

На правах рукописи

Пиотрович Альбина Викторовна

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЛОКАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ
РЕКОМБИНАНТНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ СИНУС-ЛИФТИНГЕ
С ОДНОМОМЕНТНОЙ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИЕЙ**

14.01.14 – Стоматология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2017

Работа выполнено на кафедре хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии и в научно-исследовательском институте иммунологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск.

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент
Академик РАН

Латюшина Лариса Сергеевна

Заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор

Долгушин Илья Ильич

Официальные оппоненты:

Яременко Андрей Ильич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Байриков Иван Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии и стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится « » _____ 2017 года в « » часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.102.03, созданного на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в научной библиотеке имени В.Н. Климова ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, на сайте университета www.usma.ru, а также на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: www.vak3.ed.gov.ru.

Автореферат разослан « » _____ 2017г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Базарный Владимир Викторович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

В настоящее время комплексная стоматологическая реабилитация пациентов невозможна без использования дентальных имплантатов. Один из наиболее сложных клинических вариантов – установка имплантатов в дистальных отделах верхней челюсти, где редко встречаются удовлетворительные условия для инсталляции дентального имплантата, связанные, прежде всего, с дефицитом костной ткани (Сфорца Н.М., 2009; Даминов Р.О., 2010; Харламов А.А., 2011; Яременко А.И., 2012; Фадеев Р.А., 2014; Хабиев К.Н., 2014). Среди хирургических вмешательств, направленных на увеличение объема кости в проекции дна верхнечелюстного синусита, большое распространение получила операция закрытый синус-лифтинг (ЗСЛ), которая является довольно эффективной и малоинвазивной (Лянг М., 2008; Ушаков А.Р., 2012; Штефан К., 2013; Хабиев К.Н., 2014; Joel Rosenlicht, Fernergard R., 2012). Принцип манипуляции заключается в смещении костно-надкостнично-слизистого лоскута, субкортикального формирования хирургическими фрезами ложа имплантата, разрушения кортикальной пластины дна синуса с помощью остеотома и последующей установкой имплантата, длина которого на 2-3 мм выше остаточной кости (Параскевич В.Л., 2006; Шалаби М., 2008; Харламов А.А., 2011; Щепляков Д.С., 2014; Woynе P.J., 1980). К наиболее частым возможным осложнениям данного оперативного вмешательства относят перфорацию слизистой оболочки верхнечелюстного синуса (СОВЧС) (35-40% случаев), которая может произойти в ходе препарирования ложа и установки имплантата, а также близкое прилегание апикальной части самого имплантата к поверхности слизистой оболочки синуса – все это значительно влияет на течение послеоперационного периода и исход хирургического этапа имплантации в комплексной реабилитации стоматологических пациентов (Аннибали С., 2010; Архипов А.В., Яременко А.И., 2012; Мудрая В.Н., 2014; Sisti A., 2012; Worthe R., 2014). В литературе имеются сведения, что успешность операции закрытый синус-лифтинг и вероятность развития инфекционно-воспалительных осложнений во многом зависят от исходного состояния иммунологической резистентности верхнечелюстного синуса и полости рта, однако, данные о методах медикаментозного сопровождения при проведении данной манипуляции, направленных на снижение числа возможных рисков, отсутствуют (Катинас Е.Б., 2003; Нечаева Н.К., 2009; Чаппуис В., 2010; Щепляков Д.С., 2014) [1, 2].

