

На правах рукописи

Карабушин Виктор Александрович

**РЕЗУЛЬТАТЫ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ
У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ И РАЗЛИЧНОЙ ВЫРАЖЕННОСТЬЮ
КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОГО РИСКА**

14.01.14 Стоматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Саратов-2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Лепилин Александр Викторович**

Официальные оппоненты:

Панин Андрей Михайлович – доктор медицинских наук, профессор; федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; кафедра хирургической стоматологии; заведующий кафедрой;

Тарасенко Светлана Викторовна – доктор медицинских наук, профессор; федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); кафедра госпитальной хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии; заведующая кафедрой

Ведущая организация: Академия постдипломного образования федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства

Защита диссертации состоится «__»_____ 2021 года в часов на заседании диссертационного совета Д 208.094.04 при ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России по адресу: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России и на сайте организации www.sgmu.ru

Автореферат разослан «__»_____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Л.В. Музурова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

За последние 30 лет достигнуты значительные успехи в развитии дентальной имплантологии, которая стала неотъемлемой частью клинической стоматологии. Качество дентальных имплантатов, их дизайн и характеристики поверхности, так же как хирургические протоколы постоянно совершенствуются, что определяет 10-летнюю выживаемость имплантатов у здоровых людей более чем 90% [Кулаков А.А. и соавт., 2019; Moraschini V., 2015; Hjalmarsson L., 2016].

Однако, несмотря на высокий уровень развития технологии появляется все больше сведений об отторжении дентальных имплантатов, частота которого, по данным различных источников составляет от 3 до 10% [Базикиан Э.А. и соавт., 2019; Лысов Д.Н. и соавт., 2020]. Определенную проблему для успешности дентальной имплантации может представлять соматическая патология пациентов. Сахарный диабет, ожирение, остеопороз и остеопения это медицинские состояния, которые могут препятствовать регенерации костной ткани вокруг зубных имплантатов и способствовать отторжению имплантатов [Vissink A. et al., 2019].

Ожирение (ОЖ) продолжает оставаться проблемой общественного здравоохранения во всем мире. Ожирением страдает почти 40% мирового населения с тенденцией к увеличению распространенности. Доказана связь ОЖ с такими заболеваниями, как гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2-го типа и рак [Ding C. et al., 2016; Finkelstein E.A. et al., 2016]. Ожирением сопровождается разнообразными метаболическими изменениями, в том числе системным провоспалительным состоянием, снижением минеральной плотности костной ткани, нарушениями микроциркуляции, иммунного статуса, что предрасполагает к формированию и прогрессированию патологии пародонта [Ермолаева Л.А. и соавт., 2017; Ремизова А.А. и соавт., 2019].

Если на современном этапе ОЖ рассматривают как фактор риска пародонтита, можно предположить, что среди пациентов с ОЖ чаще будут

развиваться осложнения дентальной имплантации. Риск негативного течения репаративных процессов резорбции альвеолярной кости выше у пациентов с ОЖ с метаболическими нарушениями [Кариков К.Г. и соавт., 2017; Akram Z. et al., 2016]. Однако в литературе имеются лишь единичные клинико-инструментальные наблюдения течения остеоинтеграции у пациентов с ОЖ, а сведения о результатах дентальной имплантации противоречивы [Vohra F. et al., 2018; Brignardello-Petersen R., 2019].

Это подчеркивает актуальность работ, посвященных анализу ближайших и отдаленных результатов дентальной имплантации у пациентов с ОЖ и различной выраженностью метаболических нарушений.

Степень разработанности темы

Для долгосрочного прогноза дентальной имплантации важным является динамическая оценка остеоинтеграции имплантатов и состояния костной ткани альвеолярных отростков \ частей челюстей области имплантации [Мищенко О.Н. и соавт., 2019; Котельников Г.П. и соавт., 2019]. Современные методы медицинской визуализации тканей (ортопантомография, мультиспиральная компьютерная томография, конусно-лучевая компьютерная томография) высоко информативны, но позволяют фактически зарегистрировать уже существующие морфологические изменения в мягких тканях и в кости. Биохимические маркеры метаболизма костной ткани опережают морфологические изменения и могут служить критериями оценки течения остеоинтеграции и ранней диагностики осложнений при дентальной имплантации.

До настоящего времени не разработан спектр биомаркеров и алгоритм их использования для мониторинга процессов остеоинтеграции. Соответственно, снижается возможность ранней профилактики и лечения в адекватные сроки, позволяющего предотвратить отторжение имплантата. Отсутствие полных сведений об особенностях костного метаболизма, оптической характеристике костной плотности альвеолярного отростка / части челюстей у пациентов с ОЖ в зависимости от степени кардиометаболического риска (КМР), о

диагностической ценности комплексной взаимосвязанной характеристики указанных параметров для ранней диагностики нарушений остеоинтеграции и профилактики осложнений дентальной имплантации определило необходимость настоящего исследования.

Цель исследования

Повышение эффективности дентальной имплантации у пациентов с ожирением на основе анализа клинико-рентгенологических и биохимических критериев течения раннего послеоперационного периода и процесса остеоинтеграции.

Задачи исследования

1. Оценить нуждаемость в дентальной имплантации лиц с нормальной массой тела и пациентов с ожирением в зависимости от тяжести кардиометаболического риска.

2. Выявить особенности течения раннего послеоперационного периода дентальной имплантации у пациентов с ожирением в зависимости от тяжести кардиометаболического риска.

