемых больных по возрасту и полу

Возраст/пол	20-40 лет	41-60 лет	61-65 лет	Всего
М	7	24	8	39
Ж	11	29	9	49
Итого:	18	53	17	88

Согласно таблице 2, возрастной диапазон больных составляет от 40 до 80 лет.

Также автором принято решение разделить пациентов с установленными имплантатами (без учета группы сравнения) по срокам установки имплантатов на момент первичного посещения, т.е. сроки пользования протезами на искусственных опорах (таблица 3).

Таблица 3 – Распределение больных по полу и срокам использования протезов на искусственных опорах (без учета контрольной группы)

	Менее 3	3- 5 лет	Более 6-ти	Всего
М	16	11	14	41
Ж	15	10	10	35
Итого:	31	21	24	76

В таблице 3 отображено распределение пациентов по полу и срокам использования протезов на искусственных опорах (без учета группы сравнения). Таким образом, всего (без учета группы сравнения) менее 3-х лет назад

имплантаты установлены 31 пациенту. В срок от 3 до 5 лет назад имплантаты установлены 21 пациенту, и более шести лет назад имплантаты установлены 24 пациентам.

При этом дезинтеграция костной ткани на этапе использования протезов на искусственных опорах произошла у 21 пациента (т. е протезы не состоятельны и искусственные опоры удалены).

Таблица 4 – Распределение больных по группам и срокам использования протезов на искусственных опорах (без учета группы сравнения)

	Менее 3	3- 5 лет	Более 6-ти	Всего
2 гр	14	10	8	32
3 гр	12	10	9	31
4 гр	2	2	9	13
Итого:	28	22	26	76

В таблице 4 показано распределение больных по группам и срокам использования протезов на искусственных опорах (без учета группы сравнения).

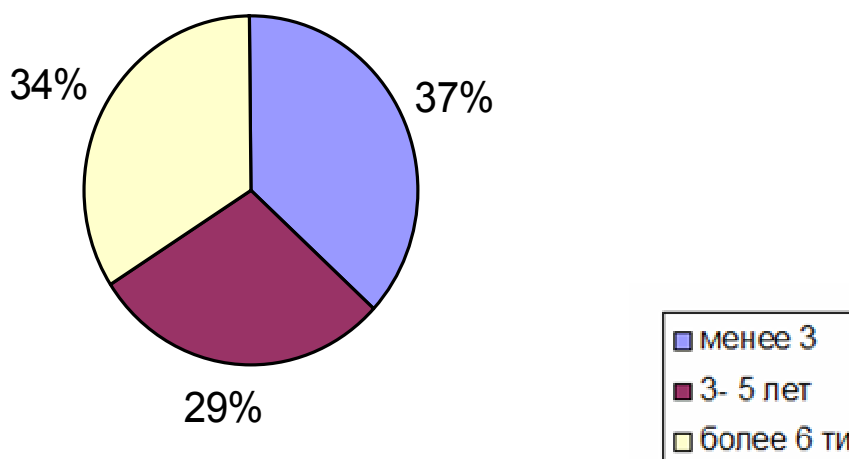


Рисунок 1 – Распределение пациентов по срокам использования протезов на искусственных опорах (без учета группы сравнения)

Пациенты, вошедшие в исследование, также распределены в зависимости от интеграции имплантатов в костной ткани челюстей на момент первичного посещения, без учета группы сравнения, так как в анамнезе контрольной группы нет установленных ранее искусственных опор (Таблица 5; Рисунок 2.).

Таблица 5 – Распределение пациентов по полу и в зависимости от интеграции имплантатов в костной ткани челюстей

	М	Ж	Всего
Интеграция	29	26	55
Дезинтеграция	14	7	21
Итого:	43	33	76

На рисунке 2 показано процентное соотношение интеграции и дезинтеграции имплантатов в костной ткани среди пациентов 2, 3 и 4 группы. В данные не включены пациенты 1 группы из-за отсутствия протезов на искусственных протезах.



Рисунок 2 – Интеграция и дезинтеграция имплантатов в костной ткани челюстей в процентах от общего числа обследованных без учета контрольной группы

2.2. Критерии включения и исключения в исследовании

В исследование были включены 88 пациентов. Возрастное ограничение от 20 до 80 лет. Основной диагноз критерия включения в исследование – частичная потеря зубов (все по Гаврилову и Кеннеди), дополнительный диагноз – пародонтит разных степеней тяжести, сопутствующая патология (касается только 4 группы) – сахарный диабет, онкология, остеопороз.

Подписанное информированное согласие на включение в исследование.

Критерии исключения из исследования были следующие:

- наличие активных или хронических инфекций с риском обострения;
- отказ пациента от участия в исследовании.

Группа сравнения составила 12 человек без установленной врачами патологии, не требующих стоматологического оперативного вмешательства и санации полости рта.

2.3. Методы обследования больных

2.3.1. Оценка общего состояние организма

Общее состояние организма оценивалось на основании сбора анамнеза жизни, заключения терапевта, данных исследования крови.

При сборе анамнеза определялся общий статус больного и связанные с ним показания и противопоказания к проведению имплантации и реконструктивных операций на челюсти. Особое внимание уделялось факторам, которые смогли бы стать противопоказанием к хирургическому вмешательству или оказать неблагоприятное влияние на установку искусственной опоры.

Основное место в сборе анамнеза занимало выяснение причины потери зубов и факторов, в результате которых ранее проведённое протезирование не имело успеха. Сбор анамнеза позволяет оценить психологический статус больного, его готовность пойти на некоторые сложности и риски, связанные с хирургической операцией и последующим протезированием.

Заключение терапевта необходимо для подтверждения правильности полученных анамнестических сведений.

Для определения оценки состояния пациента авторами использовался клинический анализ крови, включающий определение концентрации гемоглобина, числа эритроцитов, лейкоцитов, подсчёт лейкоцитарной формулы и определение скорости оседания эритроцитов. Исследовались количественное содержание тромбоцитов и время свёртывания по Сухареву. При проведении анализов учитывались возрастные особенности состава крови. Данные интерпретировались по Л.А. Даниловой [41].

Помимо клинического анализа крови, все пациенты были обследованы на наличие антител к вирусным гепатитам В, С и ВИЧ.

2.3.2. Осмотр лица и полости рта

Клиническое обследование проводилось по общепринятой в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии схеме. При осмотре лица особое внимание уделялось больным с челюстно-лицевой патологией, поскольку внешние признаки могли служить предпосылкой трудностей для проведения имплантации и дальнейшего протезирования, связанных с фиксацией будущего протеза и нарушениями гигиены.

Традиционное обследование полости рта позволяло получить объективную информацию о состоянии области планируемого хирургического вмешательства для прогнозирования результатов лечения. Особое внимание уделялось исследованию локализации и протяжённости дефекта, а также степени атрофии костной ткани челюстей. Оценивали состояние окклюзионных взаимоотношений и качество имеющихся зубных протезов.

Обследование полости рта заканчивали проведением индексов и проб, позволяющих собрать данные для прогнозирования лечения. Среди них особое место принадлежит индексам, позволяющим провести предварительную оценку пародонта зубов и тканей вокруг имплантата. При наличии заболеваний

пародонта данное исследование позволяет определить степень распространения процесса и составить представление об интенсивности его течения.

Обследование полости рта заканчивалось определением гигиенического состояния, так как профессиональная гигиена полости рта является одним из наиболее важных факторов успешного лечения.

Всем пациентам произведена профессиональная гигиеническая чистка полости рта до хирургического вмешательства.

2.3.3. Дополнительные методы обследования пациентов.

В рамках данного исследования применялись дополнительные методы обследования пациентов такие как: ортопантомография; конусно лучевая компьютерная томография; гигиеническая оценка полости рта по индексу Грина-Вермильона, пациентам с частично сохранившимися зубами на одной из челюстей оценка гигиены проводилась по индексу Силнес-Лоу (Silness, Loe, 1967). Пациентам с полной потерей зубов оценка гигиенического состояния полости рта не проводилась.

Индекс Силнес-Лоу (Silness, Loe, 1967) учитывает толщину налета в придесневой области на 4-х участках поверхности зуба: вестибулярная, язычная, дистальная и мезиальная. После высушивания эмали кончиком зонда проводят по ее поверхности у десневой борозды. Если к кончику зонда не прилипает мягкое вещество, индекс налета на участке зуба обозначается как – 0 . Если визуально налет не определяется, но становится видимым после движения зонда – индекс равен 1. Бляшка толщиной от тонкого слоя до умеренного, видимая невооруженным глазом оценивается показателем 2. Интенсивное отложение зубного налета в области десневой борозды и межзубного промежутка обозначается как 3. Для каждого зуба индекс вычисляется делением суммы баллов 4-х поверхностей на 4.

Общий индекс равен сумме показателей всех обследованных зубов, деленной на их количество.

Гигиеническая оценка состояния полости рта в данном исследовании проводилась по индексу Грина-Вермилльона (Green, Vermillion, 1964).

Упрощенный индекс гигиены полости рта (ОИ-S) заключается в оценке площади поверхности зуба, покрытой налетом и/или зубным камнем, не требует использования специальных красителей. Для определения ОИ-S исследуют щечную поверхность 16 и 26, губную поверхность 11 и 31, язычную поверхность 36 и 46, перемещая кончик зонда от режущего края в направлении десны.

Отсутствие зубного налета обозначается как 0, зубной налет до 1/3 поверхности зуба – 1, зубной налет от 1/3 до 2/3 – 2, зубной налет покрывает более 2/3 поверхности эмали – 3. Затем определяется зубной камень по такому же принципу.

Формула для расчета индекса:

$$\text{ОИ S} = \frac{\sum_{i=1}^n \text{ЗН}}{n} + \frac{\sum_{i=1}^n \text{ЗК}}{n},$$

где n – количество зубов,

ЗН – значение показателя, соответствующее количеству зубного налета,

ЗК – значение показателя, соответствующее количеству зубного камня.

Таблица 6 – Количественная оценка зубных отложений по индексу Грина-Вермилльона

Налет:		Камень:	
0 -	нет	0 -	Нет
1 -	на 1/3 коронки	1 -	наддесневой камень на 1/3 коронки
2 -	на 2/3 коронки	2 -	наддесневой камень на 2/3 коронки
3 -	> 2/3 коронки	3 -	наддесневой камень > 2/3 коронки или поддесневой зубной камень, окружающий пришеечную часть зуба

Таблица 7 – Гигиеническая оценка состояния полости рта по индексу Грина-Вермильона (Green, Vermillion, 1964)

Значение	Оценка индекса	Оценка гигиены полости рта
0 - 0,6	Низкий	Хорошая
0,7 - 1,6	Средний	Удовлетворительная
1,7 - 2,5	Высокий	Неудовлетворительная
> 2,6	Очень высокий	Плохая

В рамках данного диссертационного исследования всем обследуемым проводилась рентгенологическая диагностика (ОПТГ; КЛКТ) состояния костной ткани челюстей на этапе первичной консультации для оценки последствий ношения протезов на искусственных опорах, а также на всех этапах хирургического вмешательства.

Пациентам, имевшим результаты исследования на руках на момент первичного обследования, рентгенодиагностика не проводилась. При учете времени, снимок не позднее месяца давности, и изменений состояния полости рта, таких как удаление зубов, лечение зубов, оперативное вмешательство.

Все рентгенологические снимки были сделаны на аппаратах RAYSCAN Symphony BP, фирмы SAMSUNG, 2008 года выпуска, а также ортопантомограф VATECH 2010 года выпуска.

2.3.4. Биохимические исследования

Из биохимических показателей в сыворотке крови определяли остеопротегерин, sRANK-L – наиболее ярко отражающие механизм остеокластогенеза, этот процесс происходит на этапе ремоделирования костной ткани. Интервал обследования после хирургического вмешательства, а именно дентальной имплантации, составлял: менее 3 лет, 3-5 лет и более 6-ти лет.

Оценка результатов осуществлялась следующим образом:

Исследование указанных маркеров метаболизма костной ткани проводили с помощью иммуноферментного метода анализа на анализаторе

иммуноферментных реакций АИФР – 01 «Униплан» (Россия) с использованием реагентов фирм Bender Medsystems; Biomedica (Австрия). Использовались вакуумные пробирки с активатором сгустка (цитрат натрия) фирмы ООО «Лемма» г. Тверь.

Исследование проводилось после ознакомления и подписания пациентом «Добровольного информированного согласия пациента» (см. приложение, документ 1).

Единицы измерения для остеопротегерина и sRANK-L – пмоль/л.

При статистической обработке результатов использовались методы описательной статистики, описание показателей, имеющих нормальное распределение представлено в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное квадратическое отклонение. Статистическая обработка межгрупповых результатов проводилась с использованием критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при уровне значимости равном 0,05.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Изменение биохимических маркеров метаболизма костной ткани OPG и sRANK-L

Исследование биохимических маркеров остеопротегерина и sRANK-L было проведено у всех пациентов с дентальной имплантацией на нижней и верхней челюстях в анамнезе. В рамках настоящего диссертационного исследования, при лечении с применением дентальных имплантатов на верхней и нижней челюстях, пациенты были распределены в соответствующие группы.

Таблица 8 отображает средние значения OPG sRANK-L и КИЩФ у пациентов всех групп, включая контрольную первую группу.

Таблица 8 – Средние значения биохимических маркеров костной ткани (OPG sRANK-L) для 1, 2, 3 и 4 групп, ед. измерения (пмоль/л)

	OPG	sRANK-L
1 группа	20,0±1,3*	0,7±0,07*
2 группа	20,2±2,1*	0,8±0,2*
3 группа	10,2±1,8*	2,0±0,2*
4 группа	5,5±0,7*	2,4±0,06*

*p-value ≤ 0,05

По результатам, приведенным в таблице 8, видна четкая разница между значениями маркеров метаболизма в зависимости от группы.

Анализ биохимических показателей в сыворотке крови показал, что количество остеопротегерина у пациентов 2 группы (со стабильными результатами интеграции костной ткани вокруг имплантатов) независимо от сроков наблюдения статистически не отличалось от их уровня у обследуемых в первой группы (рис 3. и таб. 8).

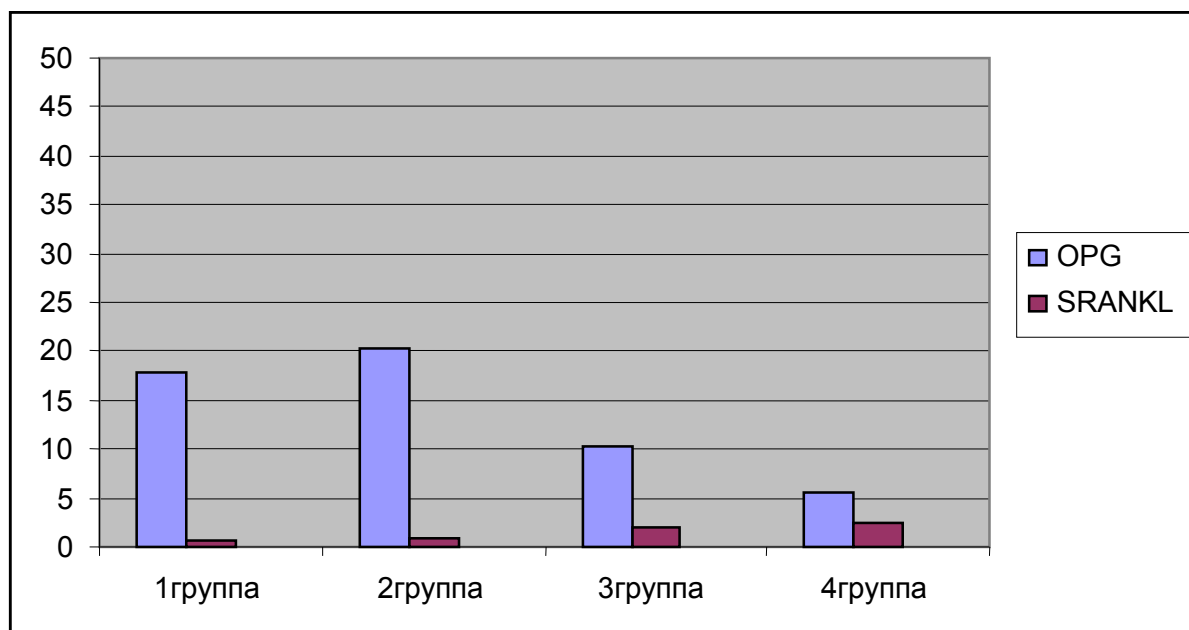


Рисунок 3 – Средние значения биохимических маркеров костной ткани (OPG sRANK-L) для 1, 2, 3 и 4 групп исследуемых

Вместе с тем, содержание остеопротегерина в сыворотке крови у пациентов 3 и 4 группы в среднем в 1,6 раза ниже значений у обследуемых 1 и 2 группы.

Обращает на себя внимание тот факт, что количество остеопротегерина у пациентов 3 и 4 группы не имеет четкой тенденции к его снижению в зависимости от сроков наблюдения. Таким образом, содержание остеопротегерина при сроках более 6-ти лет, статистически не значительно ниже их уровня при сроках менее 3-х лет (таблица 9, рисунок 4).