Известно, что любое оперативное вмешательство влечет за собой стрессовое изменение иммунологического статуса, так как прогноз осложнения определяется не инициатором-возбудителем и механизмом инфицирования, а особенностями иммунных

реакций (Лабис В.В., 2007; Фомичев Е.В., 2010). Для достижения сбалансированного соотношения «воспаление/регенерация», предупреждения возникновения нежелательных последствий хирургического лечения, необходима коррекция с целью нормализации процессов реакции воспаления за счет иммуномодулирующей терапии (Бродовская Н.С., 2003; Козлов В.К., 2010; Варюшина Е.А., Егорова В.Н., 2012). Одним из наиболее перспективных направлений в развитии стоматологии является поиск путей адекватной иммунотерапии, в том числе, применение рекомбинантных цитокинов, как препаратов, повышающих эффективность традиционных методов лечения, а также оказывающих влияние на процессы функциональной активности иммунокомпетентных клеток местного очага воспаления (Симбирцев А.С., 2008; Варюшина Е.А., 2012). Многие авторы указывают на возможность локального применения иммуностропных препаратов для обеспечения наибольшей терапевтической концентрации действующего вещества в патологическом очаге (Катинас Е.Б., 2003; Козлов В.К., 2010; Варюшина Е.А., 2012). Однако, данных о локальном применении рекомбинантных цитокинов с целью снижения числа воспалительных осложнений и стимуляции остеогенеза при проведении закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией не обнаружено. Вышеуказанные предпосылки определили цель и направление настоящего исследования.

Цель исследования

Повысить эффективность хирургического этапа имплантации в комплексной реабилитации стоматологических пациентов при проведении закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией путем локального применения рекомбинантных цитокинов IL-1 β и IL-2.

Задачи исследования

1. Провести анализ частоты применения и числа осложнений закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией.
2. Определить стоматологический статус пациентов с показаниями к проведению закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией и оценить клинические особенности их послеоперационного периода.
3. Проанализировать цитологические показатели назального секрета и иммунологические параметры смешанной слюны у пациентов при проведении закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией.
4. Провести сравнительную оценку клинической эффективности локальной иммунокоррекции рекомбинантными цитокинами IL-1 β и IL-2 у пациентов при закрытом синус-лифтинге с одномоментной дентальной имплантацией.

5. Установить влияние локальной иммунокоррекции рекомбинантными цитокинами IL-1 β и IL-2 на параметры мукозального иммунитета у пациентов при закрытом синус-лифтинге с одномоментной дентальной имплантацией.

Методология и методы исследования

В диссертации использована совокупность общенаучных и специальных методов, соизмеримых задачам, определенным в ходе формирования цели исследования. Для изучения клинко-иммунологических особенностей раннего послеоперационного периода и эффективности локального применения рекомбинантных цитокинов (препаратами беталейкин и ронколейкин) при проведении закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией, было проведено комплексное обследование 105 пациентов с использованием лабораторных и иммунологических методов исследования. Работа проведена в соответствии с принципами доказательной медицины и не противоречит положениям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) последнего пересмотра (Эдинбург, Шотландия, октябрь 2000 г.) с учетом разъясняющего примечания к параграфу 29, внесенного Генеральной Ассамблеей ВМА (Вашингтон, 2002). План исследования был одобрен Этическим комитетом ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России (Протокол №11 от 09.11.2013г.).

Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что результаты получены на сертифицированном оборудовании (панорамный рентгеновский аппарате Sirona Dental Systems GmbH «ORTHOPHOS XG Plus» (Германия), дентальный высокочастотный рентгеновский аппарат «Xpert DC» (США), конусно-лучевой компьютерный томограф Sirona the Dental Company «ORTHOPHOS XG 3D / Сeph» (Германия), аппарат Перитест[®] С (Periotest[®] S) производства компании «Медицинская промышленность Гульден» (Германия), микроскоп Nikon ECLIPSE E100 (Япония), автоматический анализатор «Personal Lab» (Италия). Полученные результаты не противоречат данным, представленным в независимых источниках по представленной тематике. В работе использованы современные методики сбора и обработки исходной информации с использованием программы Microsoft Office Excel 2016, статистического пакета прикладных программ «STATISTICA 10.0».