3. Изучить инструментальные показатели оптической костной прочности альвеолярных отростков / части челюстей и биохимические маркеры костного метаболизма в ротовой жидкости пациентов с ожирением в зависимости от тяжести кардиометаболического риска.

4. На основании динамического рентгенологического контроля и комплексного анализа маркеров костного метаболизма у пациентов с ожирением и различным кардиометаболическим риском дать характеристику остеоинтеграции после дентальной имплантации.

5. Разработать систему оценки течения репаративных процессов в тканях, окружающих имплантат, по отношению к стандартным срокам имплантационного протокола после дентальной имплантации у пациентов с ожирением.

Научная новизна

Впервые определена нуждаемость пациентов с ОЖ в дентальной имплантации в зависимости от возраста и КМР. Определены характерные клинические проявления раннего послеоперационного периода дентальной имплантации у пациентов с ОЖ в зависимости от выраженности метаболических нарушений. Впервые у пациентов с ОЖ в зависимости от тяжести КМР исходно и в течение года после дентальной имплантации дана рентгенологическая оценка плотности ткани в сопоставлении с оценкой биохимических маркеров костного ремоделирования в ротовой жидкости.

Впервые у пациентов с ОЖ предложен персонифицированный подход к оценке течения репаративных процессов в тканях, окружающих имплантат, с применением разработанной экспертно-консультативной системы, основанной на интегральной оценке раннего послеоперационного периода и степени КМР.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные в исследовании данные о снижении оптической плотности костной ткани альвеолярных отростков / части челюстей, направленности изменений биохимических маркеров костного метаболизма в ротовой жидкости и их динамике после дентальной имплантации у пациентов с ОЖ в зависимости от степени КМР существенно расширяют представления о патогенезе осложнений стоматологического профиля при дентальной имплантации у пациентов с ОЖ. Предложены дополнения к алгоритмам дооперационного обследования и динамического наблюдения после дентальной имплантации пациентов с ОЖ с учетом оценки тяжести КМР. Обоснована целесообразность использования у лиц с ОЖ экспертно-консультативной системы, основанной на интегральной оценке раннего послеоперационного периода и степени КМР, что позволяет оценить сроки окончания репаративных процессов в тканях, окружающих имплантат, по отношению к стандартным срокам имплантационного протокола после дентальной имплантации.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование является прикладным научным трудом, решающим задачу повышения эффективности дентальной имплантации у пациентов с ОЖ. Методологическую основу исследования составили изучение и обобщение опубликованных литературных данных по проблеме дентальной имплантации у пациентов с соматической патологией, в частности осложнений дентальной имплантации у пациентов с ОЖ, современных методов ранней диагностики и профилактики осложнений.

План работы был разработан в соответствии с целью и задачами исследования. Объектом исследования стали пациенты, нуждающиеся в дентальной имплантации, с ОЖ или нормальной массой тела, а также здоровые лица, составившие контрольную группу. Предметом исследования служили клинические, лабораторные, инструментальные параметры. У пациентов с ОЖ с различным КМР ($n = 259$) оценивались динамика симптомов, структурных и функциональных изменений альвеолярных отростков / части челюстей в течение года после дентальной имплантации. Полученные данные обработаны статистическими методами (описательная статистика, сравнение групп независимых и связанных данных, множественный регрессионный анализ). Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России.

Положения, выносимые на защиту

1. Ранний послеоперационный период дентальной имплантации у пациентов с ОЖ со средним или тяжелым КМР характеризуется более выраженной и продолжительной воспалительной реакцией, чем у лиц с нормальной массой тела. Продолжительность обратной динамики воспалительных изменений ротовой полости после дентальной имплантации зависит от степени КМР и количества установленных имплантатов.

2. У пациентов с ОЖ со средним и высоким КМР, нуждающихся в дентальной имплантации, в ротовой жидкости повышено содержание лиганда рецептора ядерного фактора каппа- β (RANKL), С-концевых телопептидов

коллагена типа I, снижены уровни остеокальцина, остеопротегерина и соотношение остеопротегерин / RANKL. Изменения указанных биохимических маркеров метаболизма костной ткани ассоциированы со снижением оптической плотности костной ткани на верхней и нижней челюстях

3. Восстановление оптической плотности костной ткани до $80 \pm 5\%$ от исходного значения по стандартному имплантологическому протоколу происходит в большинстве случаев у пациентов с ОЖ и низким КМР через три месяца, у пациентов с ОЖ со средним КМР через 6 месяцев, у пациентов с ОЖ и высоким КМР – через 12 месяцев после дентальной имплантации.

Личный вклад автора в получение результатов исследования

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, анализе и обобщении его результатов. Соискатель лично разработал дизайн исследования, сформировал его цель и задачи, непосредственно проводил клиническое обследование пациентов и самостоятельно выполнил дентальную имплантацию. Автором проведен комплексный анализ результатов клинического, лабораторного и инструментального исследований, осуществлены мониторинг основных параметров в ходе динамического наблюдения пациентов после дентальной имплантации, выполнены статистическая и аналитическая обработка полученных результатов; написаны текст диссертации, автореферата, публикаций по теме диссертации. Автором сформулированы выводы и практические рекомендации, внедренные в работу практического здравоохранения, предложены научные положения, используемые в учебном процессе.

