

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **044861**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.10.06

(51) Int. Cl. **G01N 33/84** (2006.01)
C12Q 1/42 (2006.01)

(21) Номер заявки
202100076

(22) Дата подачи заявки
2021.01.19

**(54) СПОСОБ ОЦЕНКИ РЕЗУЛЬТАТА ЛЕЧЕНИЯ ПЕРИИМПЛАНТИТА У ПАЦИЕНТА С
УСТАНОВЛЕННЫМ ДЕНТАЛЬНЫМ ИМПЛАНТАТОМ**

(43) **2022.07.29**

(96) **2021/EA/0005 (BY) 2021.01.19**

(71)(72)(73) Заявитель, изобретатель и
патентовладелец:

**ШЕВЕЛА ТАТЬЯНА ЛЕОНИДОВНА;
ПОХОДЕНЬКО-ЧУДАКОВА ИРИНА
ОЛЕГОВНА (BY)**

(56) МАЩЕНКО И.С. и др. Комплексная
оценка факторов риска развития рецидивов
дентальных периимплантитов в рамках вторичной
профилактики. Вісник стоматології, № 1, 2013,
с. 67, правая колонка, с. 70, 71, левая колонка
MOURARET Sylvain et al. Improving oral
implant osseointegration in a murine model via
Wnt signal amplification. J Clin Periodontol., 2014,
February; 41(2): 172-180, doi:10.1111/jcpe.12187,
реферат, с. 5, абзац 3, с. 15, 17

ТЛУСТЕНКО Е.С. Клинико-
метаболические критерии дентального
периимплантита. Автореферат диссертации на
соискание ученой степени кандидата медицинских
наук. - Самара, 2004, с. 18, последний абзац - с. 20,
абзац 1

BY-C1-19922

(57) Изобретение относится к медицине, разделу стоматологии, к способам оценки результата
лечения периимплантита у пациента с установленным дентальным имплантатом и позволяет
оценить состояние воспалительно-деструктивных процессов костной ткани в зоне установленного
имплантата путем оценки в динамике уровня активности кислой фосфатазы и уровня активности
щелочной фосфатазы ротовой жидкости, с последующей интерпретацией динамики процесса
лечения.

B1

044861

044861 B1

Изобретение относится к стоматологии и челюстно-лицевой хирургии и касается способов прогнозирования течения воспалительного процесса костной ткани в области имплантата.

Известен способ исследования биохимических показателей ротовой жидкости (РЖ) на разных этапах лечения периимплантита у пациентов с применением дентальных имплантатов [1].

Способ заключается в том, что под наблюдением находилось 142 пациента, которых распределили на 2 группы: группа 1 (контрольная) - клинически здоровые лица; группа 2 (сравнения) - пациенты с установленными имплантатами. Объектом исследования служила ротовая жидкость. Взятие РЖ осуществляли утром натощак в 10-11 ч. Программа исследования РЖ включала оценку содержания катионов натрия, калия, кальция, фосфора, железа, хлорид-анионов и анионов фосфорной кислоты. Исследование антиоксидантной системы РЖ проводили на основе ферментативной активности супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионредуктазы. Развитие воспалительной реакции отражало увеличение концентрации катионов натрия и железа и снижение концентрации хлорид анионов, фосфат-анионов, катионов кальция и магния. Процесс деструкции костной ткани характеризовался дисбалансом прооксидантно-антиоксидантной системы, с увеличением накопления продуктов супероксиддисмутазы, каталазы глутатионредуктазы. Проведено сравнение этих значений с нормой, и по изменению показателей метаболизма в РЖ от нормы судят о признаках периимплантита.

Указанный способ является прототипом по отношению к заявляемому [1].

Общими признаками для заявляемого способа и прототипа являются исследование биохимических показателей ротовой жидкости после операции дентальной имплантации, правила забора ротовой жидкости, определение процесса деструкции костной ткани на основании выявленных биохимических показателей.