Таблица 9. - Уровень остеопротегерина в сыворотке крови у пациентов 2, 3 и 4 групп в зависимости от сроков пользования протезами на искусственных опорах

	Менее 3	3-5лет	6 и более
2 группа	19,9±2,1*	20,0±1,8*	21,5±1,5*
3 группа	10,1±1,6*	11,0±1,6*	9,4±2,2*
4 группа	5,75±0,7*	5,9±0,2*	5,4±0,6*

*p -value ≤0,05

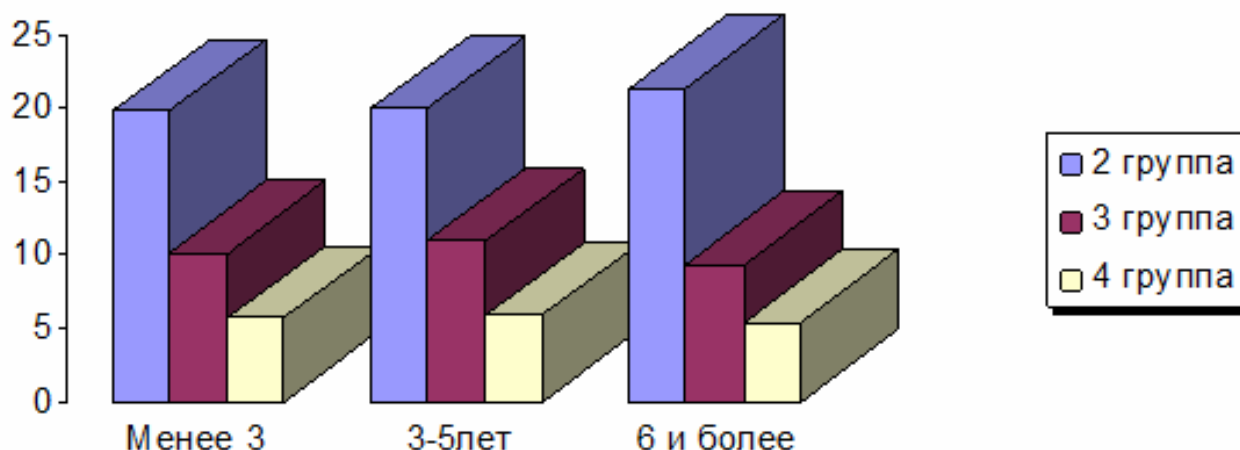


Рисунок 4—Уровень остеопротегерина в сыворотке крови у пациентов 2, 3 и 4 групп в зависимости от сроков пользования протезами на искусственных опорах

При исследовании маркеров метаболизма костной ткани sRANK-L в сыворотке крови получены следующие результаты (рисунок 5; таблица 10): содержание sRANK-L у пациентов 2 группы через 3 года наблюдений, статистически не отличались от их уровня у обследуемых 1 группы. Тогда как через 6 лет и более их уровень был в среднем на 0,2 ед. выше.

Таблица 10—Уровень содержания в сыворотке крови sRANK-L у пациентов 2, 3 и 4 групп в зависимости от сроков пользования протезами на искусственных опорах

	менее 3	3-5лет	6 и более
2 группа	0,7±0,1*	0,8±0,2*	0,9±0,3*
3 группа	2,0±0,2*	2,0±0,3*	2,1±0,3*
4 группа	2,3±0,02*	2,4±0,03*	2,4±0,08*

*p- value ≤0,05

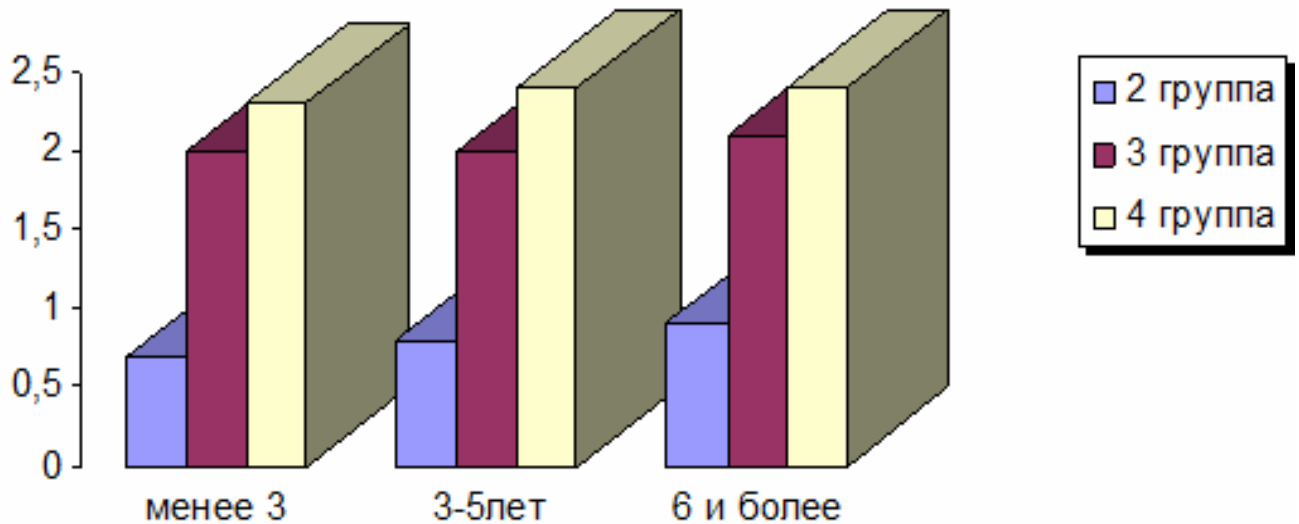


Рисунок 5—Уровень содержания в сыворотке крови sRANK-L у пациентов 2, 3 и 4 групп в зависимости от сроков пользования протезами на искусственных опорах

Вместе с тем, содержание sRANK-L в сыворотке крови у пациентов 3 и 4 группы в различные сроки после дентальной имплантации был значительно выше их количества у пациентов 2 группы. Кроме того, уровень содержания sRANK-L в сыворотке крови пациентов 3 группы не зависит от сроков дезинтеграции костной ткани вокруг имплантатов.

Учитывая большое значение участия именно этих маркеров метаболизма костной ткани в молекулярной регуляции остеокластогенеза, было исследовано отношение sRANK-L/остеопротегерин у пациентов 2, 3 и 4 групп (рис.6). Так, отношение sRANK-L/остеопротегерин у пациентов 2 группы в исследуемые сроки составило в среднем 0,04 ед.; тогда как у пациентов 3 группы – в среднем 0,21 ед.; и у пациентов 4 группы – 0,47 ед. в среднем.

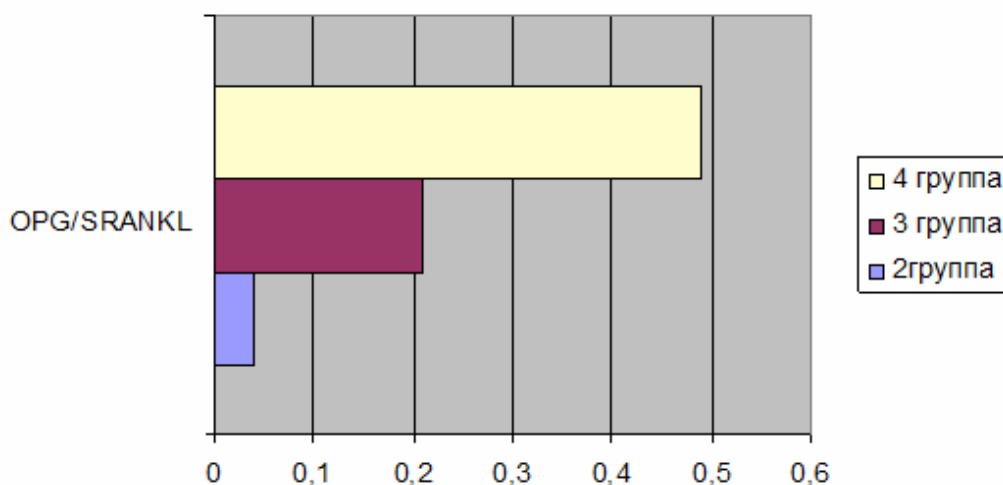


Рисунок 6 - Отношение OPG/sRANK-L у пациентов 2, 3 и 4 групп

Учитывая различные соотношения sRANK-L/остеопротегерин у обследуемых 2, 3 и 4 групп, можно предположить, что увеличение отношения sRANK-L/остеопротегерин указанных маркеров в 3 и 4 группе свидетельствует о дисбалансе sRANK-L/остеопротегерин, что приводит к дезинтеграции костной ткани вокруг имплантатов.

Для большей информативности были проведены расчеты средних значений OPG sRANK-L для пациентов 2, 3 и 4 групп в зависимости от интеграции костной ткани вокруг имплантата (таблица 11; рисунок 7).

Таблица 11–Средние значения OPG sRANK-L у пациентов 2,3 и 4 групп в зависимости от интеграции

	OPG	sRANK-L
Дезинтеграция	7,3±2,7*	2,3±0,2*
Интеграция	17,0±5,1*	1,1±0,6*

*p-value ≤0,05

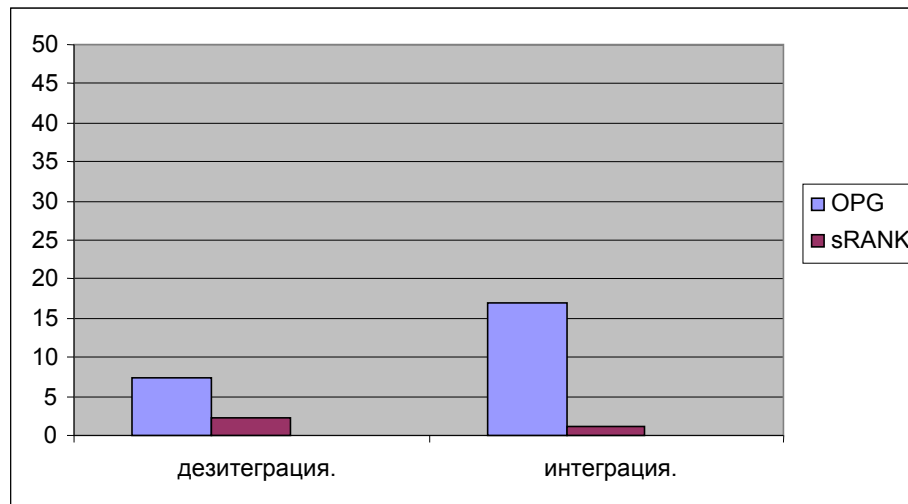


Рисунок 7 - Средние значения OPG sRANK-L у пациентов 2, 3 и 4 групп в зависимости от интеграции

На рисунке 7 видна четкая тенденция к снижению значений показателя остеопротегерина и увеличению показателей sRANK-L у пациентов с дезинтеграцией костной ткани вокруг имплантатов (таблица 11, рисунок 7).

3.2. Результаты оценки гигиенического состояния полости рта у пациентов

В ходе данного исследования всем пациентам перед оперативным вмешательством проведена гигиеническая чистка зубных рядов верхней и нижней челюсти. Гигиеническая оценка состояния полости рта в данном исследовании проводилась по индексу Грина-Вермильона (Green, Vermillion, 1964). Пациентам с частично сохранившимися зубами на одной из челюстей оценка гигиены проводилась по индексу Силнес-Лоу (Silness, Loe, 1967). Распределение пациентов в зависимости от наличия вредных привычек (курение табака, употребление кофе и т.д.), а также по полу и возрасту в данном исследовании не проводилось. Пациентам с полной потерей зубов оценка гигиены не проводилась.

В таблицах 12 и 13 приведены средние значения гигиенического индекса для каждой группы исследования.

Таблица 12 – Средние значения гигиенической оценки состояния полости рта Грина-Вермильона

	Значение	Оценка индекса	Оценка гигиены полости рта
1 группа	0,78*	Средний	Удовлетворительная
2 группа	1,03*	Средний	Удовлетворительная
3 группа	2,02*	Высокий	Неудовлетворительная
4 группа	2,52*	Высокий	Неудовлетворительная

*p-value $\leq 0,05$

Таблица 13 – Средние значения гигиенической оценки состояния полости рта по Силнес Лоу

3 и 4 группа	19,07*	Неудовлетворительная
--------------	--------	----------------------

*p-value $\leq 0,05$

Анализ средних значений гигиенического индекса показывает, что у пациентов 1 и 2 групп показатели средние, что говорит об удовлетворительной гигиене полости рта. В то время как у пациентов, включенных в 3 и 4 группы, оценка гигиены полости рта неудовлетворительная, так же у некоторых пациентов 3 и 4 группы с частично сохранившимися зубами на одной из челюстей была проведена оценка гигиены полости рта по индексу Силнес-Лоу. Последняя так же показала не удовлетворительный результат.

Результаты гигиенического обследования пациентов показывают, что характер интеграции костной ткани вокруг имплантата зависит от гигиенического статуса пациента, что определяет необходимость обучения населения гигиене полости рта после хирургических вмешательств с применением дентальных имплантатов.

Оценка гигиенического индекса полости рта является одним из важнейших факторов для прогнозирования исходов имплантации. Гигиена полости рта после хирургического вмешательства, уход за протезами на имплантатах является отдельным актуальным вопросом, требующим исследований.

3.3. Оценка состояния костного метаболизма в дентальной имплантологии на основании данных биохимических маркеров остеокластогенеза

Проведенные исследования позволяют сделать вывод о том, что остеопротегерин и sRANK-L являются основными маркерами в регуляции остеокластогенеза и характер интеграции костной ткани вокруг имплантата зависит как от количественных значений этих показателей в организме, так и от их соотношения.

Следовательно, при уменьшении количества остеопротегерина и увеличении экспрессии sRANK-L нарушаются процессы молекулярной регуляции ремоделирования костной ткани (нарушение третьей фазы процесса остеоинтеграции), что приводит к дезинтеграции костной ткани вокруг имплантата. В совокупности с другими биохимическими показателями, участвующими в процессах формирования и резорбции кости, их показатели необходимо использовать в мониторинге изменений состояния костной ткани после проведенного лечения с применением искусственных опор.

Основываясь на вышесказанном, можно сделать вывод о том, что для комплексной оценки состоятельности костной ткани и протезов с опорой на имплантаты в отдаленные сроки можно прибегнуть к методике оценки биохимических маркеров костной ткани, а именно OPG, sRANK-L (помимо общепринятых и устоявшихся методов оценки костной ткани), которые помогут скорректировать лечение и определить возможность дальнейшего протезирования на имплантатах, а также коррекции костной ткани при значительных деструктивных её изменениях.

3.4. Клинические примеры

Клинический пример № 1 (история болезни № 1109)

Пациентка Б., 57 лет, 27.05.13г. обратилась с жалобами на боли при пережевывании пищи и подвижность мостовидного протеза на двухабатментовом одноэтапном пластиночном имплантате. Имплантат со слов пациентки был установлен более 10 лет назад, подвижность появилась около месяца назад, затем стали появляться ноющие боли в области н/ч слева.

Анамнез жизни: вредные привычки отрицает, отмечает постоянный стресс, связанный с переживаниями на работе (профессия бухгалтер).

Анамнез заболевания: Со слов пациентки зубы начала терять в детстве, связывает с наследственностью (отец пациентки рано начал терять зубы), стоматолога посещала регулярно, соблюдая все указания и назначения врача, обратилась в стоматологическую поликлинику ТГМА в 2001 году с жалобами на потерю зубов и затрудненное пережевывание пищи, где в области отсутствующих на тот момент 3.6; 3.7 з., был установлен двухабатментовом одноэтапный пластиночный имплантат, шинированный мостовидным протезом с зубом 3.3 з.

Объективно: Общее состояние удовлетворительное, сознание ясное, в общении адекватна.

СОПР без видимой патологии, розового цвета. Гигиена полости рта удовлетворительная, мягкий зубной налет. Мостовидный протез 3.3 – 3.7 с опорой на 3.3 зуб и имплантат 3.6; 3.7, подвижность 2 ст. при перкуссии болезненный. Гнойного отделяемого нет.

Оценка гигиены полости рта: Оценка гигиены полости рта проводилась по индексу Грина–Вермильона. Оценивалось состояние зубов, в том числе включенных в мостовидные ортопедические конструкции, без учета имплантатов. Значение 1.9 – Индекс высокий, гигиеническая оценка полости рта неудовлетворительная.

При первичном осмотре пациентке назначены следующие диагностические процедуры: клинический анализ крови; биохимический анализ крови на маркеры метаболизма костной ткани (OPG; sRANK-L); ортопантомограмма (рисунок 8).