Степень достоверности результатов исследований

Достоверность результатов проведенной работы достигнута с помощью корректного планирования и формирования выборок, их достаточного объема и репрезентативности, количества клинико-инструментальных и лабораторных исследований, соответствия параметрических и непараметрических методов статистической обработки полученным результатам. Выводы и практические

рекомендации аргументированы и логично вытекают из результатов исследования. Комиссия по проверке первичной документации пришла к заключению о том, что все материалы исследования получены автором лично и являются достоверными.

Апробация работы

По материалам диссертации опубликованы 7 работ, в том числе 6 работ в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных материалов диссертационных исследований.

Результаты исследования доложены и обсуждены на Всероссийской медицинской неделе науки с международным участием (Саратов, 2013); 7-й Международной научной конференции молодых ученых-медиков (Курск, 2013); на I Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы науки XXI века» (Смоленск, 2013).

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практику работы стоматологических клиник г. Саратова («Альфа-Дент» и «Медстом»); в учебный процесс кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной описанию материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 122 страницах машинописного текста, иллюстрирована 23 таблицами и 6 рисунками. Список литературы содержит 237 источников, из них 90 – отечественных, 147 – иностранные.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалы и методы исследования

Обследование и лечение пациентов было осуществлено в период 2013–2019 гг. на базе стоматологических клиник «Альфа Дент» и «Медстом» г. Саратова.

Критерии включения пациентов в исследование: пациенты в возрасте 21–65 лет с дефектами зубных рядов, подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критериями исключения из исследования были: полная вторичная адентия, необходимость выполнения одномоментной денальной имплантации; тяжелая сопутствующая патология внутренних органов с функциональной недостаточностью, вторичные формы ОЖ, сахарный диабет, опухоли любой локализации, ВИЧ-инфекция, активный туберкулез, наличие заболеваний, влияющих на костный метаболизм (гиперпаратиреоза, тиреотоксикоза, синдрома и болезни Иценко – Кушинга, ревматических болезней, синдрома мальабсорбции), отказ пациента от обследования.

Скрининг для включения в исследование пациентов проведен среди 1500 лиц, из них: 750 – с ОЖ и 750 – с нормальной массой тела, у которых определяли нуждаемость в денальной имплантации. В исследование были включены 469 пациентов с дефектами зубных рядов, из них 259 пациентов с экзогенно-конституциональным ОЖ (средний возраст $48,3 \pm 9,6$ года) и 210 пациентов с нормальной массой тела (средний возраст $49,5 \pm 8,7$ года). В контрольную группу вошли 25 практически здоровых лиц (средний возраст $47,6 \pm 8,0$ лет).

Диагностическую оценку больных проводили в соответствии с клиническими рекомендациями (протоколами лечения) при диагнозе частичное отсутствие зубов (частичная вторичная адентия, потеря зубов вследствие несчастного случая, удаления или локализованного пародонтита). Нуждаемость в денальной имплантации оценивали в соответствии с рекомендациями ITI

(2018). Рентгенологическое обследование зубочелюстной системы включало в себя внутриротовые контактные снимки отдельных групп зубов и ортопантомографию. Для исследования плотности костной ткани использовали конусно-лучевую компьютерную томографию (КТ) на томографе POINT 3D COMBI 500.

Исследование биохимических маркеров костного метаболизма проводили в ротовой жидкости, собранной натощак утром, без стимуляции. Методом иммуноферментного анализа определяли С-телопептиды коллагена 1-го типа (CrossLaps), остеокальцин (ОК), остеопротегерин (OPG) и растворимый лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа- β (sRANKL).

Установлено, что 76 пациентов из 210 с дефектами зубных рядов и нормальной массой тела (36,2%) и 132 пациента из 259 с дефектами зубных рядов и ОЖ (51%) страдали хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени. На момент обследования у всех пациентов определена ремиссия заболевания пародонта.

Все пациенты перед дентальной имплантацией были консультированы терапевтом или кардиологом для оценки соматического статуса и КМР пациента. Диагноз ОЖ был установлен в соответствии с «Национальными клиническими рекомендациями по лечению морбидного ожирения у взрослых» (2018) и рекомендациями Российского кардиологического общества «Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний» (2017) [Шляхто Е.В. и соавт., 2017; Дедов И.И. и соавт., 2018].

Среди 259 обследованных пациентов с ОЖ у 105 (40,6%) диагностировали ОЖ I степени (ИМТ 30,0 - 34,9 кг/м²), у 114 (44%) пациентов – ОЖ II степени (ИМТ 35,0–9,9 кг/м²), у 40 (15,4%) – ОЖ III степени (ИМТ 40 кг/м² и более).

У всех пациентов на основании изменения окружности талии: >102 см у мужчин и >88 см у женщин, отношения ОТ / ОБ: >0,98 у мужчин >0,85 у женщин диагностирован метаболически тучный фенотип ОЖ.

Оценку риска кардиометаболических осложнений у пациентов с ОЖ проводили на основании шкалы оценки КМР [Шляхто Е.В. и соавт., 2017],

включающей оценку ИМТ, наличие ассоциированных с ОЖ заболеваний, 10-летний риск фатальных сердечно-сосудистых событий по шкале SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) и оценку кардиометаболических нарушений по шкале CMDS (Cardiometabolic Disease Staging) [Guo F. et al., 2014; Guo F., Garvey W.T. et al., 2015]. У 90 (34,7%) пациентов, нуждающихся в имплантации, был определен низкий, у 101 (40%) пациентов – средний и у 68 (26,35) – высокий КМР.

Математическую обработку результатов исследования проводили с помощью Microsoft Office Excel 2016 и IBM SPSS Statistic 21.0.