Однако способ прототип обладает следующими недостатками:

не указаны послеоперационные сроки забора РЖ;

не учтены специфические маркеры костного ремоделирования;

указанные показатели изменяются при различных воспалительных процессах в полости рта (маргинальный периодонтит, гингивит);

во второй группе пациентов с установленными дентальными имплантатами показатели РЖ общие, без учета дифференцированной оценки наличия или отсутствия воспалительных процессов.

Предложенный способ прогнозирования лечения периимплантита на основании биохимических показателей ротовой жидкости позволяет одновременно оценивать процессы деструкции и регенерации костной ткани в определенный период наблюдения, исследуемые показатели РЖ не зависят от наличия воспалительных процессов слизистой оболочки полости рта, в ранние сроки (на 3 сутки) реагируют на изменения костной ткани [2].

Задачей заявляемого изобретения является создание способа оценки результатов комплексного лечения периимплантита на основании биохимических показателей ротовой жидкости за счет оценки в динамике индивидуальной клинической ситуации.

Поставленная задача достигается следующим образом.

Предложен способ оценки результата лечения периимплантита у пациентов с установленным дентальным имплантатом на основании биохимических показателей ротовой жидкости, когда пациентам с воспалительно-деструктивными процессами в области дентального имплантата проводят забор ротовой жидкости в утренние часы суток, натощак, до начала комплексного лечения, и далее в динамике: на 3, 7, 14, 30 сутки после лечения.

Известно, что поиск объективных показателей метаболизма костной ткани, отражающих ход регенерации кости при ее повреждении, и возможность их использования для контроля над процессами заживления и своевременной диагностики начала осложнений остаются актуальной проблемой современной медицины. Маркеры метаболизма костной ткани реагируют гораздо быстрее по сравнению с денситометрическими и другими показателями лучевых методов исследования на влияние различных факторов [3]. Из маркеров метаболизма костной ткани сравнительно широко используются фосфатазы сыворотки крови, реге мочи. Уровень активности щелочной фосфатазы (ЩФ) трактуется как показатель формирования, а уровень активности кислой фосфатазы (КФ) - как показатель резорбции костной ткани [4].

Маркеры формирования костной ткани включают фермент ЩФ. Остеобласты содержат много ЩФ, однако этот фермент обнаружен также в печени, тонком кишечнике. Поэтому активность фермента, определяемая в сыворотке крови, является суммой изоферментов из указанных источников. Заслуживает внимания определение уровня активности ЩФ в ротовой жидкости как отражение процессов регенерации костной ткани челюстно-лицевой области, что особенно актуально для стоматологии [5].

КФ - гидролитический фермент, выявляемый в костной ткани, простате, тромбоцитах, эритроцитах и селезенке, который отвечает за воспалительные процессы в тканях. В связи с наличием КФ в форменных элементах крови, даже в ротовой жидкости определение нескольких ее изоферментов не будет отражать процесс резорбции костей челюстно-лицевой области. Целесообразно определение тарtrat-резистентной КФ (ТРКФ), которая используется для характеристики процессов резорбции исключительно в костной ткани. ТРКФ продуцируется остеокластами [7].

С учетом вышеизложенного, исследование ротовой жидкости, разработка диагностических и прогностических тестов на основании исследования ее показателей являются одним из перспективных направлений как в медицине вообще, так и в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии [2].

Пример выполнения способа.

Заявителем были проведены клинические исследования, включающие 119 пациентов, которые были разделены на две группы: 1 группа пациентов (61) с остеоинтегрированными имплантатами (контроля), 2 группа (58) с периимплантитом. На основании полученных данных заявителем был создан предлагаемый алгоритм способа оценки результата лечения периимплантита у пациента с установленным дентальным имплантатом. Уровень активности КФ и ЩФ проводят до лечения, а также на 3, 7, 14 и на 30 сутки после лечения.

Уровень активности КФ и ЩФ ротовой жидкости определяют спектрофотометрическим методом (BioSystems, Spain), базирующимся на методике В. Spencer. Полученные результаты выражают в Ед/л [4].