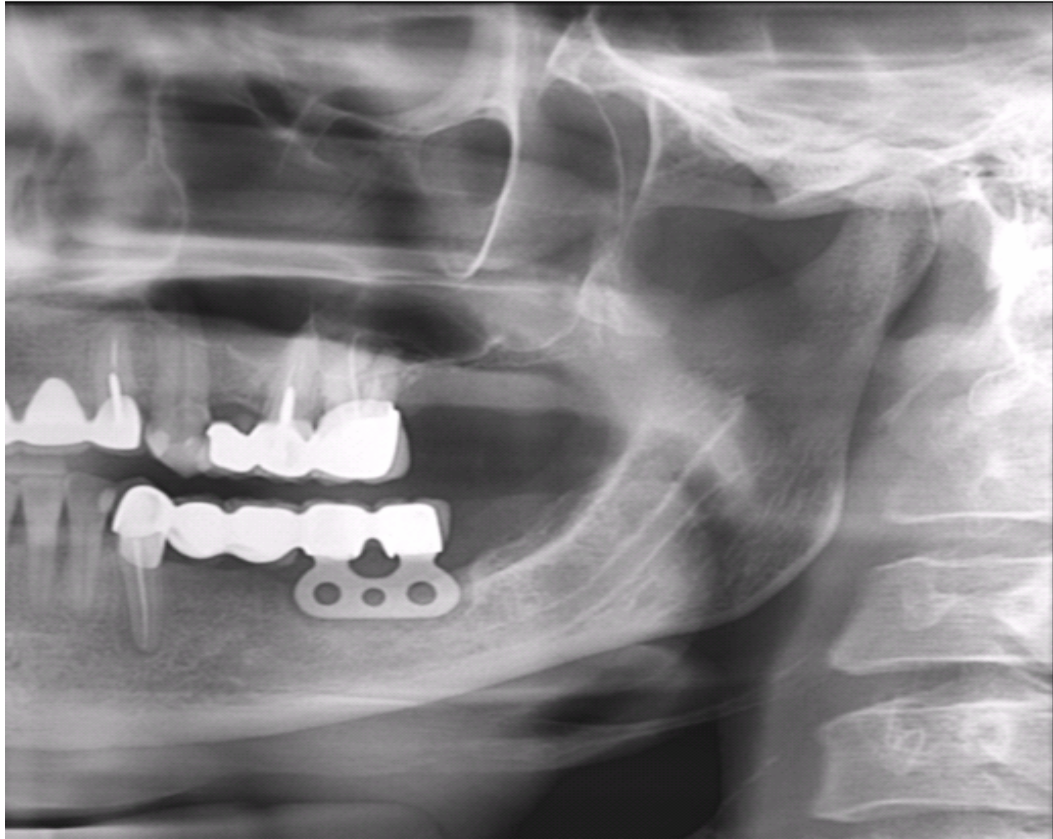


Рисунок 8 – ½ ОПТГ при первичном обращении

Клинический анализ крови: без патологии, незначительный лимфоцитоз.

Биохимический анализ крови показал: OPG – 19,7пмоль/л; sRANK-L 0,7 пмоль/л.

Ортопантомограмма (рис 8): На ½ ОПТГ в области н/ч слева визуализируется мостовидный протез с опорами на зуб 3.3 и имплантат 3.6; 3.7. В области тела имплантата 36 - 37 очаг просветления, окружающий контур имплантата. Зуб 3.3 депульпирован, в области вершины зуба очаг просветления овальной формы, периодонтальная щель расширена.

После выполнения диагностических процедур был назначен следующий план лечения: удаление пластиночного имплантата с мостовидной конструкцией с сохранением зуба 3.3 (повторное эндодонтическое лечение, покрытие одиночной

металлокерамической коронкой) и установка двух винтовых имплантатов в области 3.4; 3.6 (рисунок 9).

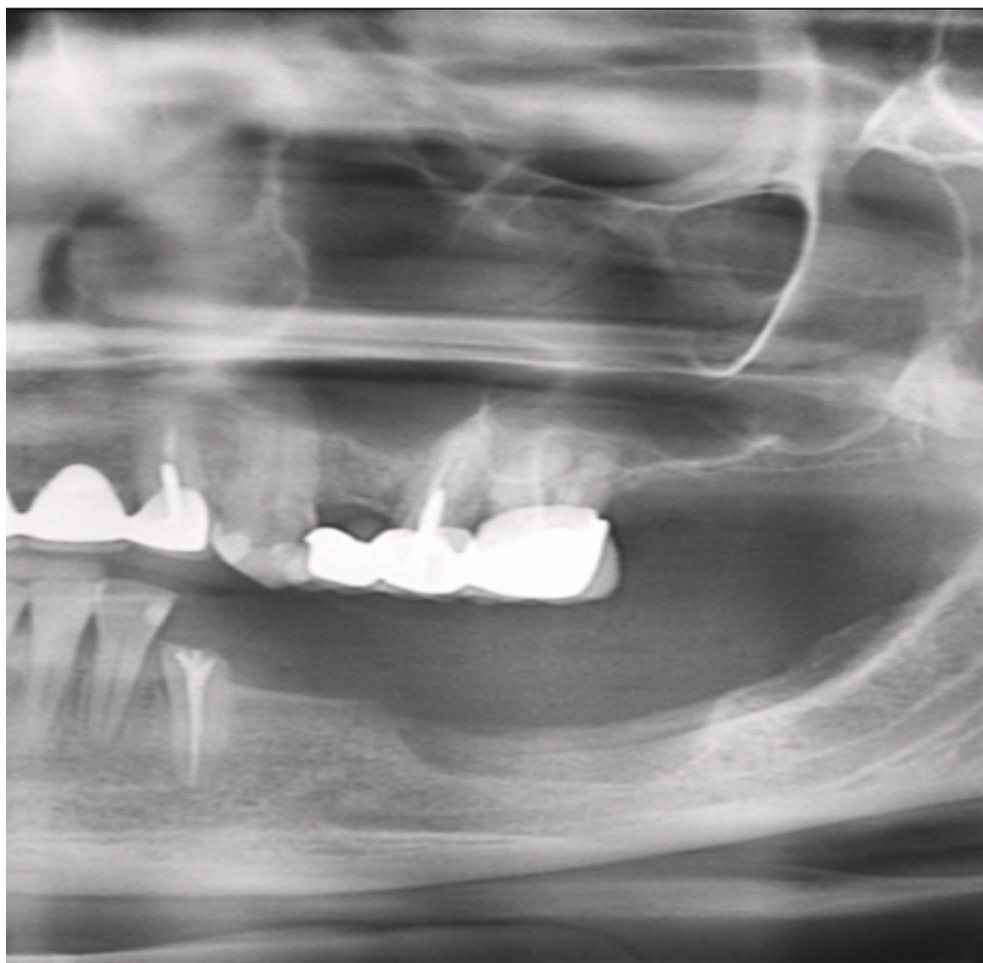


Рисунок 9 – ½ ОПТГ после удаления имплантата и мостовидного протеза.

На рисунке 9 в области альвеолярной части н/ч слева визуализируется участок просветления в месте ранее удаленного пластиночного имплантата.

Протокол операции: 01.06.13 – Под торусальной и инфльтрационной анестезией «Артикаин» 1.7 удален пластиночный имплантат при помощи клювовидных сходящихся щипцов, удаление простое. Наложено 4 шва Тисорб 4 .0. Назначения: при болях «Кеторол» по 1 таблетке не более пяти таблеток в день, снятие швов на седьмые сутки.

Дневник лечения: 08.06.13 – жалоб нет.

Объективно: Слизистая оболочка в области удаленного имплантата без видимой патологии, гиперемия в области послеоперационной раны. Швы состоятельны.

Лечение: Снятие швов, обработка послеоперационной раны раствором хлоргексидина 0,05% 5мл, аппликация мазью «Солкосерил дента».

Назначения: Рекомендовано проведение планового хирургического вмешательства не ранее чем через 3 месяца.

Дневник лечения: 10.10.13 – жалоб нет.

Объективно: Слизистая оболочка в области удаленного имплантата без видимых патологических изменений, альвеолярная часть н/ч плотная при пальпации, без признаков атрофии. По КЛКТ расстояние до нижнечелюстного канала составляет 13,5 мм в области отсутствующего 3.4 и 12 мм – в области отсутствующего 3.6. В диаметре альвеолярная часть н/ч составляет 4.0 мм в области отсутствующего 3.6 и 4,2 – в области отсутствующего 3.6. Принято решение об установке двух винтовых имплантатов размерами 11,5 X 3,3 в области отсутствующего 3.4 и 10 X 3.3 в области отсутствующего 3.6 (рис. 10).

Параметры метаболизма костной ткани на момент установки: OPG – 19,7 пмоль/л; sRANK-L – 0,7 пмоль/л, прогноз благоприятный.

Протокол операции: Под инфильтрационной анестезией «Артикаин» 1,7, в области отсутствующих 3.4 и 3.6 откинут трапецевидный слизисто-надкостничный лоскут и установлены винтовые имплантаты размерами 11,5 X 3,3 в области отсутствующего 3.4 и 10 X 3.3 в области отсутствующего 3.6. Лоскут уложен на место, фиксирован 6 швами «Vikryl» - 4.0

Назначения: «Аугментин. 500 мг» – 1 таблетка 1 раз в день 3 дня, «Тавегил» – по 1 таблетке 2 дня на ночь, «Нимесулид» – по 1 саше 1 раз в день на ночь в течение 3 дней. Повторное посещение через три дня осмотр, затем через 10 дней снятие швов.

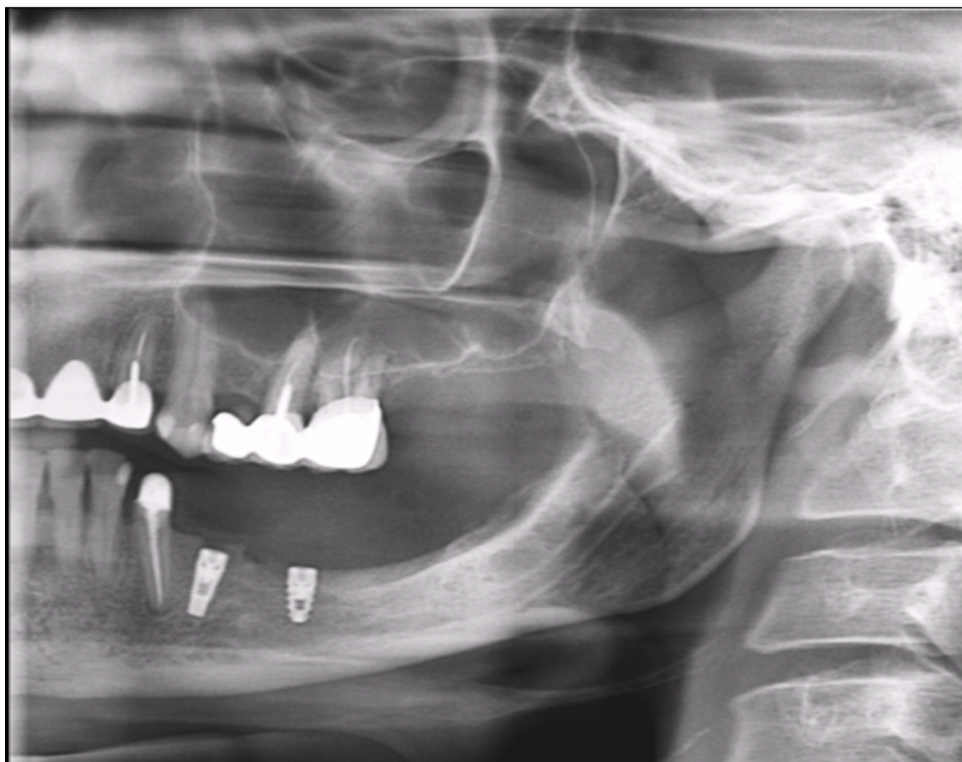


Рисунок 10 – ½ ОПТГ после установки двух винтовых имплантатов в области отсутствующих 3.4; 3.6 (3 месяца с момента удаления), пациентка включена во 2 группу по исследованию отдаленных результатов имплантации зубов

Дневник лечения: 18.10.13 – жалоб нет.

Объективно: Слизистая оболочка в области установленных ранее имплантатов без видимых патологических изменений, полностью покрывает имплантаты, гиперемирована в области операционного разреза, швы состоятельны.

Лечение: снятие швов, обработка послеоперационной раны раствором хлоргексидина 0,05% 5 мл, аппликация мазью «Солкосерил дента». Повторный снимок ОПТГ через 3 месяца (рис. 11).

Дневник лечения: 13. 01. 14 – жалоб нет.

Объективно: Слизистая оболочка в области установленных ранее имплантатов без видимых патологических изменений, полностью покрывает имплантаты. После оценки сегмента ОПТГ принято решение об открытии имплантатов для дальнейшего протезирования (рисунок 11).

Протокол операции: Под инфильтрационной анестезией «Артикаин» 1,7 круговым скальпелем трепанированы участки слизистой оболочки над установленными ранее имплантатами. Выкручены винтовые заживляющие колпачки имплантатов и установлены формирователи десны размерами 5,5 x 2 мм, возвышающиеся над десной.

Назначения: Следующее посещение через неделю.

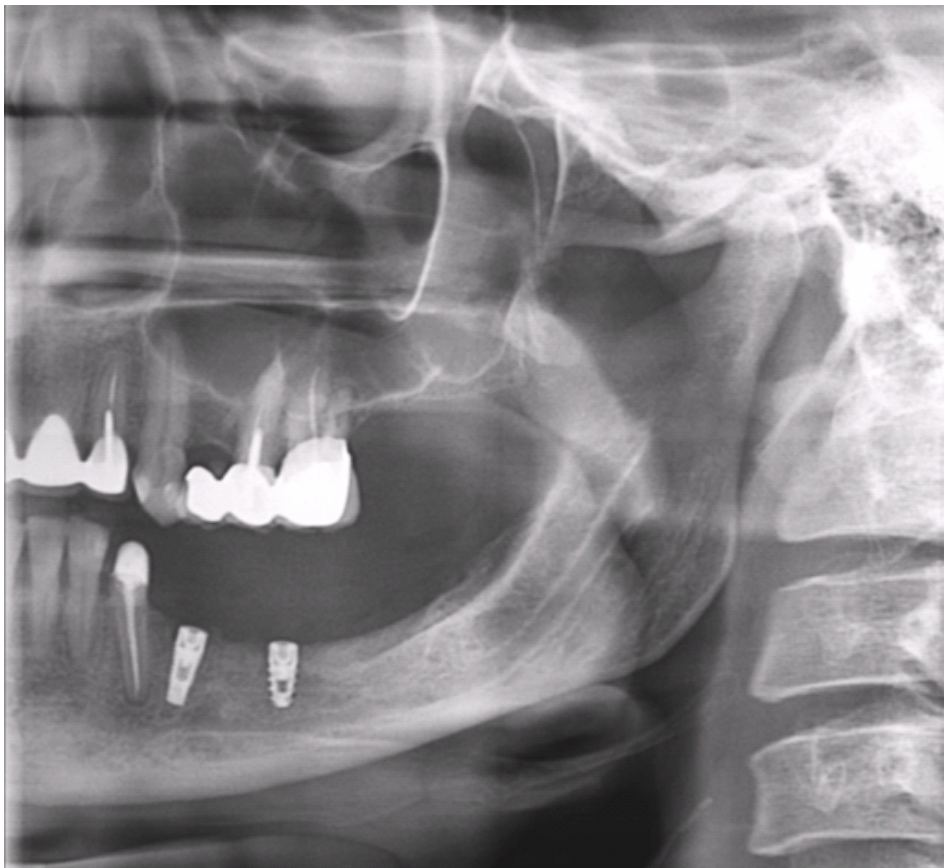


Рисунок 11 – ½ ОПТГ после интеграции имплантатов (3 месяца после установки имплантатов). Убыль костной ткани составила 1,5 мм. Параметры метаболизма костной ткани OPG – 19 пмоль/л; sRANK-L – 0,75 пмоль/л

Дневник лечения: 22. 01. 14 – жалоб нет.

Объективно: Слизистая оболочка в области установленных ранее имплантатов и формирователей без видимых патологических изменений. Направлена к врачу-стоматологу-ортопеду для дальнейшего лечения.

Назначения: проведение ОПТГ через полгода и биохимический анализ крови (OPG; sRank-l).

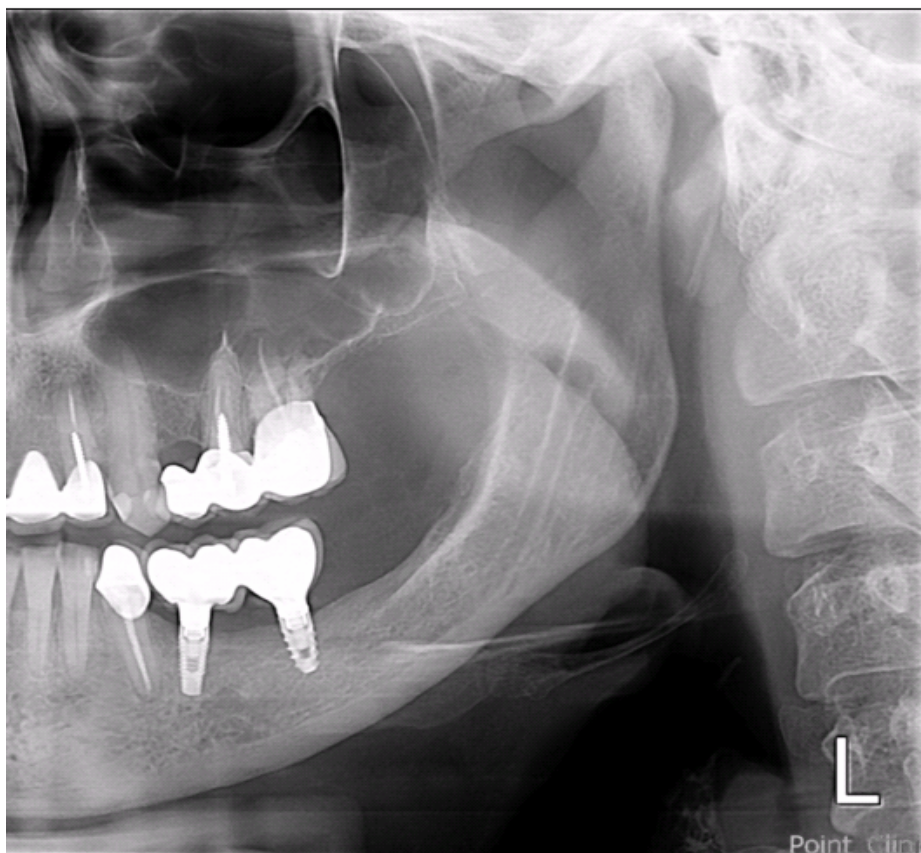


Рисунок 12 – $\frac{1}{2}$ ОПТГ 6 месяцев после протезирования. Убыли костной ткани с момента протезирования не выявлено. Параметры метаболизма костной ткани на момент: OPG – 18,3 пмоль/л; sRANK-L – 0,78 пмоль/л

Дневник лечения: 15.08.14 – жалоб нет.