Результаты исследования

Как показали результат скрининга, из 1500 лиц в возрасте 21–65 лет нуждался в зубном протезировании 361 человек с нормальной массой тела (48,1%) и 483 (64,4%) пациента с ОЖ; из них в дентальной имплантации нуждались 285 человек с нормальной массой тела (38%) и 387 – с ОЖ (51,6%). Из них согласие на дентальную имплантацию мы получили от 210 пациентов с нормальной массой тела и от 259 пациентов с ОЖ, которые и были включены в дальнейшее исследование.

Собственные данные свидетельствуют, что нуждаемость в дентальной имплантации увеличивается с возрастом и тяжестью КМР. Так, по результатам регрессионного анализа установлено, что в возрасте от 40 до 60 лет количество лиц, имеющих потребность в дентальной имплантации, при отсутствии ОЖ возрастает в среднем на 0,93% в год, у лиц, страдающих ОЖ, возрастает на 1,25% в год. Возможно, установленные различия связаны с возрастным ростом распространенности заболеваний пародонта и, как следствие, нуждаемости в дентальной имплантации [Arboleda S. et al., 2019]. С увеличением возраста и КМР у пациентов всех анализируемых возрастных подгрупп отмечен увеличением числа возникающих дефектов зубных рядов и необходимых имплантатов.

Доля пациентов с ОЖ и низким КМР, нуждающихся в дентальной имплантации, составила 30,1% (71 человек), что соответствует показателю у

лиц с нормальной массой тела (38%). Среди пациентов со средним и высоким КМР нуждаемость в дентальной имплантации возрастает – 54,4% (143 человека) и 68,9% (173 человека) соответственно ($p < 0,05$ по сравнению с показателем у лиц с нормальной массой тела).

Наличие тяжелых кардиометаболических нарушений неблагоприятно сказывается на нуждаемости в дентальной имплантации уже в молодом возрасте. Так, 30,9% пациентов 31–40 лет высокого КМР нуждались в дентальной имплантации. У пациентов с ОЖ независимо от возраста отмечено увеличение нуждаемости в дентальной имплантации от 17,2 до 85,7% у пациентов со средним, от 30,9 до 100% у пациентов с высоким КМР.

Изучение причин отказа пациентов от предложенного плана имплантологического лечения позволило отметить, что основной из них в 46,3% случаев явились финансовые проблемы, в 23,6% – страх хирургического лечения, в 12,8% – боязнь болевых ощущений. Желание отложить лечение изъявили 7,9% пациентов. При анализе медико-социальных факторов мы заключили, что работающие лица и холостые люди вне зависимости от возраста и массы тела чаще обращаются в стоматологическую клинику за помощью врача – стоматолога-хирурга для проведения протезирования дефектов зубных рядов с опорой на дентальные имплантаты.

Дентальная имплантация нами была выполнена 259 пациентам с ОЖ и 210 пациентам с нормальной массой тела. Установлено, что местные проявления воспалительной реакции, такие как боль в области раны, отек, гиперемия слизистой оболочки в области линии швов и слизисто-надкостного лоскута, фибриновый налет статистически значимо чаще были зарегистрированы после дентальной имплантации у пациентов с ОЖ. Проявление общей воспалительной реакции, как субфебрильная температура тела, у пациентов с нормальной массой тела и с ОЖ в первые сутки после операции обнаруживали с одинаковой частотой (табл. 1).

Встречаемость и выраженность послеоперационных воспалительных изменений в первые сутки не имели четкой зависимости от степени КМР.

**Частота встречаемости воспалительных реакций через сутки после
дентальной имплантации у пациентов с ожирением и нормальной
массой тела**

Анализируемые признаки	Частота встречаемости в первые сутки после операции			
	пациенты с ожирением, n = 259		пациенты с нормальной массой тела, n = 210	
	абс	%	абс	%
Субфебрильная температура тела	106	40,9	68	32,4
Боль в области раны:	208	80,3*	92	43,8
- умеренная;	153	59,1*	74	35,2
- выраженная	55	21,2	18	8,6
Выраженный отек мягких тканей лица	170	65,5*	83	39,5
Выраженный отек слизистой оболочки полости рта:				
- линии швов;	111	42,9*	38	18,1
- слизисто-надкостничного лоскута	87	33,6*	32	15,2
Гиперемия слизистой оболочки полости рта:				
- линии швов;	180	69,5*	67	31,9
- слизисто-надкостничного лоскута	108	41,7*	38	18,1
Фибринозный налет:	190	73,4*	102	48,6
- светлый;	100	38,6	78	37,2
- серо-коричневый	90	34,7*	24	11,4

Примечание: * – статистически значимые различия с показателями в группе сравнения пациентов с нормальной массой тела ($p < 0,05$).

Дальнейшая обратная динамика ранних послеоперационных изменений существенно зависела от выраженности КМР. У пациентов с нормальной массой тела и у пациентов с ОЖ и низким КМР боль в области вмешательства была купирована в среднем через $1,5 \pm 0,1$ суток, послеоперационный отек мягких тканей лица разрешался в течение $1,3 \pm 0,2$ и $1,6 \pm 0,2$ суток соответственно, фибринозный налет – на $1,3 \pm 0,1$ суток у пациентов с нормальной массой тела и на $1,5 \pm 0,1$ суток у пациентов с ОЖ и низким КМР.