Забор ротовой жидкости для анализа биохимических показателей осуществляют следующим образом. РЖ собирают в стерильные пробирки, которые маркируют. До обработки пробы сохраняют при температуре -70°C в морозильнике для хранения крови. Пробы РЖ центрифугируют в течение 15 мин при 3000 об/мин разделяют на надосадочную и осадочную фракции. Последнюю, после промывания изотоническим раствором хлорида натрия, гомогенизируют в дистиллированной воде. Фракционирование и гомогенизацию осадка производят при температуре $0-4^{\circ}\text{C}$ [2].

Сравнительная оценка динамики уровня активности КФ ротовой жидкости пациентов в группах продемонстрировала преимущество результатов исследуемого показателя в течение всего периода наблюдения в группе пациентов с остеоинтегрированными имплантатами.

Так, на 3 сутки было выявлено достоверное различие в уровне активности исследуемого энзима в группе с периимплантитом 34,0 (32,3-34,6) Ед/л в сравнении с данными группы контроля 27,0 (20,4-27,8) Ед/л, $p=0,0001$.

На 7 сутки уровень активности КФ ротовой жидкости в группе с периимплантитом 34,0 (31,0-34,6) Ед/л был выше, чем в группе контроля 19,1 (18,6-19,9) Ед/л.

Сравнительное сопоставление результата на 14 сутки свидетельствует о более высоком уровне активности фермента ротовой жидкости у лиц 2 группы 33,3 (32,3-34,6) Ед/л, в то время, как у пациентов 1 группы данный показатель соответствует значению 18,4 (18,1-18,6) Ед/л.

На 30 сутки после операции исследуемый показатель был статистически значимо выше в группе с периимплантитом 27,0 (22,7-27,4) Ед/л, чем в группе контроля 5,1 (4,8-5,3) Ед/л.

Учитывая тот факт, что КФ вырабатывается преимущественно остеокластами и участвует в резорбции костной ткани, а повышение уровня ее активности способно усиливать деминерализацию кости [6], становится очевидным преимущество результатов группы контроля. Более низкий показатель в течение всего периода наблюдения свидетельствует об отсутствии патологического воспаления в зоне установленного имплантата [2].

Сравнительная оценка динамики уровня активности ЩФ ротовой жидкости пациентов в группах продемонстрировала преимущество результатов исследуемого показателя в течение всего периода наблюдения в группе пациентов с остеоинтегрированными имплантатами.

Так, на 3 сутки не было выявлено достоверных различий в уровне активности исследуемого маркера регенерации костной ткани во 2 группе 18,7 (18,1-20,5) Ед/л в сравнении с данными пациентов 1 группы - 18,7 (18,4-18,9) Ед/л $p=0,0001$.

На 7 сутки уровень активности ЩФ ротовой жидкости в группе с периимплантитом 19,8 (19,4-20,4) Ед/л достоверно не изменялся, чем в группе контроля 21,8 (20,4-22,6) Ед/л.

Сравнительное сопоставление результата на 14 сутки свидетельствовало о более высоком уровне активности фермента ротовой жидкости у пациентов без воспалительно-деструктивных процессов в костной ткани, данный показатель соответствовал 26,6 (20,4-27,7) Ед/л, в то время, как у лиц группы с периимплантитом показатель в динамике достоверно не изменялся 19,8 (19,4-20,7) Ед/л.

Только на 30 сутки после операции исследуемый показатель имел статистически значимое значение в группе с периимплантитом 19,8 (19,2-24,7) Ед/л, в группе контроля отмечается статистически значимая динамика данного показателя 28,2 (25,1-29,7) Ед/л, $p=0,001$.

Учитывая тот факт, что ЩФ вырабатывается преимущественно остеобластами и участвует в регенерации костной ткани, а повышение уровня ее активности усиливает процессы минерализации кости [7], становится очевидным преимущество результатов 1 группы, так как, повышение уровня активности ЩФ в течение всего периода наблюдения свидетельствует о репаративной регенерации костной ткани, что может указывать на более активное течение процессов остеоинтеграции [6].