Объективно: Слизистая оболочка в области установленных ранее имплантатов и коронок розовая, без видимых патологических изменений. Подвижности протеза на имплантатах не отмечается.

На момент выписки пациентке Б. восстановлена жевательная функция посредством металлокерамической мостовидной конструкции с опорой на винтовые имплантаты, установленные в области отсутствующих моляров 3.4; 3.6, жалоб не предъявляет.

Рекомендации: профессиональный осмотр 2 раза в год; гигиеническая профессиональная чистка 2 раза в год; уменьшение стрессового фактора.

Дневник лечения: 23.07.16 жалоб нет.

Объективно: Слизистая оболочка в области установленных ранее имплантатов и коронок розовая, без видимых патологических изменений. Подвижности протеза на имплантатах не отмечается.

Проведено рентгенологическое исследование в виде сегмента ОПТГ и биохимический анализ крови (рисунок 13).

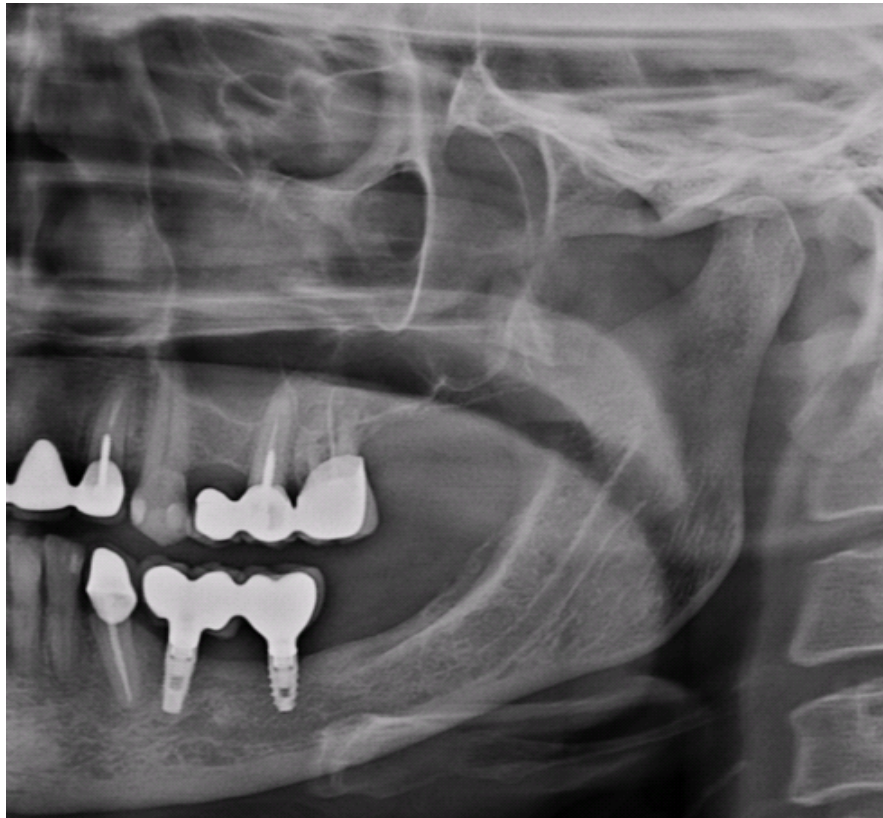


Рисунок 13 – ½ ОПТГ через 2 года после протезирования, с момента установки общая убыль костной ткани в области шеек имплантатов составила 2,0 мм.

Параметры метаболизма костной ткани: OPG – 19 пмоль/л; sRANK-L – 0,7 пмоль/л

Вывод: Пациентке Б., включенной во 2 группу исследования, посредством определения биохимических параметров костной ткани OPG и sRANK-L был спрогнозирован благоприятный исход протезирования на искусственных опорах. Средние показатели OPG и sRANK-L в период включения в исследования

составили: OPG – 19 пмоль/л; sRANK-L – 0,7 пмоль/л. Убыль костной ткани составила 2,5 мм у шеек имплантатов.

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод о том, что определение биохимических маркеров метаболизма костной ткани, а именно OPG и sRANK-L, необходимо включать в диагностические мероприятия перед оперативным вмешательством с использованием искусственных опор. Благодаря именно этому набору маркеров метаболизма костной ткани, можно достоверно спрогнозировать исход протезирования.

Клинический пример № 2 (история болезни № 145)

Пациент Л., 65 лет (07.02.50 г.р.), обратился 08.08.2015 г. с жалобами на несостоятельность протезов на искусственных опорах, со слов пациента пользовался протезами более 10-ти лет.

Анамнез настоящего заболевания: зубы начал терять в возрасте 30 лет, последний зуб на в/ч, со слов пациента, был удален в 45 лет. Протезирован ПСП на в/ч, имплантаты на нижней челюсти установлены в 1998 году (один пластиночный одноэтапный имплантат с абатментом и два винтовых) в стоматологической поликлинике ТГМА, на протяжении 10 лет протез служил без нареканий по эстетической и функциональной части, со слов пациента. Около года назад почувствовал подвижность протеза, со слов пациента, периодическую, но в связи с другими проблемами со здоровьем, к стоматологу обращаться не стал. Подвижность протеза увеличилась через два месяца после выписки из онкологического диспансера, появился дискомфорт при накусывании и неприятный запах из ротовой полости.

Анамнез жизни: год назад обратился с жалобами на боли, першение в горле и осиплость голоса к отоларингологу; в ходе исследования был поставлен диагноз новообразование голосовых связок и рекомендовано обращение в онкологический диспансер по месту жительства, онкологами принято решение об удалении новообразования, после реабилитационного периода динамика положительная. Выписан с амбулаторным наблюдением раз в два месяца.

Пациенту назначены следующие диагностические методы исследования:

- ортопантомограмма (рисунок 14);
- клинический анализ крови;
- биохимический анализ крови.

Общий анализ крови показал: ярко выраженная железодефицитная анемия, лимфоцитоз, глюкоза 8.01.

Биохимический анализ крови показал: увеличение ЛПВП, ОРГ – 10,2 пмоль/л; sRank-L – 2.1 пмоль/л – прогноз дальнейшего лечения с использованием искусственных опор крайне неблагоприятный.

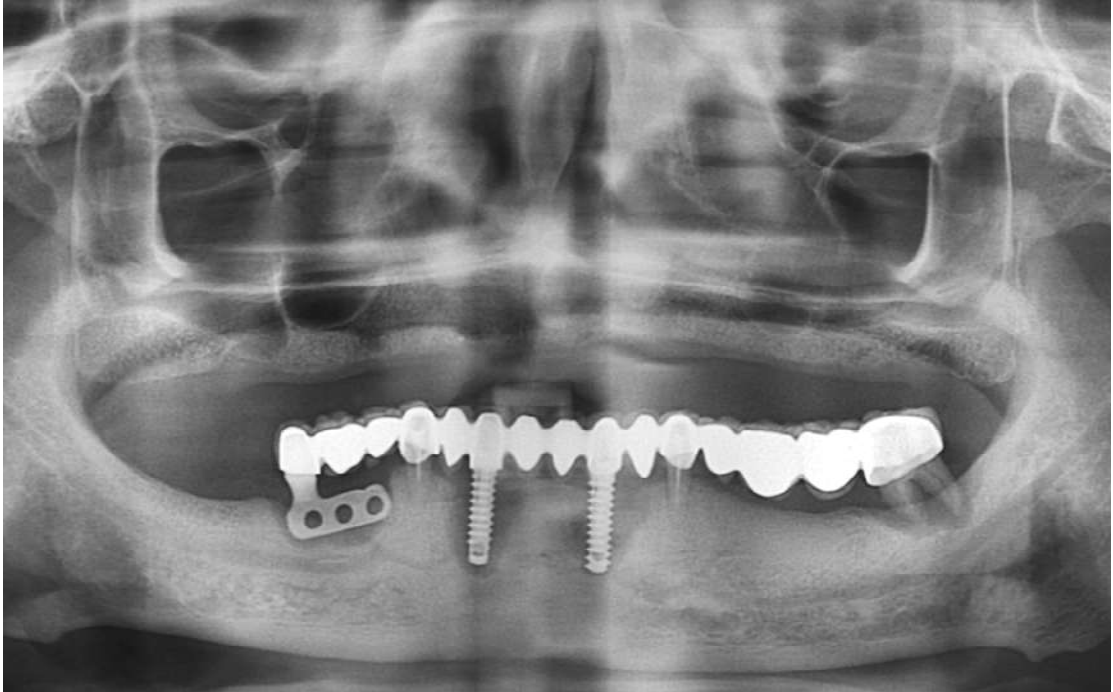


Рисунок 14 – ОПТГ на момент первичного посещения

На рисунке 14 – в области верхней челюсти полностью отсутствуют зубы, костная ткань альвеолярного отростка в/ч атрофична в переднем и боковых отделах. На нижней челюсти сохранены 4.4; 3.4; 3.8з., депульпированы, включены в мостовидную конструкцию; на н/ч в области отсутствующих 4.2; 3.2 и 4.7 установлены одноэтапные имплантаты с абатментами, 4.7- пластиночный; 3.2; 4.2 – винтовые. В области имплантатов визуализируются участки просветления, окаймляющие имплантаты, альвеолярная часть нижней челюсти атрофична.

Объективно: Общее состояние удовлетворительное, сознание ясное, в общении адекватен.

Индекс гигиены полости Силнес – Лоу составил 6,75 – высокий индекс гигиена полости рта не удовлетворительная.

Слизистая оболочка полости рта в области нижней челюсти гиперемирована, отечна, визуально определяется обнажение корней зубов 4.4; 3.4; 3.8 з. более чем на $\frac{1}{2}$. Определяется подвижность ортопедической конструкции 3 ст., болезненность при пальпации по переходной складке сохраняется на всем протяжении альвеолярной части н/ч.

Было принято решение об удалении протеза на искусственных опорах вместе с сохранившимися зубами и имплантатами и протезировании полными съемными протезами. Пациент включен в 4 группу по исследованию отдаленных результатов имплантации зубов.

Протокол операции: под инфльтрационной анестезией «Артикаин» 3,2 произведено удаление мостовидной конструкции вместе с опорами, тщательный кюретаж лунок, коррекция альвеолярной части, сглаживание острых краев шаровидным бором. Наложение 10 швов кетгут. Направлен к ортопеду для наложения временного полного имедиат-протеза на н/ч. Назначено: «Азитромицин» (Сумамед) 500 мг – по одной таблетке 1 раз в день в течение трех дней, «Нимесулид» – по 1 саше 1 раз в день 4 дня, «Тавегил» по 1 таблетке на ночь 2 дня. Посещение – через день на протяжении недели.

Через 21 день после удаления получены оттиски для изготовления постоянного полного съемного протеза на нижней челюсти. Через 3 дня пациенту установлен ППСР на н/ч.

На момент окончания лечения пациент находится в удовлетворительном состоянии, биохимический анализ крови показал ухудшение динамики OPG – 9,2 пмоль/л; sRank-L – 2,1 пмоль/л.

Рекомендовано посещение врача-стоматолога раз в два месяца для динамики процесса.

Клинический пример № 3 (история болезни № 3826)

Пациент С., 26 лет, 15.10.16 г. обратился с жалобами на боли при откусывании пищи и подвижность зуба 1.1, а также эстетический недостаток при улыбке.

Анамнез заболевания: Со слов пациента, два дня назад получил травму в виде удара клюшкой в ходе хоккейного матча в области верхней губы и передних резцов. В этот же день обратился в Травматологический пункт Тверской Городской больницы им. В.В. Успенского, где была оказана первая помощь в виде шинирования передних резцов медной проволокой и ушивания 4 швами раны верхней губы.

Анамнез жизни: вредные привычки (курение), стрессовый фактор отрицает, род занятий – спортсмен (хоккей). Аллергические реакции на препараты, вводимые по ходу лечения, отрицает.

Оценка гигиены полости рта: Оценка гигиены полости рта проводилась по индексу Грина–Вермильона. Оценивалось состояние зубов, в том числе включенных в мостовидные ортопедические конструкции, без учета имплантатов. Значение 1.1 – Индекс средний, гигиеническая оценка полости рта удовлетворительная.

Объективно: Общее состояние удовлетворительное, сознание ясное, в общении адекватен. Асимметрия лица не нарушена, в области красной каймы верхней губы определяется аккуратно ушитая 4 швами рана, отек мягких тканей отсутствует, пальпация б/б.

СОПР без видимой патологии, розового цвета. В области зубов 2.1, 1.1 – слизистая оболочка синюшного цвета, определяется лигатура из медной проволоки, шинирующая зубы 2.1; 1.1 и 1.2 между собой. Коронка 1.1 подвижна.

Определяется скол коронковой части зуба 2.1 в пределах эмалево-дентинной границы. Пальпация по переходной складке болезненна, перкуссия 1.1; 2.1 болезненна.

При первичном осмотре пациенту назначены следующие диагностические процедуры:

- общий анализ крови; биохимический анализ крови на маркеры метаболизма костной ткани (OPG; sRank - L);
- конусно-лучевая компьютерная томография (рисунок 15;16).

Клинический анализ крови в пределах физиологической нормы.

Биохимический анализ крови показал, что OPG – 18,2 пмоль/л; sRank-L – 0,7 пмоль/л – прогноз для имплантации благоприятный.

Принято решение об удалении зуба 1.1 и одномоментной установке в область отсутствующего 1.1 двухэтапного винтового имплантата с немедленной нагрузкой временной коронкой на винтовой фиксации.

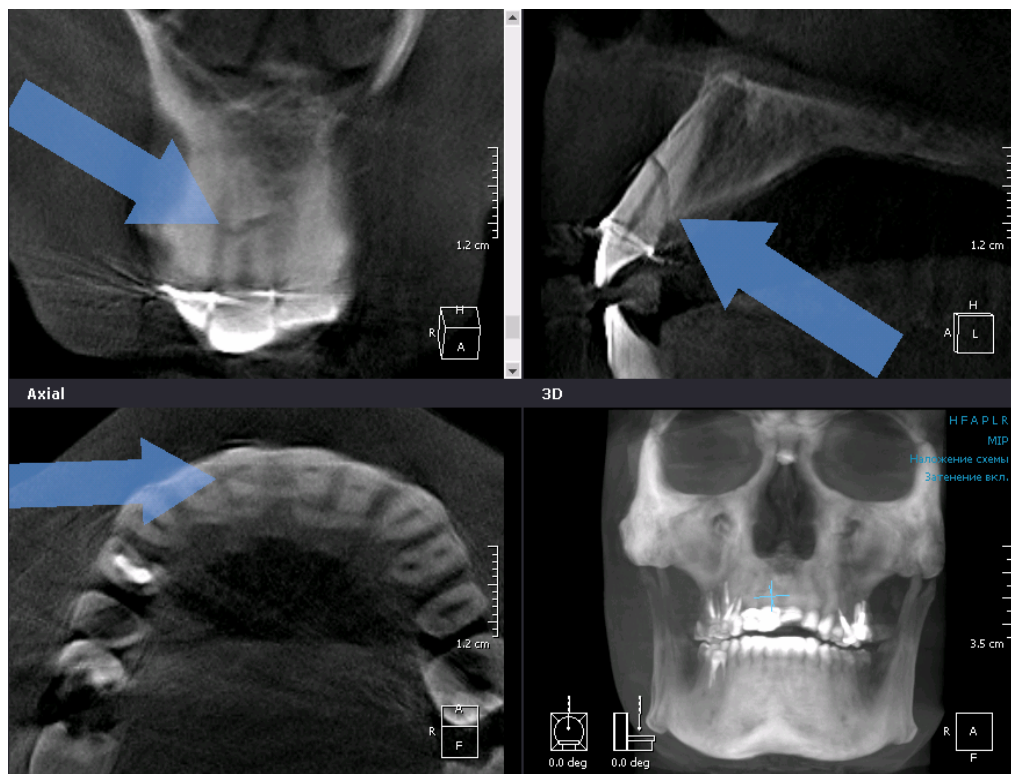


Рисунок 15 – КЛКТ при первичном обращении: определяется поперечно продольный перелом корня 1.1

Протокол лечения: под инфильтрационной анестезией «Артикаин» 1.7 удалена лигатура из медной проволоки в области 1.2; 1.1; 2.1з., проведена

первичная обработка операционного поля раствором хлоргексидина 0,05% 5мл.
Пациент подготовлен к операции.