У лиц с ОЖ со средним или тяжелым КМР послеоперационные процессы в полости рта имели более затяжной характер. Пациентов со средним и высоким КМР боль беспокоила статистически значимо дольше ($p < 0,05$) – до $2,0 \pm 0,5$ суток и до $2,5 \pm 0,4$ суток соответственно. Отек мягких тканей лица у пациентов с ОЖ со средним КМР сохранялся в течение $3,8 \pm 0,2$ суток ($p < 0,05$), у пациентов с ОЖ и высоким КМР – $4,5 \pm 0,6$ суток ($p < 0,05$). У пациентов с ОЖ и высоким КМР регистрировали статистически значимое увеличение сроков разрешения фибринозного налета до $3,0 \pm 0,4$ суток ($p < 0,05$). Субфебрилитет у пациентов группы с нормальной массой тела сохранялся $1,3 \pm 0,2$ суток, у пациентов с ОЖ и низким КМР – $1,5 \pm 0,2$ суток и достоверно продолжительнее – у пациентов с ОЖ и высоким КМР – $2,8 \pm 0,3$ суток ($p < 0,05$). Результаты могут быть использованы для установления соотношения между количеством установленных дентальных имплантатов, тяжестью КМР и ранними послеоперационными явлениями у пациентов с ОЖ.

Согласно нашим наблюдениям, у пациентов группы сравнения на седьмой послеоперационный день при установке менее трех дентальных имплантатов наблюдалось от $0,1 \pm 0,2$ до $1,2 \pm 0,2$ признаков воспаления, при установке трех и более количество признаков воспаления на 7-й день составило $1,4 \pm 0,5$. (Учитывали признаки воспаления согласно перечню табл. 1). Среди пациентов с ОЖ и низким КМР сроки разрешения воспалительных изменений в зависимости от числа установленным имплантатов соответствовали таковым у пациентов с нормальной массой тела.

Среди пациентов с ОЖ и средним КМР через семь дней после операции при установке до трех имплантатов количество признаков воспаления соответствовало группе сравнения, а при установке трех и более имплантатов было выше контрольных значений, составляя $2,7 \pm 0,4$ ($p < 0,05$). Среди пациентов с ОЖ и высоким КМР на протяжении недели сохранялось статистически значимо больше клинических признаков послеоперационного воспаления ($p < 0,05$). При установке одного имплантата на 7-е сутки после

операции наблюдали $2,6 \pm 0,2$ признака, при установке трех имплантатов – $3,3 \pm 0,5$ признака, а при установке более трех – $3,5 \pm 0,6$ признака воспаления.

Очевидно, что тяжесть послеоперационных осложнений можно описать количеством возникающих признаков воспаления и длительностью их сохранения. Для интегральной оценки тяжести течения послеоперационного периода мы воспользовались следующим математическим подходом. Суммарную тяжесть течения раннего послеоперационного периода S оценивали в условных единицах, как:

$S = \sum_1^n x_i P_i$, где x_i – количество признаков воспаления в один день наблюдения, P_i – длительность сохранения признаков воспаления, зарегистрированных в i день наблюдения, n – последний день сохранения признаков воспаления.

Применение этого расчетного показателя позволяет четко в количественной форме дать персональную количественную оценку тяжести послеоперационного периода у конкретного пациента.

При оценке оптической плотности костной ткани нами установлено, что нарастание КМР при ОЖ ассоциировано со снижением плотности костной ткани на обеих челюстях. Так, у пациентов с нормальной массой тела средний показатель костной плотности для верхней челюсти составлял $1454,2 \pm 269,7$ Haunsfield Units (HU). У пациентов с ОЖ и низким КМР плотность костной ткани несколько снижалась ($1411,4 \pm 351,3$ HU), но статистически была сравнима с показателем у лиц с нормальной массой тела. У пациентов с ОЖ КМР средней или тяжелой степени отмечено значимое уменьшение плотности костной ткани на верхней челюсти до $1282,0 \pm 279,5$ HU и $1121,7 \pm 354,2$ HU соответственно ($p < 0,05$). Среднее значение костной плотности нижней челюсти у пациентов с нормальной массой тела составило $1532,7 \pm 388,3$ HU. На нижней челюсти отмечен такой же, как и на верхней челюсти характер изменения костной плотности у пациентов с ОЖ со статистически значимым снижением показателей при ОЖ со средним и высоким КМР ($1362,2 \pm 344,6$ HU и $1215,0 \pm 455,8$ HU соответственно, $p < 0,05$).

Исходя из стандартного имплантологического протокола на нижней челюсти второй этап хирургического лечения, установка формирователей десны производится через три месяца. Контрольные точки проверки плотности костной ткани были выбраны через 1, 3, 6 и 12 месяцев после 1-го хирургического этапа. Для верхней челюсти контрольные точки также соответствует 1, 3, 6, и 12-му месяцу, второй хирургический этап по стандартному протоколу наступает через 6 месяцев после проведенного 1-го этапа имплантационного лечения.

С учетом полученных данных можно констатировать, что восстановление плотности костной ткани до $80 \pm 5\%$ от исходного значения по стандартному имплантологическому протоколу у пациентов с нормальной массой тела и ОЖ с низким КМР происходит к 3-м месяцам на верхней челюсти (91,4 и 90% соответственно) и на нижней челюсти (91,9 и 90% соответственно) и при достижении срока в 12 месяцев данное значение плотности в области имплантатов увеличивается.