Основные положения работы доложены на научно- практических мероприятиях: научно-практической конференции «Актуальные проблемы практической медицины» (Челябинск, 2013; 2014; 2015); общероссийской научно-практической конференции Челябинской областной общественной организации «Ассоциация стоматологов» и стоматологического факультета ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный

медицинский университет» Минздрава России (Челябинск, 2013; 2014); международной научно-практической конференции инновационного центра развития образования и науки (Ростов-на-Дону, 2016); республиканской конференции стоматологов «Актуальные вопросы стоматологии» ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Уфа, 2016); Международном конгрессе «Стоматология большого Урала – 2016» (Екатеринбург, 2016).

Формулирование основной идеи, планирование научной работы, включая формулировку рабочей гипотезы, определение методологии и общей концепции диссертационного исследования проводились совместно с научными руководителями: Л.С. Лятушиной, д.м.н., доцентом, заведующим кафедрой Хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России и И.И. Долгушиным, д.м.н., профессором, Заслуженным деятелем науки РФ, академиком РАН, заведующим кафедрой Микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Личный вклад автора заключается в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования. Получение и интерпретация клинико-anamnestических данных, инструментальных данных и работа с архивными материалами осуществлялись лично диссертантом. Лабораторные исследования проводились при участии сотрудников НИИ иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (директор НИИ иммунологии - доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, И.И. Долгушин). Статистическая обработка первичных данных, интерпретация и анализ полученных результатов, написание и оформление рукописи диссертации осуществлялось соискателем лично. Основные положения диссертации представлены в виде научных публикаций и докладов на научно-практических мероприятиях как лично, так и в соавторстве.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с показаниями к проведению закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией имеются особенности клинического течения раннего послеоперационного периода, изменения клеточного состава назального секрета и уровней цитокинов смешанной слюны, влияющие на исход хирургического этапа имплантации в комплексной реабилитации стоматологических пациентов и не зависящие от особенностей проведения оперативного вмешательства.

2. Локальная иммунокоррекция препаратами беталейкин и ронколейкин у пациентов при проведении закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией является патогенетически обоснованным способом лечения и положительно воздействует на послеоперационное течение и исход хирургического этапа имплантации.

3. Местная иммунотерапия препаратами беталейкин и ронколейкин, оказывая разноплановое действие на показатели клеточного состава назального секрета и профиль цитокинов смешанной слюны, нормализует течение и продолжительность смены фаз воспалительного процесса в области оперативного вмешательства.

Научная новизна

Проведено комплексное изучение клинического течения послеоперационного периода, цитологических показателей назального секрета и параметров мукозального иммунитета полости рта у пациентов при проведении закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией. Выявлены клинические, цитологические и иммунологические показатели, влияющие на исход хирургического этапа имплантации в комплексной реабилитации стоматологических пациентов. Определены показания к местной иммунотерапии рекомбинантными цитокинами ИЛ-1 β и ИЛ-2 пациентам при проведении закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией и разработаны методики локальной иммунокоррекции препаратами беталейкин (патент РФ на изобретение № 2600867) и ронколейкин (приоритетная справка от 02.02.2016 по заявке № 2016103392 на патент РФ на изобретение). Проведенная сравнительная оценка клинической эффективности препаратов беталейкин и ронколейкин выявила схожее положительное воздействие локальной иммунокоррекции рекомбинантными ИЛ-1 β и ИЛ-2 на клинические показатели послеоперационного течения и исход хирургического этапа имплантации. Описан характер локального влияния беталейкина и ронколейкина на цитологические показатели назального секрета и иммунологические параметры полости рта.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенное исследование позволило расширить имеющиеся данные о сдвигах в системе врожденного и адаптивного иммунитета у пациентов при проведении закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией и выявить положительное влияние локальной иммунокоррекции рекомбинантными цитокинами ИЛ-1 β и ИЛ-2 на клеточный состав назального секрета, саливаторный уровень цитокинов, течение воспалительного и репаративного процессов послеоперационной раны. Предложенные в исследовании схемы локальной иммунокоррекции препаратами беталейкин и ронколейкин при проведении закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией,

позволяют нормализовать клиническое течение раннего послеоперационного периода, сократить число воспалительных осложнений, создавая условия для благоприятного исхода хирургического этапа имплантации в комплексной реабилитации стоматологических пациентов.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты работы включены в педагогический процесс кафедр Хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии; Микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность Стоматологических клиник г. Челябинска: Клиника ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; МБУЗ «Стоматологическая поликлиника №1»; МБУЗ стоматологическая поликлиника № 6; ЗАО МЦ ЧТПЗ отделение стоматологии ЛДП «На Каслинской».