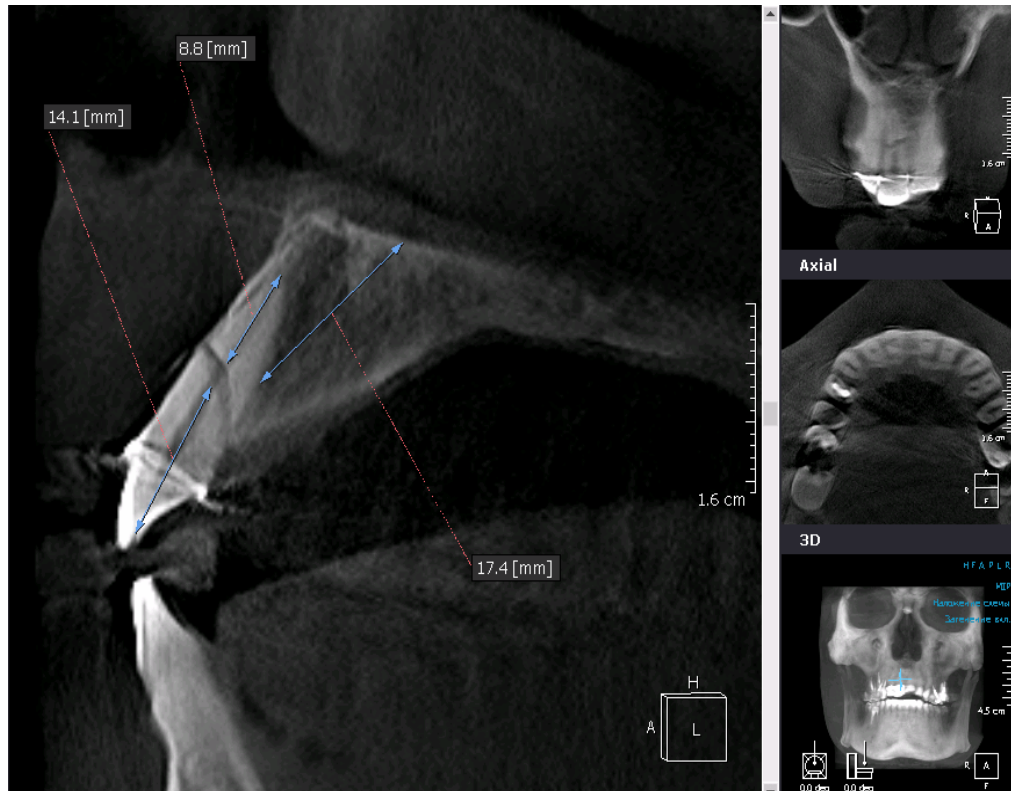


Рисунок 16 – По КЛКТ в сагиттальной проекции проведены измерения отломков зуба 1.1 и свободного участка костной ткани альвеолярного отростка верхней челюсти в области зуба 1.1

Протокол операции: под инфильтрационной анестезией «Артикаин» 3.2 мл прямым скальпелем произведен трапецевидный разрез, откинут слизисто-надкостничный лоскут, прямым элеватором и байонетными щипцами удалены отломки зуба 1.1, под углом 15 градусов установлен имплантат, размерами 4,2 мм х 16мм (ADIN Toureg). Костный дефект наполнен материалом «Клипдент», гранулы 1000 х 500, смешанным с iPRF-сгустком. Лоскут иммобилизован, уложен на место, закреплен 10 швами Vikryl 4.0. В имплантат установлена временная коронка на винтовой фиксации.

Назначения: «Аугментин» 500 мг – 1 таблетка 1 раз в день 3 дня, «Тавегил» – по 1 таблетке 2 дня на ночь, «Нимесулид» – по 1 саше 1 раз в день на ночь в течение 3 дней. Повторное посещение через три дня (осмотр), затем через 10 дней

снятие швов. Повторный снимок КЛКТ выполнить через 3 месяца (рисунок 17;18).

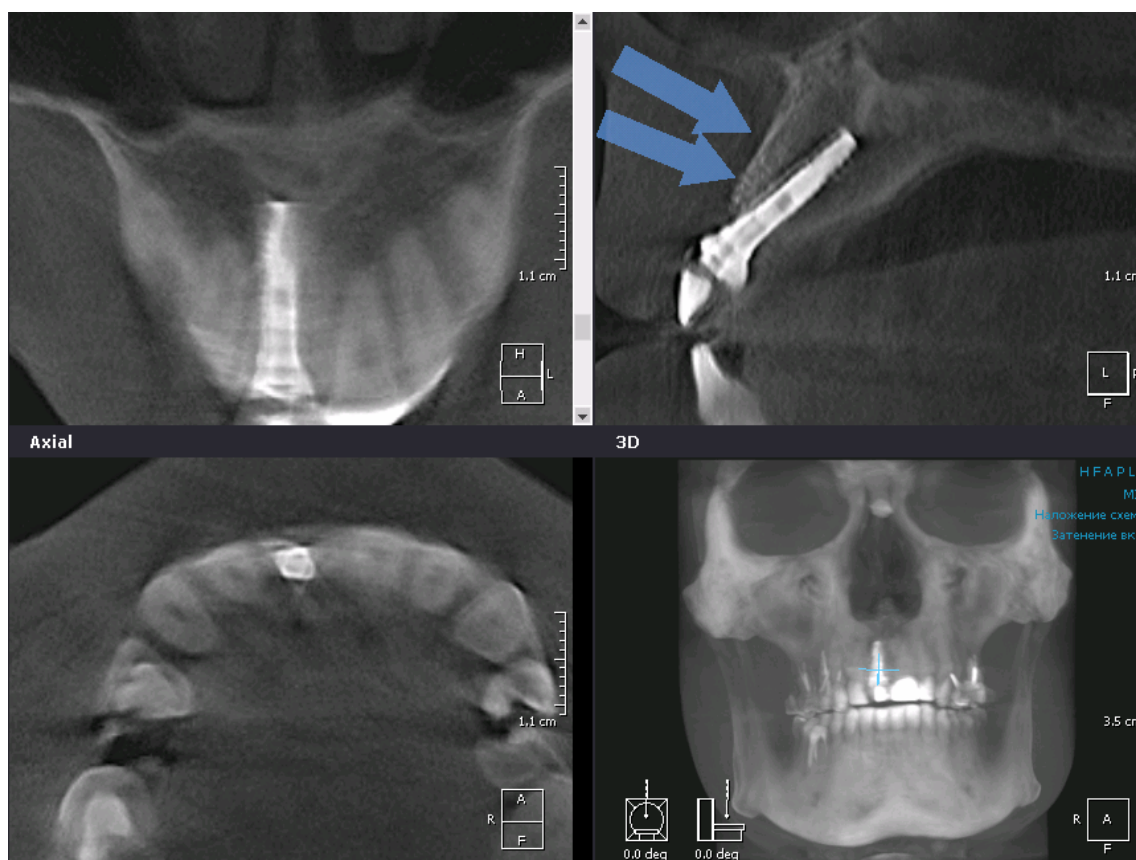


Рисунок 17 – КЛКТ от 16.01.17. На КЛКТ виден процесс восстановления костной ткани вокруг имплантата 1.1

Дневник лечения: 18.10.16 – осмотр. Жалобы на дискомфорт при приеме пищи и отек мягких тканей.

Объективно: Слизистая оболочка в области установленного имплантата 1.1 гиперемирована, отечна, швы состоятельны, имплантат устойчив, коронковая часть устойчива, состоятельна.

Протокол лечения: обработка послеоперационной раны раствором хлоргексидина 0,05%, на область послеоперационной раны аппликационно наложена мазь «Солкосерил» дент.

Дневник лечения: 29.10.16 планируется снятие швов. Жалоб нет.

Объективно: Слизистая оболочка в области установленного имплантата розовая, гиперемия по линиям трапециевидного разреза, швы состоятельны.

Протокол лечения: швы удалены хирургическими ножницами для снятия швов, обработка послеоперационной раны раствором хлоргексидина 0,05%, аппликация мазью «Солкосерил – дента».

Дневник лечения: 16.01.17 – на момент осмотра пациент жалоб не предъявляет. Функционально и эстетически удовлетворен результатом лечения.

Объективно: в ротовой полости слизистая оболочка в области установленного имплантата 1.1 розовая, при пальпации б/б. Подвижности не определяется.

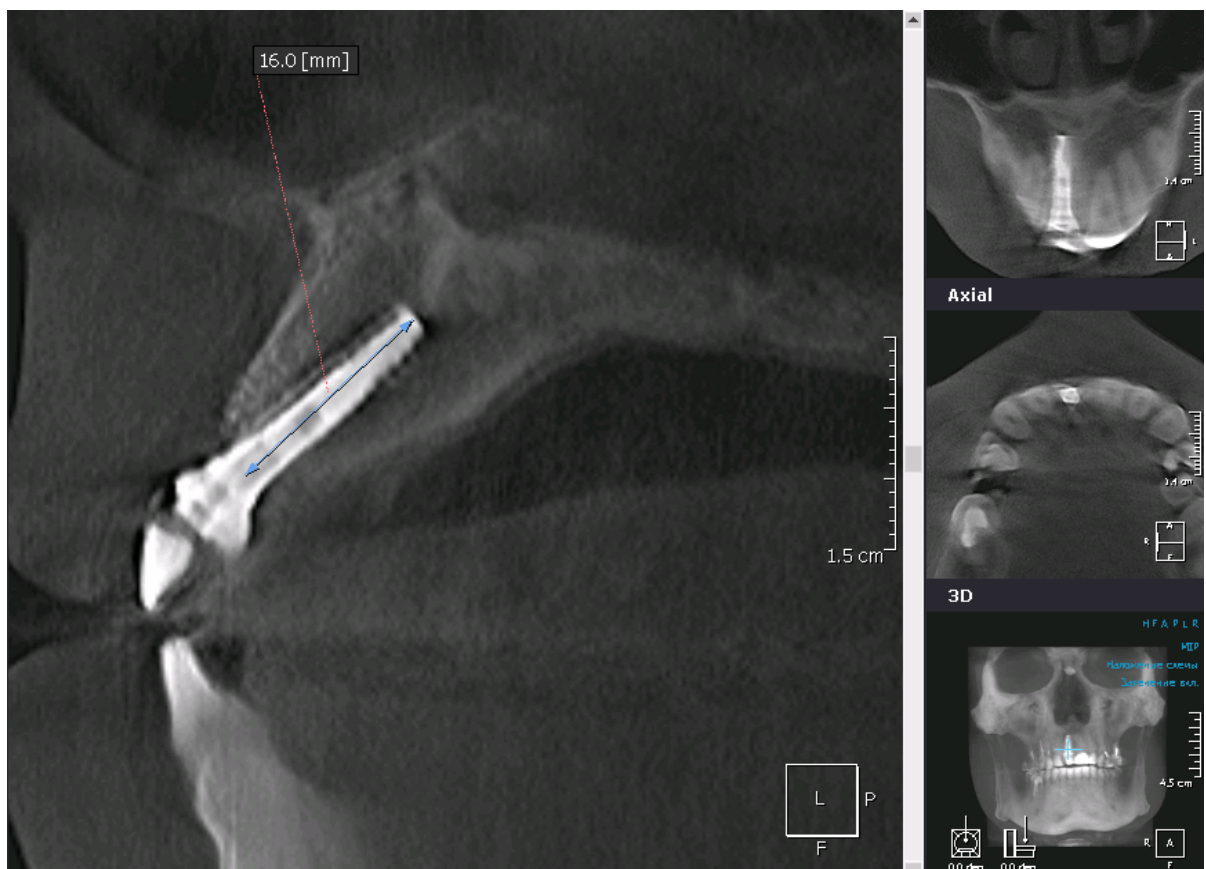


Рисунок 18 – На КЛКТ в сагиттальной проекции на срезе указано измерение установленного имплантата в области 1.1

Пациент направлен к врачу стоматологу-ортопеду для продолжения лечения.



Рисунок 19 – На КЛКТ в сагиттальной проекции на срезе определяется имплантат в области 1.1 (снимок через 4.5 месяца после протезирования)

Дневник лечения: 16.06.17 – на момент осмотра пациент жалоб не предъявляет. Функционально и эстетически удовлетворен результатом лечения.

Объективно: в ротовой полости слизистая оболочка в области установленного имплантата 1.1 розовая, при пальпации б/б. Подвижности не определяется.

Рекомендовано: принятие мер по избеганию спортивных травм в связи с профессиональной деятельностью (изготовление индивидуальной спортивной каппы у врача-стоматолога-ортопеда, использование специализированных хоккейных решеток и шлемов), посещение врача-стоматолога каждые 6 месяцев.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

4.1 Мониторинг этапа остеоинтеграции костной ткани

Остеопротегерин и sRANK-L являются основными маркерами остеокластогенеза, и значение их показателей напрямую зависит от характера интеграции костной ткани вокруг дентальных имплантатов.

Оценка биохимических маркеров остеокластогенеза определяется на всех этапах лечения с использованием искусственных опор.

На этапе планирования установки имплантата для оценки состояния костного метаболизма и прогнозирования результатов лечения.

На этапе остеоинтеграции искусственной опоры в случае присоединения общей патологии, и изменения протокола лечения. В данном случае актуальным будет увеличение сроков интеграции, например, с трех до шести месяцев. Предпосылкой для проведения анализа биохимических маркеров остеокластогенеза, может служить рентгенологическая картина (возникновение периимплантита) и общее состояние пациента.

На этапе ремоделирования костной ткани, то есть независимо от сроков использования протеза на искусственной опоре, для оценки состоятельности костного метаболизма, и готовности к повторному лечению с использованием искусственных опор.

Независимо от выбранной тактики лечения, результаты определения маркеров остеокластогенеза регистрируются для отслеживания динамики процесса интеграции имплантата в костной ткани.

Имея данные о OPG и sRANK-L, представляется возможным оценка метаболизма костной ткани, таким образом, возможно не только проследить процесс остеоинтеграции имплантата, но и сказать о возможности проведения имплантации. Если процесс костного метаболизма нарушен, то образование новой костной ткани в контакте с инородным телом (в случае данного исследования – дентальный имплантат) не произойдет, следовательно, будет нарушен процесс

остеоинтеграции, как говорилось ранее, на этапе третьей фазы интеграции имплантата.

В случае, когда протез на искусственных опорах уже установлен, имплантаты интегрированы в костной ткани, а использование протеза длится на протяжении нескольких лет и происходит нарушение процесса ремоделирования костной ткани вследствие нарушения общего состояния организма (заболевания щитовидной железы: диффузный токсический зоб, первичный тиреоидит, аутоиммунные заболевания щитовидной железы; заболевания поджелудочной железы (сахарный диабет 2 типа), злокачественные онкопатологии и др.), необходимо исследовать маркеры метаболизма костной ткани для определения дальнейшей тактики лечения. Протез на искусственных опорах за счет нагрузки имплантат-кость перестанет правильно функционировать при наличии вышеуказанных условий, то есть процесс ремоделирования костной ткани нарушается за счет изменения общего состояния здоровья пациента. Если же протез на искусственных опорах перестает функционировать по причинам перегрузки или вследствие травмы в области установленных ранее искусственных опор, так же используя методику определения биохимических маркеров костной ткани, можно определить тактику дальнейшего лечения с применением как имплантатов, так и трансплантатов костной ткани.

Благодаря настоящему исследованию, применение методики определения маркеров метаболизма костной ткани дало четкую возможность отследить процесс остеоинтеграции имплантата и оценить возможность коррекции и продления сроков службы имплантатов, а также оценить состояние протезов на искусственных опорах при сроках службы более шести лет. Данное исследование показало необходимость обследования пациента не только на первых этапах остеоинтеграции имплантата, но и в процессе использования протезов на искусственных опорах на протяжении более долгих сроков.

При определении показателей маркеров метаболизма костной ткани в данном исследовании прослеживается четкая взаимосвязь отклонения показателей остеопротегерина, sRANK-L, и наличия у пациентов общей

патологии, такой как заболевания щитовидной железы, диффузный токсический зоб, первичный тиреоидит, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, заболевания поджелудочной железы (сахарный диабет 2 типа), злокачественные онкопатологии. Таким образом, настоящее исследование поможет в определении необходимости исследования общего состояния пациента, а также готовности костной ткани к установке имплантата. При применении данной методики необходимо учитывать количество посещений врача стоматолога, ведь изменение маркеров может быть как следствие изменения общего состояния, а своевременная диагностика поможет избежать проблем для пациента в будущем, и значительно улучшить качество жизни пациента.

4.2 Прогнозирование сроков службы имплантатов на основании данных биохимических маркеров OPG и sRANK-L

Понятие гарантии в медицине довольно относительное. Гарантировать срок службы имплантатов, учитывая состояние здоровья пациента, резистентность организма пациента к различным заболеваниям, поведение пациента вне клиники, разницу материалов, из которых произведены имплантаты, а также страну-производителя, с указанием точных сроков мы не можем. Именно поэтому в медицине существует термин прогнозирования. Основываясь на данных настоящего исследования, для качественного прогноза результатов имплантации, необходимо выполнять исследование в сыворотке крови маркеров метаболизма костной ткани до проведения хирургического вмешательства. Далее каждые 6 - 12 месяцев после установки искусственной опоры и ортопедического этапа лечения, наряду с оценкой гигиенического статуса, учетом качества потребляемой пищи (твердая или мягкая), исследованием общего состояния и отслеживанием присоединения общей патологии. Кроме того, при присоединении общей патологии остеопротегерин и sRANK-L в сочетании с другими диагностическими тестами дают наиболее полную клиническую картину. Мотивировать пациента на данное мероприятие достаточно легко: благодаря простоте методики достаточно просто сдать кровь из вены. В целях улучшения качества жизни пациентов, при прогнозировании сроков использования протезов на искусственных опорах,

необходимо использовать именно данный набор маркеров метаболизма костной ткани, так как он наиболее точно отражает процессы регуляции остеокластогенеза и является самым информативным на сегодняшний день.