Отмечен недостаток регенеративной способности костной ткани у пациентов с ОЖ со средним и высоким КМР. При ОЖ со средним КМР через шесть месяцев на верхней и на нижней челюсти у 92,1% пациентов было достигнуто восстановление плотности костной ткани до $80 \pm 5\%$ от исходного значения по стандартному имплантологическому протоколу. При ОЖ с высоким КМР только через 12 месяцев плотность костной ткани у большинства пациентов (верхняя челюсть 97,1% и нижняя челюсть – 95,6% пациентов) достигает значения, приближенного к исходному уровню.

Исследование маркеров метаболизма костной ткани в ротовой жидкости перед дентальной имплантацией позволило отметить, что у пациентов с нормальной массой тела и ОЖ с низким КМР, нуждающихся в дентальной имплантации, содержание в ротовой жидкости С-терминального телопептида коллагена I типа (CL), ОК, sRANKL и OPG соответствует таковым у практически здоровых лиц.

Для пациентов с ОЖ со средним и высоким КМР характерно изменение в ротовой жидкости содержания всех изучаемых маркеров ремоделирования костной ткани: повышение содержания продуктов деградации коллагена и sRANKL, снижение содержания ОК и OPG ($p < 0,05$ по сравнению с контролем). Это свидетельствует о превалировании процессов костной резорбции и остеокластогенеза на фоне некоторого ингибирования остеобластогенеза.

Соотношение OPG/sRANKL у здоровых лиц составило $31,04 \pm 6,71$, среди нуждающихся в имплантации с нормальной массой тела – $29,19 \pm 5,25$; с ОЖ с низким КМР – $27,79 \pm 5,43$, пациентов с ОЖ со средним КМР – $22,30 \pm 4,13$ ($p < 0,05$ по сравнению с контролем), пациентов с ОЖ и высоким КМР – $19,10 \pm 3,88$ ($p < 0,05$ по сравнению с контролем).

Динамика маркеров костного метаболизма после дентальной имплантации показала различия в течении процесса остеоинтеграции у пациентов с ОЖ в зависимости от тяжести КМР. У пациентов с нормальной массой тела и ОЖ с низким КМР в ротовой жидкости после дентальной имплантации отмечается сходная динамика маркеров костного метаболизма. В этих группах первый месяц после установки имплантата нами отмечено достоверное повышение содержания ОК, CL, нарастание содержания sRANKL и OPG, при этом уровень sRANKL изменялся более значительно, соответственно снижался индекс OPG/sRANKL ($p < 0,05$) (табл. 2, 3). Через три месяца после операции у пациентов этих групп содержание в ротовой жидкости ОК, CL, sRANKL, OPG и индекс OPG/sRANKL соответствовали исходным значениям. Подобные изменения характеризуют активацию костного метаболизма, когда наряду с костной резорбцией усиливается остеобластогенез, в течение первого послеоперационного месяца процессы резорбции несколько превалируют, а к трем месяцам остеоинтеграция завершается.

У пациентов с ОЖ со средним и высоким КМР после дентальной имплантации процессы остеобластогенеза, судя по динамике содержания остеокальцина в ротовой жидкости, нарастали медленно, достигали статистически значимых различий к третьему месяцу и возвращались к

исходным значениям через 6 и 12 месяцев соответственно. У пациентов этих подгрупп в ротовой жидкости в первый месяц послеоперационного наблюдения достоверно повышался уровень продуктов деградации коллагена и сохранялся высоким в течение 6 или 12 месяцев после операции. Подобная динамика характеризует более медленное течение процесса остеоинтеграции.

Направленность изменений показателей sRANKL и OPG в ротовой жидкости у пациентов с ОЖ со средним и высоким КМР в первые месяцы наблюдения также отклонена в сторону преобладания процессов остеорезорбции. Об этом свидетельствует отрицательная динамика индекса OPG/sRANKL, который восстановился до исходных значений соответственно через 6 или 12 месяцев после операции, но оставался ниже значений у пациентов с нормальной массой тела ($p < 0,05$).

Следовательно, восстановление плотности костной ткани у пациентов с нормальной массой тела и ОЖ с низким КМР по данным КТ происходит по стандартному имплантологическому протоколу к трем месяцам после операции на верхней и нижней челюстях, при достижении срока в 12 месяцев данное значение плотности в области имплантатов увеличивается. Это подтверждается закономерной динамикой маркеров остеоинтеграции в ротовой жидкости.

При ОЖ со средним КМР через 6 месяцев оптическая плотность костной ткани и биохимические параметры костного метаболизма в ротовой жидкости приближаются к исходному уровню, свидетельствуя о снижении темпов обменных процессов в переимплантатной костной ткани.

При ОЖ с высоким КМР лишь через 12 месяцев оптическая плотность и направленность метаболизма костной ткани достигают значений, приближенных к исходному уровню, что указывает на снижение темпов обменных процессов в переимплантатной костной ткани у лиц с ОЖ при наличии тяжелых метаболических нарушений. Полученные данные могут быть использованы в дальнейшем с целью прогнозирования сроков окончания остеоинтеграции.

При анализе факторов, оказывающих влияние на течение остеоинтеграции, нами отмечена взаимосвязь между суммарной тяжестью клинической симптоматики в ранний послеоперационный период и временем регенерации костной ткани (рисунок).