Сравнительная оценка динамики уровня активности КФ и уровня активности ЩФ ротовой жидкости у пациентов после операции отсроченной дентальной имплантации отображена в таблице.

Показатели уровня активности кислой фосфатазы и уровня активности щелочной фосфатазы ротовой жидкости у пациентов в группах наблюдений

Группы пациентов в зависимости от стадии	14 сутки после операции Ме (25%-75 %)		30 сутки после операции Ме (25%-75 %)	
	Активность КФ (Ед/л)	Активность ЩФ (Ед/л)	Активность КФ (Ед/л)	Активность ЩФ (Ед/л)
Норма	5,1 (4,8-5,2)	10,4 (10,1-10,8)	–	–
Группа контроля	18,4 (18,1-18,6)	21,8 (20,4-22,6)	5,1 (4,8-5,3)*	28,2 (25,1-29,7)* [◊]
Группа с периимплантитом	34,0 (31,0-34,6) [◊]	19,8 (19,4-20,7) [◊]	27,0 (22,7-27,4)*	19,8 (19,1-24,7)*

* Значения статистически значимы при сравнении с данными до лечения $p < 0,05$.

[◊] Значения статистически значимы при сравнении с данными группы контроля $p < 0,05$.

На основании полученных результатов, можно заключить, что маркеры костного метаболизма отражают общий процесс ремоделирования костной ткани в ситуации после дентальной имплантации и развития послеоперационного воспаления [3]. Кислая и щелочная фосфатазы на разных этапах заживления отражают доминирование процессов резорбции или формирования костной ткани. Поскольку процесс резорбции более кратковременный по сравнению с формированием костной ткани, маркеры резорбции (в нашем исследовании КФ) отвечают быстрее на изменения в ремоделировании по сравнению с маркерами формирования (в нашем исследовании ЩФ) костной ткани (рис. 1).

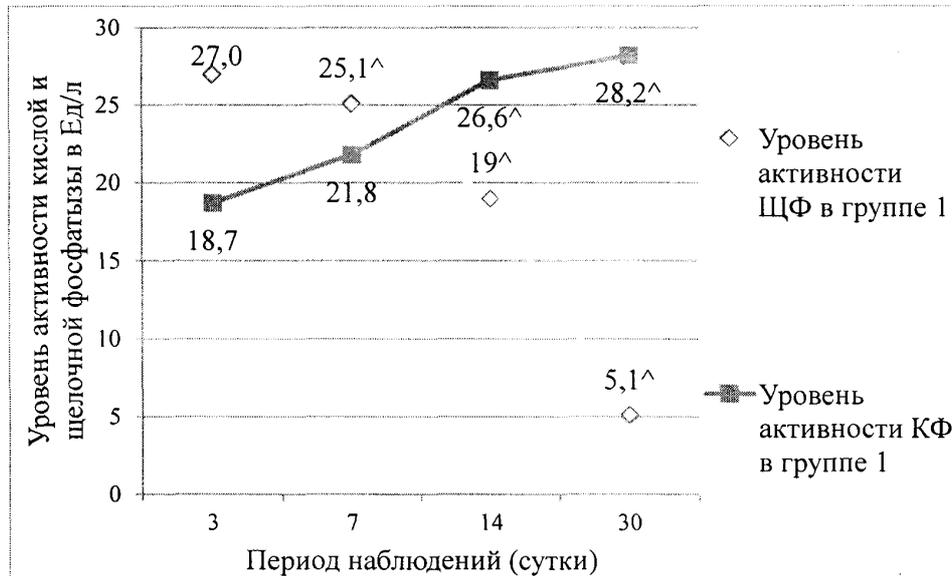


Рис. 1 - уровень активности КФ и уровень активности ЩФ у пациентов с лостеоинтегрированными имплантатами в динамике, значения статистически значимы при сравнении с 1-м периодом наблюдений при $p < 0,05$.