Связь работы с научными программами

Диссертация выполнена по плану НИР ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России № государственной регистрации 01201354272.

Соотношение диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют пункту 3 области исследования паспорта научной специальности 14.01.14 – Стоматология.

Публикации

Соискатель имеет 13 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации – 10 научных работ, из них 6 опубликовано в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертации.

Соискателем опубликовано 6 статей, 3 работы в материалах всероссийских и международных конференций, 1 патент РФ на изобретение, общим объемом 2,33 печатных листа, авторский вклад с 25% до 94,23%.

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 163 страницах текста, иллюстрирована 23 таблицами, 30 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, 3-х глав собственных исследований, 2-х клинических примеров, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 249 источников, в том числе 164 отечественных и 85 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В диссертации рассмотрены сведения о проводимом клинико-иммунологическом обследовании 105 пациентов, получивших имплантологическое лечение на клинической базе кафедры Хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО ЮУГМУ (ЗАО МЦ ЧТПЗ отделение стоматологии ЛДП) в период с 2013 по 2015 г.г. Средний возраст больных составил 43 [37; 49] года, среди обследуемых было 74 женщины (70 %) и 31 мужчина (30%). Диагноз определялся в соответствии с международной статистической классификацией болезнью K08.1 — потеря зубов вследствие несчастного случая, удаления или локальной периодонтальной болезни (МКБ-10, 1997).

Критерии включения пациентов для исследования: 1) наличие включенного и конечного дефекта зубных рядов верхней челюсти на уровне группы премоляров и моляров; 2) высота кости между краем альвеолярного гребня и дном верхнечелюстного синуса не меньше 6-8 см.; 3) добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критерии исключения: 1) воспалительные заболевания и пролиферативные процессы верхнечелюстной пазухи; 2) гормональные нарушения; 3) онкологические заболевания; 4) аутоиммунные заболевания; 5) беременность, лактация; 6) отказ пациента от участия в обследовании.

Операция дентальная имплантация проводилась в дистальных отделах верхней челюсти с дополнительной манипуляцией закрытый синус-лифтинг (Ушаков А. Р., 2012). Во время операций использовались самонарезающиеся винтовые имплантаты одной имплантологической системы (производства Ю. Корея), диаметром от 3,8 до 4,3 мм, длиной от 8 до 10 мм, формирование костного ложа осуществлялось соответствующим набором фрез и остеотомами. В рамках исследования было установлено 146 имплантатов, из них 105 методикой, закрытый синус-лифтинг. У всех пациентов учитывалось наличие дефекта зубного ряда на одной из сторон верхней челюсти, где предполагалось проведение имплантологического лечения. Всем пациентам, включенным в исследование, назначалась базовая медикаментозная терапия (Пивоваров Н.А., 2015).

Помимо результатов клинико-иммунологического обследования пациентов, в работе представлены данные ретроспективного анализа 804 медицинских карт стоматологических больных (форма №043/у, приказ МЗ СССР №1030 от 04.10.80 г.), получивших лечение на клинической базе кафедры Хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (ЗАО МЦ ЧТПЗ отделение стоматологии ЛДП) за период с 2010 по 2012 г.г.

Проводимое исследование характеризовалось двухкомпонентным дизайном.