Также говоря о прогнозировании результатов дентальной имплантации, исследование маркеров метаболизма костной ткани поможет определить тактику лечения как на начальном этапе планирования хирургического вмешательства на первичном приеме, так и оценить состоятельность уже используемой конструкции на протяжении нескольких лет.

Решение о сохранении используемой на протяжении нескольких лет конструкции с использованием остеопластических материалов и сохраняющих хирургических операций должно быть обосновано и подкреплено биохимическими диагностическими тестами с использованием маркеров метаболизма костной ткани, а именно OPG и sRANK-L. Данные биохимические маркеры наиболее четко отражают состояние метаболизма костной ткани, и их изменение может послужить также поводом для проведения дополнительной диагностики и выявления в последующем общего состояния организма.

4.3 Отдаленные результаты имплантации у пациентов с частичной и полной потерей зубов

Основываясь на данных настоящего исследования, с уверенностью можно сказать о том, что местные изменения костной ткани челюстей у пациентов с дентальной имплантацией в анамнезе есть результат изменения общего состояния здоровья пациента, присоединение и наличие общей, а также местной патологии после операции установки имплантата. Протезы на искусственных опорах в процессе использования на протяжении более шести лет становятся несостоятельными в результате изменения общих метаболических процессов как в целом организме, так и в костной ткани. Установив границы нормы и патологии биохимических параметров (OPG и sRANK-L) для пациентов с дентальной имплантацией в анамнезе, под результатами в данном исследовании автор подразумевает изменение метаболизма костной ткани, нарушение процессов

нормальной регуляции остеокластогенеза, и, как следствие, потеря функционирования протеза на искусственных опорах, дезинтеграция костной ткани вокруг имплантата. На основании данных настоящего исследования определено, что границы нормы остеопротегерина (OPG) у здоровых людей от 16 до 20 пмоль/л, границы нормы sRANK-L у здоровых людей от 0,6 до 1,5 ед. Данные нормы применимы для прогнозирования результатов дентальной имплантации и для определения целесообразности вмешательства. Так же эти данные стоит учитывать при других хирургических вмешательствах на костной ткани в ЧЛХ.

Объективно, при полной несостоятельности протеза на искусственных опорах определяется обнажение шейки имплантата на уровень резорбции костной ткани, подвижность протеза, иногда признаки воспаления, гиперемия участка альвеолярного отростка в/ч или альвеолярной части н/ч, боль в этой области, чаще локальное повышение температуры. Нельзя говорить о несостоятельности протеза на искусственной опоре только по подвижности коронковой части протеза, не подтвержденной рентгенологическим или биохимическим исследованием. По биохимическим анализам сыворотки крови: уменьшение показателя остеопротегерина (меньше 16 пмоль/л) в сыворотке крови, увеличение экспрессии sRANK-L (более 1 ед). На ОПТГ обычно визуализируется очаг просветления в области шейки имплантата или по уровню всей его длины. На КЛКТ в области установленной несколько лет назад искусственной опоры определяется очаг деструкции костной ткани, ниже уровня шейки более чем на 3,5 мм. В данном случае по количественному показателю отношения OPG/sRANK-L (от 0 до 0,1 ед., в среднем – 0,04 ед.) возможно определить тактику дальнейшего ведения пациента после удаления протеза на имплантатах, а также, определить насколько показано реконструктивное вмешательство с использованием остеопластических материалов и последующая имплантация. В похожих исследованиях приведены другие составы маркеров метаболизма костной ткани, которые так же отображают картину метаболизма кости на момент исследования, но в иных работах сроки исследования не превышают 1 год. В данном исследовании приведены

отдаленные результаты, набор маркеров, использованных в настоящей работе наиболее четко отображает картину ремоделирования костной ткани, и показывает временные изменения, происходящие в костной системе.

Дальнейшее изучение процессов метаболизма костной ткани имеет огромные перспективы и поможет в изучении патогенеза и возможности лечения пациентов с патологией костной системы организма во многих отраслях медицины.

Заключение

1. Характер интеграции костной ткани вокруг имплантата зависит как от количественных значений OPG и sRANK-1 в организме, так и от их соотношения. При уменьшении количества остеопротегерина и увеличении S RANKL нарушаются процессы молекулярной регуляции ремоделирования костной ткани, что приводит к дезинтеграции костной ткани вокруг имплантата не зависимо от сроков использования протезов на искусственных опорах. Остеопротегерин и sRANKL являются основными маркерами, отражающими регуляцию остеокластогенеза.

2. Исследованы основные методы, позволяющие определить состояние костной ткани челюстей у больных, использующих протезы на искусственных опорах: данные осмотра, данные КЛКТ, значения биохимических маркеров метаболизма костной ткани OPG и sRANK-L.

3. Установлены физиологические границы остеопротегерина и sRANK-L для использования в дентальной имплантологии. Основываясь на результатах исследования физиологические границы остеопротегерина – от 16 до 20 п/моль/л, sRANK- L – от 0,6 до 1,5 п/моль/л. Показано, что для коррекции костной ткани с уже существующей конструкцией, в биохимическом анализе сыворотке крови OPG должен составлять от 16 до 20,5 п/моль/л; sRANK-L – от 0,6 до 1,0 ед. и соотношение OPG/sRANK-L – от 0 до 0,1, в среднем – 0,04.

4. Для определения показаний к имплантации или реконструктивным вмешательствам на костной ткани челюстей возможно применять определение маркеров остеокластогенеза. Для имплантации OPG; sRANK-L и их соотношение не должны превышать или быть ниже, чем границы нормы. Поводом для более детального исследования общего состояния должно быть отклонение от минимума или максимума нормы на $\pm 2,5$ для остеопротегерина и $\pm 0,3$ sRANK-L.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Применение возможно на всех этапах протезирования, на искусственных опорах:

1. планирование операции дентальной имплантации
2. мониторинг динамики остеоинтеграции
3. отдаленный мониторинг динамики состояния протезов на искусственных опорах

В любом направлении на биохимический анализ крови в примечаниях необходимо указать: маркеры остеоκластогенеза (OPG и sRank-L).

Физиологические границы остеопротегерина и sRank-L для использования в дентальной имплантологии приведены в таблице:

Таблица 14 – Физиологические границы остеопротегерина и sRank-L для использования в дентальной имплантологии

Маркер остеоκластогенеза, и соотношение маркеров остеоκластогенеза.	Физиологически допустимая граница для использования в хирургической стоматологии при дентальной имплантации
OPG	от 16 до 20,5 п/моль/л
sRANK-L	от 0,6 до 1,0
OPG/sRANK-L	от 0 до 0,1

Определение биохимических маркеров остеоκластогенеза, позволяет оценить характер интеграции костной ткани вокруг имплантата.

В сочетании с данными осмотра, учетом анамнеза пациента, оценкой гигиенического состояния полости рта, состоянием общего здоровья пациента, а также данных рентгенологических методов исследования, определение биохимических маркеров остеоκластогенеза позволяет наиболее четко определить тактику ведения пациента.

Определение биохимических маркеров остеоκластогенеза следует применять на всех этапах дентальной имплантации, а также в целях мониторинга

использования протезов на искусственных опорах, для определения состояния метаболизма костной ткани не только в хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, но и в ортопедии.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Документ 1

Добровольное информированное согласие пациента

Я., (Ф.И.О.).....,
проживающий по адресу:,
информирован о состоянии моего здоровья, необходимости госпитализации,
обследования и лечения в соответствии со статьей 20 федерального закона от
20.11.2011 года № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской
Федерации» и даю добровольное согласие на обследование и лечение в ГБОУ
ВПО ТГМУ «Стоматологическая поликлиника» г. Твери

Я даю добровольное согласие на проведение в случае необходимости
следующих диагностических процедур и манипуляций:

- 1- осмотр врача, приглашенных консультантов.
- 2 – биохимический анализ крови
- 3 - методы лучевой диагностики, а именно проведение конусно лучевой компьютерной томографии (КЛКТ) Эффективная доза облучения 0,017мЗв

Дополнительные добровольные согласия в условиях частных организаций
на проведение исследования указаны в Приложении.

ДАТА

ПОДПИСЬ

План обследования стоматологического пациента

ВЫЯВЛЕНИЕ ЖАЛОБ.

АНАМНЕЗ ЖИЗНИ.

АНАМНЕЗ НАСТОЯЩЕГО ЗАБОЛЕВАНИЯ.

АНАМНЕЗ СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЙ ОСМОТР ПОЛОСТИ РТА.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГИГИЕНИЧЕСКОГО СТАТУСА

РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОПТГ; КЛКТ

БИОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КРОВИ

ДИАГНОЗ ОСНОВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

ДИАГНОЗ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ В ГРУППУ ИССЛЕДОВАНИЯ

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

PubMed	- Publications medicine текстовая база данных медицинских и биологических публикаций.
NCBI	- национальный центр биотехнологической информации
OPG	- остеопротегерин
sRANK-L	- растворимый лиганд остеопротегерина
STL	- формат файла, полученного в результате компьютерного сканирования диагностических моделей челюсти
В/Ч	- верхняя челюсть
КИЩФ	- кислотный изофермент щелочной фосфатазы
КЛКТ	- конусно-лучевая компьютерная томография
МСКТ	- мультиспиральная компьютерная томография
Н/Ч	- нижняя челюсть
ОПТГ	- ортопантограмма
ППСП	- пластиночный полный съемный протез
ПЧСП	- пластиночный частично съемный протез
СОПР	- слизистая оболочка полости рта
ЧЛО	- челюстно-лицевая область
ЧЛХ	- челюстно-лицевая хирургия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арутюнов С.Д., Частотно-резонансный анализ стабильности дентальных имплантатов / С.Д. Арутюнов, В.Н. Олесова, В.А. Маркин, И.У. Мушаев, А.И. Поздеев, А.М. Гарафутдинов // *Стоматология*. – 2006. – №2. – С. 64-67.
2. Абрамов О.В. Оценка биохимической эффективности сочетанного применения медицинского озона и коэнзима Q10 в комплексном лечении пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом / О.В. Абрамов, И.А. Бутюгин // *Врач-аспирант*. – 2012.– № 2(51). – С. 716
3. Актуальные вопросы экспериментальной, клинической и профилактической стоматологии / под ред. М.Е. Стаценко // *Тр. Волгоградского государственного медицинского университета*. – Волгоград, 2008. – Вып.1, Т. 65. – 346 с.
4. Архипов А.В. Сравнительный анализ результатов внутрикостной дентальной имплантации и профилактика осложнений: Дис канд. мед. наук: 14.01.14 – Самара, 2005. – 198 с.
5. Базикян Э.А. Принципы прогнозирования и профилактики осложнений при дентальной имплантации (клинико-лабораторное исследование): Дис ... д-ра мед. наук: 14.01.14 – М., 2001. – 250 с.
6. Бурухина О. И. Плотность ткани челюстей: современный взгляд на проблему // *Бюллетень Северного государственного медицинского университета*. – 2011. – № 1. – С. 104-106.
7. Воробьев А. А. Современные методы оценки остеоинтеграции дентальных внутрикостных имплантатов (литературный обзор) / А.А.Воробьев, В.И. Шемонаев, Д.В. Михальченко, А.С. Величко // *Актуальные вопросы экспериментальной, клинической и профилактической стоматологии: Сборник научных трудов Волгоградского государственного медицинского университета*. – Волгоград, 2008. – Т. 65. – Вып. 1. – 346 с.
8. Вавилова Т.П. Исследование растворимого остеокластактивирующего фактора и остеопротегерина в смешанной слюне пациентов с пародонтитом / Т.П. Вавилова, Г.С. Пашкова, В.М. Гринин // *Российский стоматологический журнал*. – Москва – 2010. – №2 – С. 11-14

9. Горбунова И.Л. Определение остеопротегерина в сыворотке крови как новый метод до нозологической диагностики генетической обусловленности стоматологических заболеваний // Стоматология для всех. – Москва – 2007. – № 1. – С.48
10. Пат. 2389028 РФ, G 01 N 33/68, (2006.01). Способы диагностики пародонтита путем определения уровня остеопротегерина в сыворотке крови / Горбунова И.Л., Притыкина Т.В., Путинцев С. Б., Хришпенс И.Р. (Россия). – № 2008131155/15; Заявлено 28.07.2008; Опубликовано: 10.05.2010, Бюл. №13
11. Гунько М.В. Остеопороз и дентальная имплантация // Стоматология. – Москва. – 2009. – N 6. – С. 73-78.
12. Долгих В.Т. Клиническая патофизиология для стоматолога / В.Т. Долгих, И.Е. Матусов, В.И. Чесноков, Н.Н. Солодников, Н.И. Таран, О.В. Корпачёва. – Н. Новгород: Медицинская книга, Изд-во НГМА, 2001. – 108с.
13. Жусев А.И. Ошибки и успех в дентальной имплантации // Институт стоматологии. – Дальневосточный Государственный медицинский университет – 2002. – N 1. – С.22-23.
14. Зентов Н.К. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты / Н.К. Зентов, В.З. Ланкин, Е.Б. Менщикова – М.: Наука – 2001 – 340с.
15. Робустова Т.Г. Протезирование зубов на имплантатах / Т.Г Робустова, В.А. Загорский. – Москва: изд. Бином – 2011 – 352с.
16. Зубов Ю.Н. Осложнения при эндооссальной имплантации / Ю.Н Зубов, А.С. Дудко // Новое в стоматологии – Москва – 1998. –Т.63. – №3. – С.55-60.
17. Иванов С.Ю. Стоматологическая имплантология. Учебное пособие / С.Ю. Иванов, А.Ф. Бизяев, М.В. Ломакин. – М.: МЕДпресс – информ, 2000. – 75с.
18. Скрипникова И.А. Инновационные методы лечения остеопороза: ингибиторы RANKL / И.А. Скрипникова, О.В. Косматова, Р.Г. Оганов // Профилактическая медицина – Москва – 2011. – №2 – С.23-30.
19. Какачи К. Справочник по дентальной имплантологии / К. Какачи., Й. Нейгебауэр. – М.: МЕДпресс-информ – 2009. – 207 с.

20. Кулаков А.А. Осложнения при зубной имплантации их лечение и профилактика / А.А. Кулаков, А.О. Бабаев // Стоматология для всех. – Москва – 1998 – №2 – С.10-14.
21. Кулаков А.А. Зубная имплантация / А.А. Кулаков, Ф.Ф. Лосев, Р.Ш. Гветадзе. – Москва.: МИА – 2006. – 152 с.
22. Киселева И.В. Использование маркеров метаболизма костной ткани при лечении стоматологических пациентов с применением искусственных опор / И.В. Киселева, В.Н. Стрельников, Н.Н. Слюсарь, О.В. Кочкуров // Пародонтология. – Москва – 2014. – №(71). – с.46-48.
23. Киселева И.В. Изменение показателей остеокальцина, костного изофермента щелочной фосфатазы и катепсина К, в сыворотке крови стоматологических пациентов с сопутствующей патологией / В.Н. Стрельников, Н.Н. Слюсарь, О.В. Кочкуров, Е.В. Стрельников // Пародонтология. – Москва – 2014. – №(70). – с. 20-23.
24. Киселева, И.В. Определение сроков реабилитации больных после реконструктивных операций на челюсти с применением искусственных опор: Дис ...канд. мед. наук: 14.01.14 – Тверь – 2014. – 119 с.
25. Кушлинский Н.Е. Роль системы RANK/RANKL/OPG в патогенезе первичных и метастатических опухолей костей / Н.Е. Кушлинский, Ю.А. Тимофеев // Патогенез. – Дедовск – 2013 – Т11 – № 4 – С. 9-15
26. Кушлинский Н.Е. Биохимические маркеры метастазирования в кости / Н.Е. Кушлинский, Н.В. Любимова // Успехи молекулярной онкологии. – Москва – 2015 – Т2 – №1 – С.61-73
27. Минченко Е. И. Биохимические маркеры метаболизма костной ткани / Е.И. Минченко, В.А. Марченкова // Лабораторная медицина. – Москва – 2003. – № 3. – С. 45-59.
28. Моххамед А. А. Применение компьютерного томографа – конусно лучевая компьютерная томография применение в стоматологии: обзор литературы / А.А. Моххамед, М.А. Хади, А.А. Мазен // Dental Tribune Russia – Саудовская Аравия – Москва – 2011. – №2 – С. 2-6

29. Насонов Е.Л., Проблемы остеопороза: изучение биохимических маркеров костного метаболизма // Клиническая медицина. – Москва – 1998. – № 5 – С. 20.
30. Параскевич. В. Л. Дентальная имплантация. К вопросу о преподавании предмета // Новое в стоматологии. – Москва – 2000. – №10. – С.48-59.
31. Рандельжофер П. Современное имплантологическое решение / П. Рандельжофер, К. Какачи, У. Геринджер; пер. с нем. яз. К. В. Сорокин // Новое в стоматологии. – Москва – 2014 – № 7 – С. 20-29
32. Рогацкин Д.В. Конусно лучевая компьютерная томография. Основы визуализации. – Львов: ГалДент – 2010 – 235 с.
33. Стрельников В.Н. Прогнозирование результатов ортопедического лечения больных с потерей зубов на искусственных опорах: Дис ...док. мед. наук: 14.01.14 – Тверь – 2001. – 231с.
34. Пат. 2305491 РФ, А 61 В 6/00 (2006/01). Способ исследования и диагностики патологии костной ткани при сахарном диабете / Жукоцкий А.В. Вартанян К.Ф. (Россия) – № 2003135289/14; Заявлено 05.12.2003; Опубликовано: 10.09.2007, Бюл.25.
35. Алейникова Е.В.; Современная концепция остеоинтеграции дентальных имплантатов / Е.В. Алейникова; А.Б. Шабанович // Белорусский государственный медицинский университет – Минск – 2006 – №4 (18) – С.26-28
36. Франк Шварц. Периимплантит: этиология, диагностика, лечение: пер. с англ./ Франк Шварц, Юрген Бекер. – Львов: ГалДент, 2014 – 272с.
37. Франке Ю. Остеопороз: пер. с нем. / Франке Ю., Рунге Г. – М.: медицина, 1995 – 304с.
38. Афанасьев В.В. Хирургическая стоматология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011 – 880с.
39. Шипский А.В. Комплексное лечение и реабилитация пациентов с генерализованным пародонтитом тяжелой степени // Пародонтология. – 2014. – №1. – С. 35-42.
40. Шепелькевич А.П. Содержание остеопротегерина И RANKL у пациентов с сахарным диабетом второго типа // Медицинский журнал – 2013. – №3. – С. 33-38.