Развитие периимплантита - деструкции костной ткани в области имплантата, которая обусловлена интенсификацией резорбтивного процесса, инициирующего в начале появления очагов остеопороза, а затем и нарушение целостности костных структур челюсти в этом участке [7]. Так, анализ изменений уровня активности энзимов в зависимости от тяжести течения воспалительно-деструктивных процессов в периимплантационной зоне показал их закономерность, что отражено на рис. 2.

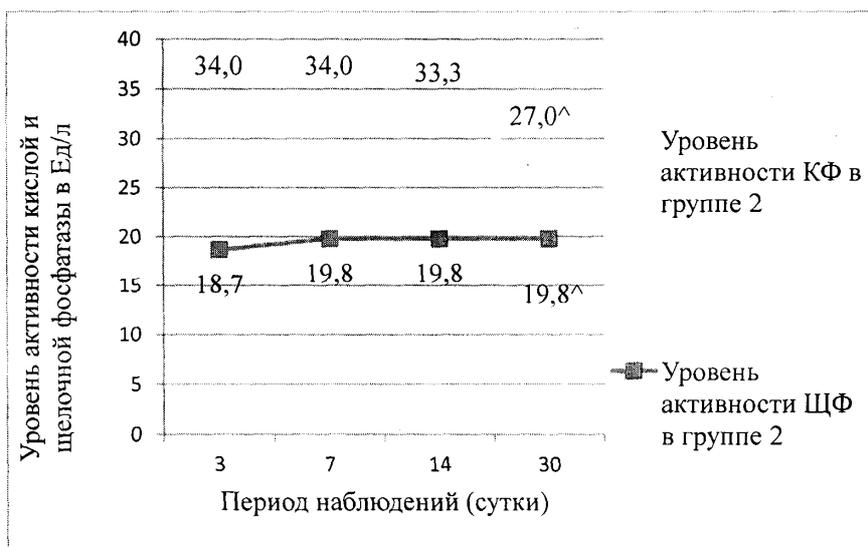


Рис. 2 - уровень активности КФ и уровень активности ЩФ у пациентов с периимплантитом в динамике, ^ значения статистически значимы при сравнении с 1-м периодом наблюдений при $p < 0,05$.

Благоприятный прогноз развития воспалительных явлений в области установленного имплантата наблюдается при снижении уровня активности кислой фосфатазы в интервале значений 27,0 (20,4-27,8) Ед/л - 5,1 (4,8-5,3) Ед/л и одновременном повышении уровня активности щелочной фосфатазы 18,7 (18,4-18,9) Ед/л - 28,2 (25,1-29,7) Ед/л. Разнонаправленность значений энзимов является положительным признаком обратимости воспалительного процесса. Неблагоприятный прогноз развития воспалительных явлений в области установленного имплантата наблюдается, если в динамике уровень активности кислой фосфатазы имеет постоянно высокие значения 34,0 (31,0-34,6) Ед/л - 27,0 (20,0-27,6) Ед/л, а щелочной фосфатазы остается без изменений 18,7 (18,4-18,9) Ед/л - 19,8 (19,4-20,7) Ед/л судят о прогрессировании периимплантита в области установленного имплантата.

Таким образом, достигаемый технический результат заявляемого способа заключается в том, что предложенный способ позволяет

объективно оценить развитие осложнений воспалительного характера связанные с введением инородного тела в челюстную кость - дентальной имплантацией;

сравнение показателей РЖ происходит не с контрольными показателями (пациенты без операции), а сравниваются пациенты с дентальными имплантатами остеоинтегрированными и с развитием периимплантита;

минимально ранние сроки на 30 сутки после операции оценить развитие воспалительной реакции челюстной кости в прилежащих к имплантату тканях, что явится профилактикой подвижности имплантата и последующей его утраты, что соответствует основному принципу медицины - профилактике;

корректировать комплексную противовоспалительную терапию и прогнозировать процесс остеоинтеграции дентальных имплантатов, что благоприятно сказывается на общих результатах лечения.

Литература.