Маркеры ремоделирования костной ткани (остеокальцин и С-концевой телопептид коллагена типа I) в ротовой жидкости в динамике после дентальной имплантации (M ± SD)

Контрольный срок	Группа пациентов							
	пациенты с нормальной массой тела, n = 35		пациенты с ожирением с низким КМР, n = 32		пациенты с ожирением со средним КМР, n = 37		пациенты с ожирением с высоким КМР, n = 35	
	ОК, нг/мл	СL, нг/мл	ОК, нг/мл	СL, нг/мл	ОК, нг/мл	СL, нг/мл	ОК, нг/мл	СL, нг/мл
До операции	32,31 ± 9,26	0,35 ± 0,14	37,22 ± 15,76	0,40 ± 0,16	25,81 ± 8,32*	0,43 ± 0,15*	22,45 ± 6,31*	0,48 ± 0,17*
Через 1 месяц	50,71 ± 11,62#	0,48 ± 0,16#	49,56 ± 10,46#	0,49 ± 0,12#	28,32 ± 13,55*	0,56 ± 0,15*#	25,34 ± 8,29*	0,56 ± 0,17*#
Через 3 месяца	36,74 ± 11,37	0,37 ± 0,11	40,81 ± 9,37	0,38 ± 0,14	36,65 ± 12,59#	0,50 ± 0,16*#	32,34 ± 10,20#	0,52 ± 0,10*#
Через 6 месяцев	35,54 ± 10,34	0,34 ± 0,09	38,47 ± 10,47	0,36 ± 0,13	27,51 ± 10,20*	0,40 ± 0,12*	29,53 ± 8,12*#	0,53 ± 0,14*#
Через 12 месяцев	30,80 ± 9,36	0,35 ± 0,10	36,44 ± 10,82	0,34 ± 0,14	24,84 ± 9,95*	0,42 ± 0,15*	24,40 ± 8,18*	0,46 ± 0,17*

Примечание: * – статистически значимые различия с показателями в группе пациентов с нормальной массой тела ($p < 0,05$);

– статистически значимые различия с показателями до имплантации ($p < 0,05$).

**Маркеры ремоделирования костной ткани (sRANKL и OPG) в ротовой жидкости
в динамике после дентальной имплантации (M ± SD)**

Контрольный срок	Группа пациентов							
	пациенты с нормальной массой тела, n = 35		пациенты с ожирением с низким КМР, n = 32		пациенты с ожирением со средним КМР, n = 37		пациенты с ожирением с высоким КМР, n = 35	
	sRANKL, пг/мл	OPG, пг/мл	sRANKL, пг/мл	OPG, пг/мл	sRANKL, пг/мл	OPG, пг/мл	sRANKL, пг/мл	OPG, пг/мл
До операции	2,82 ± 2,14	82,28 ± 24,62	2,74 ± 1,59	75,68 ± 8,98	3,18 ± 1,67 *	70,20 ± 13,16*	3,54 ± 1,46 *	67,60 ± 12,16*
Через 1 месяц	3,81 ± 1,50#	92,23 ± 20,44#	3,71 ± 1,30#	88,46 ± 20,82#	4,73 ± 1,67 #*	82,26 ± 13,76 #*	4,93 ± 1,90 #*	73,26 ± 22,21*
Через 3 месяца	3,16 ± 1,18	86,04 ± 25,11	2,95 ± 0,96	79,53 ± 18,33	4,48 ± 1,57#*	81,60 ± 24,81 #*	4,68 ± 1,54 #*	69,57 ± 15,73*
Через 6 месяцев	2,84 ± 0,99	80,65 ± 23,20	2,91 ± 1,46	82,92 ± 17,00	3,22 ± 1,46*	73,17 ± 16,60	3,85 ± 1,35 #*	66,22 ± 9,00*
Через 12 месяцев	2,82 ± 1,00	82,61 ± 22,09	2,79 ± 1,45	80,62 ± 22,39	3,19 ± 1,03 *	72,32 ± 21,30 *	3,64 ± 1,70 *	71,51 ± 19,24*

Примечание: * – статистически значимые различия с показателями в группе пациентов с нормальной массой тела (p < 0,05);

– статистически значимые различия с показателями до имплантации (p < 0,05).

Тяжесть раннего послеоперационного периода в условных единицах	Группа пациентов			
	пациенты с нормальной массой тела	пациенты с ожирением с низким КМР	пациенты с ожирением со средним КМР	пациенты с ожирением с высоким КМР
> 50				
41-50				
31-40				
21-30				
11-20				
<10				
Цвета отображают полноту восстановления костной ткани альвеолярной кости в сравнении с исходным значением				
	Более 80%			
	61-80%			
	Менее 60 %			

Рисунок. Экспертно-консультативная система для оценки вероятности восстановления плотности костной ткани к стандартным срокам по имплантационному протоколу

Полученные в ходе исследования данные были объединены в экспертно-консультативную систему, основанную на интегральной оценке раннего послеоперационного периода и степени КМР, для персонифицированной оценки вероятности достижения необходимой плотности костной ткани к стандартным срокам по имплантологическому протоколу.

ВЫВОДЫ

1. Нуждаемость в дентальной имплантации в возрасте 21–65 лет составляет 38% среди лиц с нормальной массой тела и 51,6% среди пациентов с ожирением и увеличивается с возрастом и кардиометаболическим риском. В большей степени нуждаются в дентальной имплантации пациенты с ожирением со средним (54,4%) и высоким кардиометаболическим риском (68,9%).

2. У пациентов с ожирением со средним или тяжелым кардиометаболическим риском ранний послеоперационный период дентальной

имплантации характеризуется более выраженной и продолжительной воспалительной реакцией, чем у лиц с нормальной массой тела. Для оценки тяжести течения раннего послеоперационного периода дентальной имплантации необходим количественный подход, который базируется на комплексном анализе числа и продолжительности сохранения признаков воспалительной реакции.