41. Aghaloo T.L. Controversies in Implant Surgery / Aghaloo T.L., Mardirosian M., Delgado B. // Oral Maxillofac. Surg. Clin. — North Am. — 2017. — № 4. — P. 525-535.
42. ASBMR Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral and metabolism. 6th ed. — Washington D.C.: American Society for Bone and Mineral Research, 2008. — 537 p.
43. Atkinsos L.F. Bone mineral density is increased following monthly administration of AMG 162 in cynomologus monkeys / Atkinsos L.F., J. Bone, Min Res, Cranmer P., Mohr S. et al. // 2003. — № 18 — P. 96.
44. Andrew M. Pharmacokinetics of IGF-I in PAPP-A2 Deficient Patients, Growth Response, and Effects on Glucose and Bone Density / Andrew M., Cabrera-Salcedo, Mizuno T, Tyzinski L., Andrew M., Vinks A.A., Frystyk J., Wasserman H., Gordon C.M., Hwa V., Backeljauw P., Dauber A. / / 2017. — <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29029190>.
45. Appleyard W.O. Relationship between the Mediterranean dietary pattern and musculoskeletal health in children, adolescents, and adults: systematic review and evidence map / Craig J.V., Bunn D.K., Hayhoe R.P., Appleyard W.O., Lenaghan E.A., Welch A.A. // 2017. — <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29028268>.
46. Armstrong A.P. RANKL acts directly on RANK-expressing prostate tumor cells and mediates migration and expression of tumor metastasis genes / Armstrong A.P., Miller R.E., Jones J.C. et al. // Prostate. — 2008. — Vol. 68. — P. 92—104.
47. Brendan F. Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin / Brendan F., Lianping Xing // N.Y. Centrald Lt. — 2007. — P. 1.
48. Black D.M. Path Study Investigators: The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis / Black D.M., Greenspan S.L., Ensrud K.E., Palermo L., McGowan J.A., Lang T.F., Garnero P., Bouxsein M.L., Bilezikian J.P., Rosen C.J. // N Engl. — J Med — 2003. — P. 1207—1215.

49. Boyce B.F. Osteoprotegerin, the bone protector, is a surprising target for beta-catenin signaling / Boyce B.F. Xing L., Chen D // *Cell Metab.* — 2005. — № 2. — P. 344—345.
50. Bucay N. Osteoprotegerin - deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification / Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, Scully S, Tan HL, Xu W, Lacey DL, et al. // *Genes. Dev.* — 1998. — № 12. — P. 1260—1268.
51. Bennett B.J. Osteoprotegerin inactivation accelerates advanced atherosclerotic lesion progression and calcification in older ApoE^{-/-} mice. *Arterioscler thromb / Scatena M., Kirk E.A., Rattazzi M., Varon R.M., Averill M., Schwartz S.M., Giachelli C.M., Rosenfeld M.E. // Vasc. Biol.* — 2006. — № 26. — P. 2117—2124.
52. Blair J.M. RANK ligand / Blair J.M., Zheng Y., Dunstan C.R. // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* — 2007. — Vol. 39. — P. 1077—1081.
53. Bitra A. Gingival Crevicular Fluid Turnover Markers in Premenopausal vs Postmenopausal Women receiving Orthodontic Treatment. / Bitra A., Rani B.J., Agarkar S.S., Parihar A.S., Vynath G.P., Grover S. // *J Contemp. Dent. Pract.* — 2017. — № 18(10)— P. 933— 936.
54. Brown J.P. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on bone mineral turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial / Brown J.P., Prince R.L., Deal C. et al. // *J Bone Min. Res.* — 2009. — № 24. — P. 153—161.
55. Biguetti C. Proteomic profiling and differential messenger RNA expression correlate HSP27 and serpin family B member 1 to apical periodontitis outcomes. / Cavalla F., Biguetti C., Jain S., Johnson C., Letra A., Garlet G.P., Silva R.M. // *J Endod.* — 2017. — № 43(9) — P. 1486—1493.
56. Bolland M.J. Effect of osteoporosis treatment on mortality: a meta-analysis / Bolland M.J., Grey A.B., Gamble G.D., Reid I.R. // *J Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — № 95. — P. 1174—1181.

57. Bekker P.J. The effect of a single dose of osteoprotegerin in postmenopausal women / Holloway D.L., Nakanishi A. et al. // *J Bone Min Res.* — 2001. — № 16. — P. 348—350.
58. Cosman F. Daily and cyclic parathyroid hormone in women receiving alendronate. / Cosman F., Nieves J., Zion M., Woelfert L., Luckey M., Lindsay R. // *N Engl. — J Med.* — 2005. — № 353. — P. 566—575.
59. Cannizzaro G. Two or three machined vs roughened surface dental implants loaded immediately supporting total fixed prostheses: 1-year results from a randomised controlled trial. / Cannizzaro G., Gastaldi G., Gherlone E., Vinci R., Loi I., Trullenque-Eriksson A., Esposito M. // *Eur. J. Oral Implantol.* — 2017. — № 10(3) — P. 279—291.
60. Chen G. Expression of RANKL/RANK/OPG in primary and metastatic human prostate cancer as markers of disease stage and functional regulation / Chen G., Sircar K., Aprikian A., Potti A., Goltzman D., Rabbani S.A. // *Cancer* — 2006. — № 107. — P. 289—298.
61. Collin - Osdoby P. Regulation of vascular calcification by osteoclast regulatory factors RANKL and osteoprotegerin. // *Circ. Res.* — 2004.— № 95. — P.1046-1057.
62. Clinical Trials. Gov. Bethesda (MD). Single ascending-dose study to characterize the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of CEP-37251 in healthy postmenopausal women / / — 2010. — A available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01159873>.
63. Coleman R.E. Predictive value of bone resorption and formation markers in cancer patients with bone metastases receiving the bisphosphonate zoledronic acid / Coleman R.E., Major P., Lipton A. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23. — P. 4925—4935.
64. Costa-Rodrigues J. Paracrine-mediated osteoclastogenesis by the osteosarcoma MG63 cell line: is RANKL/RANK signalling really important / Costa-Rodrigues J.,

Teixeira C.A., Fernandes M.H. // *Clin. Exp. Metastasis*. — 2011. — Vol. 28(6). — P. 505—514.

65. Chatzopoulos G.S. Implant and endodontic treatment selection are influenced by patients' demographic characteristics, insurance status, and medical history: A retrospective cohort study / Chatzopoulos G.S., Wolff L.F. // *Quintessence Int.* — 2017. — № 48(9) — P. 753—764.

66. Capparelli C. Sustained antiresorptive effects after a single treatment with human recombinant osteoprotegerin (OPG): a pharmacodynamic and pharmacokinetic analysis in rats. / Capparelli C., Morony S., Warmington K. et al. // *J Bone Min. Res.* — 2003. — № 18. — P. 852—858.

67. Dougall W.C. Molecular Pathways: Osteoclast-dependent and osteoclast-independent roles of the RANKL/RANK/OPG pathway in tumor genesis // *Clin. Cancer Res.* — 2012. — Vol. 18. — P. 326—335.

68. De Cremer K. Controlled release of chlorhexidine from a meso-porous silica-containing macro-porous titanium dental implant prevents microbial bio film formation. / De Cremer K., Braem A., Gerits E., De Brucker K., Vandamme K., Martens J.A., Michiels J, Vleugels J., Cammue B.P., Thevissen K. // *Eur. Cell Mater.* — 2017. — № 33. — P. 13—27.

69. Eghbali - Fatourehchi G. Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women / Eghbali-Fatourehchi G., Khosla S., Sanyal A. et al. // *J. Clin. Invest.* — 2003. — Vol. 111. — P. 1221—1230.

70. Ferreira M. Levofloxacin-loaded bone cement delivery system: Highly effective against intracellular bacteria and *Staphylococcus aureus* bio films / Ferreira M., Rzhepishevskaja O., Grenho L., Malheiros D., Gonçalves L., Almeida A.J., Jordão L., Ribeiro I.A., Ramstedt M., Gomes P., Bettencourt A. // *Int J Pharm.* — 2017. — № 532(1) — P. 241—248.

71. Fata J.E. The osteoclast differentiation factor osteoprotegerin-ligand is essential for mammary gland development / Kong YY, Li J, Sasaki T, Irie-Sasaki J, Moorehead

R.A., Elliott R., Scully S., Voura E.B., Lacey D.L., et al. // Cell — 2000. — № 103. — P. 41-50.

72. Fabris A.L.D.S. Morphometric and histologic characterization of alveolar bone from hypertensive patients / Fabris A.L.D.S., Mulinari-Santos G., Hassumi J.S., Freire A.R., Faverani L.P., Gruber R., Okamoto R. // Clin. Implant Dent. Relat. Res. — 2017. — <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29034574>

73. Fizazi K. Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates / Fizazi K., Lipton A., Mariette X. et al. // J. Clin. Oncol. — 2009. — Vol. 27. — P. 1564—1571.

74. Furuya D. Immuno-PCR assay of homodimeric osteoprotegerin / Furuya D., Kaneko R., Yagihashi A. et al. // Clin. Chem. — 2001. — Vol. 47. — P. 1475—1477.

75. Grigoropoulou P. The role of the osteoprotegerin/RANKL/ RANK system in diabetic vascular disease / P. Grigoropoulou, I. Eleftheriadou, C. Zoupas, N. Tentolouris // Curr. Med. Chem. — 2011. — № 18, Vol.31. — P.4813—4819.

76. Guobis Z. General diseases influence on peri-implantitis development: a systematic review / Guobis Z., Pacauskiene I., Astramskaite I. // J Oral Maxillofac. Res. — 2016. — № 7(3) — P.5.

77. Giuliani N. Human myeloma cells stimulate the receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (RANKL) in T lymphocytes: a potential role in multiple myeloma bone disease / Giuliani N., Colla S., Sala R. et al. // Blood. — 2002. — Vol. 100. — P. 4615—4621.

78. Genant N.K. Denosumab increases total, cortical and trabecular BMD of the forearm as measured by QST in postmenopausal women with low BMD / Genant N.K., Engelke K., Brown J.P. et al. // Calc. Tiss. Int. — 2008. — № 82. Suppl 1. — P.28.

79. Hikita A. Negative regulation of osteoclastogenesis by ectodomain shedding of receptor activator of NF-kappa B ligand. / Hikita A., Yana I., Wakeyama H., Nakamura

M., Kadono Y., Oshima Y., Nakamura K., Seiki M., Tanaka S. // J Biol. Chem. — 2006. — № 281. — P.36846—36855.

80. Hughes A.E., Mutations in TNFRSF11A, affecting the signal peptide of RANK, cause familial expansile osteolysis. / Hughes A.E., Ralston S.H., Marken J., Bell C., MacPherson H., Wallace R.G., van Hul W., Whyte M.P., Nakatsuka K., Hovy L., et al. / Nat. Genet. — 2000. — № 24. — P. 45—48

81. Hofbauer L.C. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. / Hofbauer L.C., Schoppet M. // JAMA — 2004. — № 292. — P. 490—495.

82. Hofbauer L.C. Effects of immunosuppression on receptor activator of NF- κ B ligand and osteoprotegerin production by human osteoblastic and coronary artery smooth muscle cells. / Hofbauer L.C., Shui C., Riggs B.L. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2001. — № 280. — P.334—339.

83. Hannon R. Pre-analytical variability of biochemical markers of bone turnover / Hannon R., Eastell R. // Osteoporos. Int. — 2001. — Vol. 1 (Suppl. 6). — P. 30—40.

84. Hawa G. Immunoassay for soluble RANKL (receptor activator of N F-B ligand) in serum / Hawa G., Brinskelle-Schmal N., Glatz K. et al. // Clin. Lab. — 2003. — Vol. 49. — P. 461—463.

85. Henry D.H. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma / Henry D.H., Costa L., Goldwasser F. et al. // J Clin. Oncol. — 2011. Vol. 29. — P. 1125—1132.

86. Hsu C.J. Involvement of integrin up-regulation in RANKL/RANK pathway of chondro sarcomas migration / Hsu C.J., Lin T.Y., Kuo C.C. et al. // J Cell. Biochem. — 2010. — Vol. 111(1). — P. 138—147.

87. Ikeda T. Determination of three isoforms of the receptor activator of nuclear factor [kappa] B ligand and their differential expression in bone and thymus / Ikeda T.,

Kasai M., Utsuyama M., Hirokawa K. // *Endocrinology*— 2001. — № 142. — P. 1419—1426.

88. Jones D.H. Regulation of cancer cell migration and bone metastasis by RANKL / Jones D.H., Nakashima T., Sanchez O.H. // *Nature*. — 2006. — Vol. 440. — P. 692—696.

89. Jorgensen H.L. Serum osteoprotegerin (OPG) and the A163G polymorphism in the OPG promoter region are related to peripheral measures of bone mass and fracture odds ratios / Jorgensen H.L., Kusk P., Madsen B. // *J. Bone Miner. Metab.* — 2004. — Vol. 22. — P. 132—138.

90. Karsenty G. Reaching a genetic and molecular understanding of skeletal development / Karsenty G., Wagner E.F. // *Dev. Cell*. — 2002. — № 2. — P. 389—406.

91. Kollet O. Osteoclasts degrade endosteal components and promote mobilization of hematopoietic progenitor cells / Kollet O., Dar A., Shivtiel S., Kalinkovich A., Lapid K., Sztainberg Y., Tesio M., Samstein R.M., Goichberg P., Spiegel A., et al. // *Nat. Med.* — 2006. — № 12. — P. 657—664.

92. Kim N.S. Receptor activator of NF- κ B ligand regulates the proliferation of mammary epithelial cells via Id2 / Kim N.S., Kim H.J., Koo B.K., Kwon M.C., Kim Y.W., Cho Y., Yokota Y., Penninger J.M., Kong Y.Y. // *Mol. Cell. Biol.* — 2006. — № 26. — P. 1002—1013.

93. Kapur R.P. Malignant autosomal recessive osteopetrosis caused by spontaneous mutation of murine Rank / Kapur R.P., Yao Z., Iida M.H., Clarke C.M., Doggett B., Xing L., Boyce B.F. // *J Bone Miner Res.* — 2004. — № 19.— P. 1689—1697.

94. Koga T. NFAT and Osterix cooperatively regulate bone formation. / Koga T., Matsui Y., Asagiri M., Kodama T., de Crombrughe B., Nakashima K., Takayanagi H. // *Nat. Med.* — 2005. — № 11. — P. 880—885.

95. Koga T. Costimulatory signals mediated by the ITAM motif cooperate with RANKL for bone homeostasis. / Koga T., Inui M., Inoue K., Kim S., Suematsu A.,

Kobayashi E., Iwata T., Ohnishi H., Matozaki T., Kodama T., et al // Nature — 2004. — № 428. — P. 758—763.

96. Kang Y. A multigenic program mediating breast cancer metastasis to bone / Kang Y., Siegel P.M., Shu W. et al. // Cancer Cell. — 2003. — Vol. 3. — P. 537—549.

97. Kudlacek S., Serum levels of osteoprotegerin increase with age in a healthy adult population / Kudlacek S., Schneider B., Woloszczuk W. et al. // Bone. — 2003. — Vol. 32. — P. 681—686.

98. Krennmair S. Factors affecting peri-implant bone resorption in four Implant supported mandibular full-arch restorations: a 3-year prospective study. / Krennmair S., Weinländer M., Forstner T., Krennmair G., Stimmelmayer M. // J Clin. Periodontol. — 2016. — № 43(1) — P. 92—101.

99. Kong Y.Y. OPG - L is key regulator of osteoclast ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease, lymphocyte development and lymph-node organogenesis / Kong Y.Y., Yoshida H., Sarosi I. et al. // Nature Rev. Endocrin. — 2008. — № 29. — P. 155—192.

100. Kendler D.L., Benhamou C.L., Brown J.P. et al. Effects of denosumab vs alendronate on bone mineral density (BMD), bone turnover markers (BTM) and safety in women previously treated with alendronate / Kendler D.L., Benhamou C.L., Brown J.P. et al. // J Bone Min. Res. — 2008. — №23. — P. 473.

101. Kostenuik P.J., Capparelli C., Morony S. et al. OPG and PTH-(1-34) have additive effects on bone density and mechanical strength in osteopenic ovariectomized rats / Kostenuik P.J., Capparelli C., Morony S. et al. // Endocrinology. — 2001. — № 142. — P. 4295—4304.