1. Севостьянов, И.А. Изменения биохимических показателей ротовой жидкости на разных этапах лечения с частичной потерей зубов с применением дентальной имплантации, автореферат диссертации на соискание уч. степени к.м.н., Краснодар, 2019.

2. Походенько-Чудакова, И.О. "Способ профилактики послеоперационного воспалительного процесса при дентальной имплантации": пат. ВУ 18694/ И.О. Походенько-Чудакова, Т.Л. Шевела. - опубл.: 29.07.2014.

3. Желнин, Е.В. Динамика активности кислой и щелочной фосфатазы в ротовой жидкости при амбулаторных хирургических вмешательствах по поводу одонтогенных воспалительных заболеваний челюсти и затрудненном прорезывании зубов мудрости/ Е.В. Желнин// Успехи соврем. естествознания. - 2015. - № 1-4. - с. 561-564.

4. Вавилова, Т.П. Слюна. Аналитические возможности и перспективы/ Т.П. Вавилова, О.О. Янушевич, И.Г. Островская. - М.: БИНОМ, 2014. - 311 с.

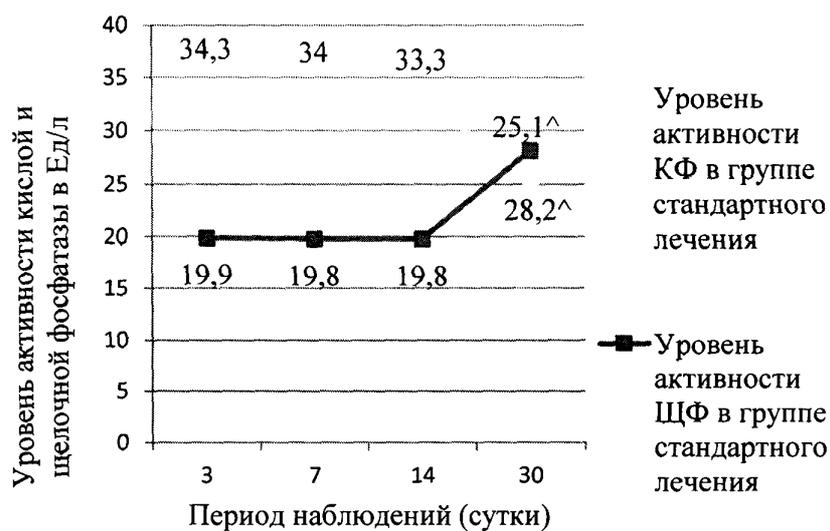
5. Кузнецова, Е.А. Доклиническая диагностика дентального периимплантита/ Е.А. Кузнецова, Ф.Н. Гельмиярова// Российский стоматологический журнал. - 2011. - № 2. - с. 28, 29.

6. Грицук, В.Т. Биохимия ротовой жидкости/ А.И. Грицук, В.Т. Свергун// Учебно-методическое пособие. - 2008. - 31 с.

7. Машенко, И.С. Факторы риска и прогнозирования развития воспалительных осложнений и локального вторичного остеопороза в костных структурах челюстей придентальной внутрикостной имплантации у здоровых пациентов/ И.С. Машенко, А.А. Гударьян, С.В. Ширинкин// Медицинские перспективы. - 2013. - № 1. - с. 19-27.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Способ оценки результата лечения периимплантита у пациента с установленным дентальным имплантатом на основании биохимических показателей ротовой жидкости, заключающийся в том, что в динамике на 3, 7, 14 и 30 сутки после лечения при снижении уровня активности кислой фосфатазы в интервале значений от 27,0 до 5,1 Ед/л и одновременном повышении уровня активности щелочной фосфатазы от 18,7 до 28,2 Ед/л судят о положительном результате лечения периимплантита, если при значениях уровня активности кислой фосфатазы имеются постоянно высокие значения от 34,0 до 27,0 Ед/л, а щелочной фосфатазы остаются без изменений от 18,7 до 19,8 Ед/л, то судят о прогрессировании периимплантита в области установленного имплантата.



[^] значения статистически значимы при сравнении с 1-м периодом наблюдений при $p < 0,05$