3. Для пациентов с ожирением со средним и высоким кардиометаболическим риском, нуждающихся в дентальной имплантации, в отличие от пациентов с ожирением и низким кардиометаболическим риском или нормальной массой тела, характерно уменьшение оптической плотности костной ткани на верхней и нижней челюстях, повышение уровней в ротовой жидкости лиганда рецептора ядерного фактора каппа- β , С-концевых телопептидов коллагена типа I, снижение уровней остеокальцина, остеопротегерина и соотношения остеопротегерин / лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа- β . Это характеризует превалирование процессов костной резорбции и остеокластогенеза на фоне некоторого ингибирования остеобластогенеза.

4. У пациентов с ожирением и низким кардиометаболическим риском восстановление оптической плотности костной ткани до $80 \pm 5\%$ от исходного значения по стандартному имплантологическому протоколу происходит через три месяца после операции на верхней и нижней челюстях у 90% пациентов и сопровождается восстановлением содержания в ротовой жидкости маркеров костного метаболизма (остеокальцина, С-концевых телопептидов коллагена типа I, лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа- β , остеопротегерина) и соотношения остеопротегерин / лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа- β .

5. У пациентов с ожирением со средним кардиометаболическим риском процесс остеоинтеграции по данным рентгенологического контроля и комплексного анализа маркеров костного метаболизма в ротовой жидкости завершается в большинстве случаев через 6 месяцев, у пациентов с ожирением

и высоким кардиометаболическим риском – через 12 месяцев после дентальной имплантации, что необходимо учитывать при планировании дальнейших этапов лечения.

6. Использование разработанной экспертно-консультативной системы, основанной на интегральной оценке раннего послеоперационного периода и степени кардиометаболическим риском, позволяет оценить сроки окончания репаративных процессов в тканях, окружающих имплантат, по отношению к стандартным срокам имплантационного протокола после дентальной имплантации у лиц с ожирением.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Врачам-стоматологам при проведении дентальной имплантации у пациентов с ожирением необходимо иметь заключение врача-терапевта о степени кардиометаболического риска для своевременного планирования лечебной тактики в ранний послеоперационный период и последующих этапов лечения.

2. Предложенную экспертно-консультативную систему рекомендуется использовать в раннем послеоперационном периоде для персонифицированной оценки вероятных сроков окончания репаративных процессов в тканях, окружающих имплантат, и планировании дальнейшего лечения.

3. С целью получения более полной информации о функциональном состоянии костной ткани альвеолярного отростка / части челюстей у пациентов с ожирением в динамике дентальной имплантации рекомендуется проводить анализ содержания маркеров костного метаболизма в ротовой жидкости: остеокальцина, С-концевых телопептидов коллагена типа I, лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа-β, остеопротегерина. Периодичность исследования для пациентов с ожирением и низким кардиометаболическим риском – через 1 и 3 месяца после операции, для пациентов с ожирением со средним и высоким кардиометаболическим риском – через 1, 6 и 12 месяцев после операции.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1. Исследование минеральной плотности костной ткани при дентальной имплантации у лиц с ожирением / А.В. Лепилин, В.А. Карабушин // Российский вестник дентальной имплантологии. – 2013. № 1 (27). – С. 19–22.**
2. Особенности дентальной имплантации у лиц с ожирением / В.А. Карабушин // Bulletin of Medical Internet Conferences. – 2013. – Vol. 3 (Issue 3). – ID: 2013-03-5-A-2084.
3. Диагностические критерии оценки эффективности протезирования на внутрикостных имплантатах / А.В. Лепилин, В.А. Карабушин, М.В. Мартынова // Dental Forum. – 2015. – Т. 56, № 4. – С. 50–51.
4. Нуждаемость в дентальной имплантации у лиц с ожирением при наличии и отсутствии метаболического синдрома с учетом возраста / А.В. Лепилин, В.А. Карабушин, О.В. Волкова, В.В. Жилкин // Dental Forum. – 2016. – Т. 63, № 4. – С. 50–51.
- 5. Особенности динамики остеointеграции у лиц с ожирением при наличии и отсутствии метаболического синдрома / А.В. Лепилин, В.А. Карабушин, Н.М. Мухина // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 4. URL: – <http://science-education.ru/ru/article/view?id = 27680>**
- 6. Особенности течения раннего послеоперационного периода при дентальной имплантации у лиц с морбидным ожирением // А.В. Лепилин, В.А. Карабушин, Н.Л. Ерокина // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 6. – URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id = 28140>**
7. Соотношение нуждаемости в дентальной имплантации у лиц с наличием и отсутствием ожирения в различных возрастных группах / А.В. Лепилин, В.А. Карабушин, О.В. Волкова // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 3. – URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id = 27626>

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

KMP – кардиометаболический риск

КТ – компьютерная томография

ОЖ – ожирение

ОК – остеокальцин

СL – С-терминальный телопептид коллагена I типа

HU – Haunsfield units

OPG – остеопротегерин

RANKL – лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа- β

Научное издание

Карабушин Виктор Александрович

**РЕЗУЛЬТАТЫ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ
У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ И РАЗЛИЧНОЙ ВЫРАЖЕННОСТЬЮ
КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОГО РИСКА**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано к печати 20.11.2020 г.
Формат 60 × 84 1/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Таймс. Усл.-п. л. 1.
Заказ №