102. Lacey D.L. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. / Lacey D.L., Timms E., Tan H.L., Kelley M.J., Dunstan C.R., Burgess T., Elliott R., Colombero A., Elliott G., Scully S., et al. // Cell. — 1998. — № 93. — P. 165—176.

103. Lynch C.C. MMP-7 promotes prostate cancer-induced osteolysis via the solubilization of RANKL // *Cancer Cell*. — 2005. — № 7. — P. 485—496.
104. Lee K. Distribution of medical status and medications in elderly patients treated with dental implant surgery covered by national healthcare insurance in Korea / Lee K., Dam C., Huh J., Park K.M., Kim S.Y., Park W. // *J Dent. Anesth. Pain Med.* — 2017. — № 17(2). — P. 113—119.
105. Lin D.P.L. Trans differentiation of myoblasts into osteoblasts - possible use for bone therapy. /Lin D.P.L., Carnagarin R., Dharmarajan A., Dass C.R. // *J Pharm. Pharmacol.* 2017. // <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28809431>
106. Lee J.A. RANKL expression is related to treatment outcome of patients with localized, high-grade osteosarcoma / Lee J.A., Jung J.S., Kim D.H. et al. // *Pediatr. Blood Cancer*. — 2011. — Vol. 56(5). —P. 738—743.
107. Liu B. Multi nucleated giant cells in various forms of giant cell containing lesions of the jaws express features of osteoclasts / Liu B., Yu S.F., Li T.J. // *J. Oral. Pathol. Med.* — 2003. — Vol. 32(6). — P. 367—375.
108. Luo J.L. Nuclear cytokine-activated I K Kalpha controls prostate cancer metastasis by repressing Maspin / Luo J.L., Tan W., Ricono J.M. et al. // *Nature*. — 2007. — Vol. 446. — P. 690—694.
109. Liu J. Gallium and silicon synergistically promote osseointegration of dental implant in patients with osteoporosis / Liu J, Wu Z, He H, Cai K, Zhang H, Xu L. // *Med Hypotheses*. — 2017. — № 103. — P. 35—38.
110. Maiquan W. Efficacy of systemic administration of oxytocin on implant osseointegration in osteoporotic rats / Maiquan W., Liwei P., Yunfeng L. // *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. — 2016. — № 34(4) — P. 332—335.
111. Martin T.J. Osteoclast-derived activity in the coupling of bone formation to resorption / Martin T.J., Sims N.A. // *Trends Mol. Med.* — 2005. — № 11. — P. 76—81.

112. Mardas N. Guided bone regeneration in osteoporotic conditions following treatment with zoledronic acid. / Mardas N., Busetti J., de Figueiredo J.A., Mezzomo L.A., Scarparo R.K., Donos N. // Clin. Oral Implants Res. — 2017. — № 28(3). — P. 362—371.
113. Manolagas S.C. Choreography from the tomb: an emerging role of dying osteocytes in the purposeful, and perhaps not so purposeful, targeting of bone remodeling // Bone Key - Osteovision. — 2006. — Vol. 3. — P. 5—14.
114. Moxon J.V. Circulating biomarkers are not associated with endo leaks after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms / Moxon J.V., Ng E., Lazzaroni S.M., Boulton M., Velu R., Fitridge R.A., Golledge J. // J Vasc. Surg. — 2016. — № 17. — P. 152—154.
115. Min H. Osteoprotegerin reverses osteoporosis by inhibiting endo steal osteoclasts and prevents vascular calcification by blocking a process resembling osteoclastogenesis / Min H., Morony S., Sarosi I. et al. // J. Exp. Med. — 2000. — Vol. 192. — P. 463—474.
116. Mori K. Receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (RANKL) stimulates bone-associated tumors through functional RANK expressed on bone-associated cancer cells / Mori K., Ando K., Heymann D., Redini F. // Histol. Histopathol. — 2009. — Vol. 24(2). — P. 235—242.
117. Mori K. Human osteo sarcoma cells express functional receptor activator of nuclear factor-kappa B / Mori K., Le Goff B., Berreur M. et al. // J. Pathol. — 2007. — Vol. 211(5). — P. 555—562.
118. Mundy G.R. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities // Nat. Rev. Cancer. — 2002. — Vol. 2. — P. 584—593.
119. Min H. Osteoprotegerin reverses by inhibiting endosteal osteoclasts and prevents vascular calcification by blocking a process resembling osteoclastogenesis. / Min H., Morony S., Sarosi I. // J Exp. Med. — 2000. — № 192. — P. 463—474.

120. McCombs J.S. Compliance with drug therapy for the treatment and prevention of postmenopausal osteoporosis. / McCombs J.S., Thiebaud P., McLaughlin-Miley C. et al. // *Maturitas*. — 2004. — № 48. — P. 271—287.
121. Mardas N. Guided bone regeneration in osteoporotic conditions following treatment with zoledronic acid /Mardas N., Busetti J., de Figueiredo J.A., Mezzomo L.A., Scarparo R.K., Donos N. // *Clin. Oral Implants Res.* — 2017. — № 28(3) — P. 362—371.
122. Nakashima K. The novel zinc finger-containing transcription factor osterix is required for osteoblast differentiation and bone formation / Nakashima K., Zhou X., Kunkel G., Zhang Z., Deng J.M., Behringer R.R., // *Cell* — 2002. — № 108. — P. 17-29.
123. Okamoto K. Osteoimmunology: The Conceptual Framework Unifying the Immune and Skeletal Systems / Okamoto K., Nakashima T., Shinohara M., Negishi-Koga T., Komatsu N., Terashima A., Sawa S., Nitta T., Takayanagi H. // *Physiol. Rev.* — 2017. — № 97(4) — P. 1295-1349.
124. O'Sullivan Osteoprotegerin and biomarkers of vascular inflammation in type 2 diabetes / E.P. O'Sullivan [et al.] // *Diabetes Metab. Res. Rev.* — 2010. — № 6, Vol.26. — P. 496-502.
125. Ominsky M. Denosumab (AMG 162, a fully human RANKL antibody), increases cortical and cancellous bone mass and density in aged ovariectomized cynomolgus monkeys / Ominsky M. [et al.] // *J Bone Min. Res.* — 2006. — 21 — P. 72.
126. Pennisi P. Low bone density and abnormal bone turnover in patients with atherosclerosis of peripheral vessels / Pennisi P., Signorelli S.S., Riccobene S. et al // *Osteoporos. Int.* — 2004. — Vol. 15. — P. 389—395.
127. Rahim I. Successful long-term mandibular reconstruction and rehabilitation using non-vascularised autologous bone graft and recombinant human BMP-7 with subsequent endosseous implant in a patient with bisphosphonate-related osteonecrosis

of the jaw. / Rahim I., Salt S., Heliotis M. // Br. J Oral Maxillofac. Surg. — 2015. — № 53(9) — P. 870

128. Rodan G.A. Role of osteoblasts in hormonal control of bone resorption: a hypothesis. / Rodan G.A., Martin T.J. // Calcif. Tissue Int. — 1981. — № 33. — P. 349—351.

129. Rogers A. Circulating osteoprotegerin and receptor activator for nuclear factor kappaB ligand: clinical utility in metabolic bone disease assessment. / Rogers A., Eastell R. // J Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — № 90. — P. 6323-6331.

130. Riggs B.L. Evidence that type I osteoporosis results from enhanced responsiveness of bone to estrogen deficiency / Riggs B.L., Khosla S., Atkinson E.J. et al. // Osteoporos. Int. — 2003. — Vol. 14. — P. 728—733.

131. Roodman G.D. RANK ligand as a therapeutic target for bone metastases and multiple myeloma / Roodman G.D., Dougall W.C. // Cancer Treat. Rev. — 2008. — Vol. 34. — P. 92—101.

132. Rousseau J. Formulated siRNAs targeting Rankl prevent osteolysis and enhance chemotherapeutic response in osteosarcoma models / Rousseau J., Escriou V., Lamoureux F. et al. // J. Bone Miner. Res. — 2011. — Vol. 26(10). — P. 2452—2462.

133. Rucci N. Receptor activator of NF-kappa B ligand enhances breast cancer induced osteolytic lesions through up regulation of extra cellular matrix metalloproteinase inducer /CD147 / Rucci N., Millimaggi D., Mari M. et al. // Cancer Res. — 2010. — Vol. 70. — P. 6150—6160.

134. Rodriguez R. Long term clinical outcome of dental implants placed in a patient with Singleton-Merten syndrome / Rodriguez R., Hartmann N., Figgner L., Kleinheinz J., Weingart D. // Clin. Med. — 2009. — № 1— P. 1131—1143.

135. Ramalho-Ferreira G. Raloxifene enhances peri-implant bone healing in osteoporotic rats / Ramalho-Ferreira G., Faverani L.P., Prado F.B., Garcia I.R. Jr, Okamoto R. // Int. J Oral Maxillofac. Surg. — 2015. — № 44(6) — P. 798—805.

136. Salisbury R. Four-dimensional implant placement and the micro gap // *Dental implantology and surgery* — 2014. — № 4(17). — P. 8—12.
137. Simonet W.S. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. / Simonet W.S., Lacey D.L., Dunstan C.R., Kelley M., Chang M.S., Luthy R., Nguyen H.Q., Wooden S., Bennett L., Boone T. // *J Cell.* — 1997. — № 89. — P. 309—319.
138. Schett G. Mechanisms of disease: the link between RANKL and arthritic bone disease. / Schett G., Hayer S., Zwerina J., Redlich K., Smolen J.S. // *Nat. Clin. Pract.* — 2005. — № 1. — P. 47—54.
139. Sasaki A. Receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (RANKL) expression in hepatocellular carcinoma with bone metastasis / Sasaki A., Ishikawa K., Haraguchi N. et al. // *Ann. Surg. Oncol.* — 2007. — Vol. 14. — P. 1191—1199.
140. Schramek D. Osteoclast differentiation factor RANKL controls development of progestin- driven mammary cancer / Schramek D., Leibbrandt A., Sigl V. et al. // *Nature.* — 2010. — Vol. 468. — P. 98—102.
141. Stopeck A.T. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study / Stopeck A.T., Lipton A., Body J.J. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2010. — Vol. 28. — P. 5132—5139.
142. Schneeweis L.A. Functional dissociation of osteoprotegerin and its interaction with receptor activator of NF- κ B ligand / Schneeweis L.A., Willard D., Milla M.E. // *J Biol. Chem.* — 2005. — № 280(41) — P. 155—164.
143. Sayardoust S. Clinical, radiological, and gene expression analyses in smokers and non-smokers, Part 2: RCT on the late healing phase of osseointegration / Sayardoust S., Omar O., Norderyd O., Thomsen P. // *Clin. Implant Dent. Relat. Res.* — 2017. — № 19(5) — P. 901—915.
144. Solomon D.H. Compliance with osteoporosis medications / Solomon D.H., Avorn J., Katz J.N. // *Arch Int. Med.* — 2005. — № 165. — P. 2414—2419.

145. Siris E.S. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and non vertebral fractures from 2US claims databases / Siris E.S., Harris S.T., Rosen C.L. // Mayo Clin. Proc. — 2006. — № 81. — P. 1013—1022.
146. Trawitzki B.F. Low-intensity laser therapy efficacy evaluation in mice subjected to acute arthritis condition / Trawitzki B.F., Lilge L., de Figueiredo F.A.T., Macedo A.P., Issa J.P.M. // J Photochem Photobiol B. — 2017. — № 174.— P. 126—132.
147. Tecchio C. YFN – stimulated neutrophils and monocytes release a soluble form of TNF – related apoptosis – inducing ligand (Trail|APO – 2 ligand) displaying apoptotic activity on leukemia cells / Tecchio C., Huber V., Scapini P., Calzetti F. et al. // Blood — 2004-V/103- № 10. — P. 3837—3844.
148. Tsuda E. Isolation of a novel cytokine from human fibroblasts that specifically inhibits osteoclastogenesis / Tsuda E., Goto M., Mochizuki S. et al. // Biochem Biophys Res Commun. — 1997. — Vol. 234. — P. 137—142.
149. Teitelbaum S.L. Genetic regulation of osteoclast development and function. / Teitelbaum S.L., Ross F.P. // Nat. Rev. Genet. — 2003. — Vol. 4. — P. 638—649.
150. Takayanagi H. RANKL maintains bone homeostasis through c-Fos-dependent induction of interferon-beta // Nature. — 2002. — Vol. 416. — P. 744—749.
151. Takayanagi H., Ogasawara K. T-cell-mediated regulation of osteoclastogenesis by signalling cross-talk between RANKL and IFN-gamma / Takayanagi H., Ogasawara K. // Nature. — 2000. — Vol. 408. — P. 600—605.
152. Takayanagi H. Induction and activation of the transcription factor NFATc1 (NFAT2) integrate RANKL signaling in terminal differentiation of osteoclasts / Takayanagi H., Kim S., Koga T. // Dev. Cell. — 2002. — № 3. — P. 889—901.
153. Thiebaud D. Cyclosporine induces high bone turnover and may contribute to bone loss after heart transplantation. / Thiebaud D., Krieg M.A., Gillard-Berguer D., Jacquet A.F., Goy J.J., Burckhardt P. // Eur. J Clin. Invest. — 1996. — № 26. — P. 549—555.

154. Tan W. Tumour-infiltrating regulatory T cells stimulate mammary cancer metastasis through RANKL-RANK signaling / Tan W., Zhang W., Strasner A. et al. // *Nature*. — 2011. — Vol. 470. — P. 548—553.
155. Taylor R. Ewing sarcoma cells express RANKL and support osteoclastogenesis / Taylor R., Knowles H.J., Athanasou N.A. // *J. Pathol.* — 2011. — Vol. 225(2). — P. 195—202.
156. Terpos E. Soluble receptor activator of nuclear factor kappaB ligand/osteoprotegerin ratio predicts survival in multiple myeloma: proposal for a novel prognostic index / Terpos E., Szydlo R., Apperley J.F. et al. // *Blood*. — 2003. — Vol. 102. — P. 1064—1069.
157. Totsuka T. RANK-RANKL signaling pathway is critically involved in the function of CD4+CD25+regulatory T cells in chronic colitis / Totsuka T., Kanai T., Nemoto Y. et al. // *J. Immunol.* — 2009. — Vol. 182. — P. 6079—6087.
158. Tatullo M. Bone inflammation, bone infection and dental implants failure: Histological and Cytological Aspects Related to Cement Excess /Tatullo M., Marrelli M., Mastrangelo F., Gherlone E. // *J Bone Jt. Infect.* — 2017. — Vol. 2(2). — P. 84—89.
159. Vega D. The role of receptor activator of nuclear factor kappa-B (RANK) RANK-ligand/osteoprotegerin: clinical implications. / Vega D., Maalouf N.M., Sakhaee K. // *J Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 92. — P. 4514—4521.
160. Wong B. R. Trance is a novel ligand of the tumor necrosis factor receptor family that activates c-Jun N-terminal kinase in T cells. / Rho J., Arron J., Robinson E., Orlinick J., Chao M., Kalachikov S., Cayani E., Bartlett F.S. III, Frankel W.N. // *J Biol Chem.* — 1997. — Vol. 272 — P. 25190—25194.
161. Wada T. RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. / Wada T., Nakashima T., Hiroshi N., Penninger J.M. // *Trends Mol. Med.* — 2006. — Vol. 12 — P. 17—25.

162. Whyte M.P. Osteoprotegerin deficiency and juvenile Paget's disease. / Whyte M.P., Obrecht S.E., Finnegan P.M., Jones J.L., Podgornik M.N., McAlister W.H., Mumm S. // *N. Eng. J Med.* — 2002. — № 347. — P. 175—184.
163. Wada T. The molecular scaffold Gab2 is a crucial component of RANK signaling and osteoclastogenesis / Wada T., Nakashima T., Oliveira-dos-Santos A.J., Gasser J., Hara H., Schett G., Penninger J.M. // *Nat. Med.* — 2005. — № 11. — P. 394—399.
164. Weycker D. Compliance with drug therapy for postmenopausal osteoporosis / Weycker D., Macarios D., Edelsberg J. // *Osteoporos J Int.* — 2006. — № 17. — P. 1645—1652.
165. Yasuda H. Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin (OPG): a mechanism by which OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis in vitro / Yasuda H., Shima N. // *Endocrinology.* — 1998. — № 139. — P. 1329—1337.
166. Yang D.H. Preparation and evaluation of dexamethasone (DEX)/Growth and differentiation factor-5 (GDF-5) surface-modified titanium using β -Cyclodextrin-conjugated heparin (CD-Hep) for enhanced osteogenic activity in vitro and in vivo / Yang D.H., Yoon S.J., Lee D.W. // *Int J Mol. Sci.* — 2017. — № 18(8) // <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28771196>.
167. Yasuda H. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL / Yasuda H., Shima N., Nakagawa N. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* — 1998. — № 95 — P. 3597—3602.
168. Yamauchi R. Photofunctionalised Ti6Al4V implants enhance early phase osseointegration / Yamauchi R., Itabashi T., Wada K., Tanaka T., Kumagai G., Ishibashi Y. // *Bone Joint Res.* — 2017 — № 6(5) — P. 331—336.
169. Yao Z. Tumor necrosis factor- α increases circulating osteoclast precursor numbers by promoting their proliferation and differentiation in the bone marrow through up-regulation of cFms expression / Yao Z., Li P., Zhang Q., Schwarz E.M.,

Keng P., Arbini A., Boyce B.F., Xing L / /J Biol. Chem. — 2006. — № 281. — P. 11846—11855.