Первый этап связан с выявлением особенностей клинического послеоперационного течения и исхода лечения пациентов, которым был проведен ЗСЛ с ОДИ по общепринятой технике. Проведено проспективное клиничко-иммунологическое обследование 35-и человек: мужчины – n=10 (29%), женщины – n=25 (71%), средний возраст 43 [37; 49] года. Обследуемые были разделены на две группы: 1-я группа - (n=26) отсутствие перфорации слизистой оболочки верхнечелюстного синуса (СОВЧС) при проведении процедуры синус-лифтинга; 2-я группа – (n=9), у пациентов которой была выявлена перфорация СОВЧС при формировании костного ложа под имплантат. Исследованные группы пациентов имели равноценное распределение по половому и возрастному признакам.

На втором этапе работы проводилось краткосрочное, проспективное, сравнительное, «простое слепое» рандомизированное исследование (Реброва О.Ю, 2002) с целью изучения клиничко-иммунологической эффективности локального применения рекомбинантных цитокинов (препаратов беталейкин и ронколейкин) при проведении ЗСЛ с ОДИ. Методом простой рандомизации было сформировано три, сопоставимых по гендерным и возрастным признакам, группы: две основные – 1) группа «Беталейкин» (ГБ), (n = 35; мужчины – n =11 (31%), женщины – n=24, (69%), средний возраст 41 [35; 50] лет), в которой, помимо хирургического лечения, проводилась локальная иммунотерапия беталейкином; 2) группа «Ронколейкин» (ГР), (n = 35; мужчины - n =10 (29%), женщины – n=25 (71%), средний возраст 42 [34; 48] года), где параллельно с хирургическим лечением осуществлялась локальная иммунокоррекция ронколейкином; 3) группа сравнения (ГС), (n = 35; мужчины – n=10 (29%), женщины – n=25 (71%), средний возраст 43 [37; 49] года), пациентам которой были установлены имплантаты с манипуляцией ЗСЛ с ОДИ по общепринятой методике (Яременко А.И., 2008). В процессе работы была разработана схема местного применения препаратов беталейкин (регистрационное удостоверение № Р N000222/01 от 20.12.2007, производитель ФГУП «ГНИИ Особо чистых биопрепаратов», СПб., Россия) и ронколейкин (регистрационный номер ЛС-001810-270711, «Биотех», СПб., Россия) при проведении ЗСЛ с ОДИ, которые применялись в виде раствора для орошения костного ложа (беталейкин в концентрации 0,5 мкг, разведённого в 1,0 мл стерильного физиологического раствора, готовый раствор ронколейкина в дозе 500 000МЕ) перед установкой имплантата на границе с верхнечелюстной пазухой. В последующие 10-12 суток осуществляли местное воздействия гидрогелевым «Колетекс-Бета» (ТУ 9393-018-58223785-2011, производитель ООО "Колетекс", Москва, Россия) или гелем, содержащий 500 000МЕ ронколейкина [10].

Группу контроля (ГК) составили 10 клинически здоровых жителей г. Челябинска сопоставимых с обследуемыми пациентами по полу и возрасту (мужчин – $n = 2$ (20%); женщин – $n = 8$ (80%); средний возраст 44 [40; 47] лет), давших добровольное согласие на забор биологического материала.

Стоматологический осмотр пациентов проводили по общепринятым методикам (пальпация, перкуссия, зондирование), оценивали рельеф и степень атрофии альвеолярной части в области отсутствующих зубов, расстояние от гребня альвеолярного отростка верхней челюсти до окклюзионной плоскости, состояние сохранившихся зубов, в частности, зубов-антагонистов. Перед оперативным вмешательством у всех пациентов определяли индекс гигиены (индекс Quigley-Hein) и интенсивность поражения зубов кариесом (индекс КПУ (зубов)) (Киселёва И. В., 2014). Рентгенологическое обследование основывалось на данных прицельной визиографии («Xpert DC»), ортопантограммы (Sirona Dental Systems GmbH «ORTHOPHOS XG Plus»), конусно-лучевой компьютерной томографии (Sirona the Dental Company «ORTHOPHOS XG 3D / Ceph»).

Для оценки течения послеоперационного периода у пациентов при ЗСЛ с ОДИ изучали следующие клинические показатели: сроки исчезновения отеков; купирование болевого синдрома; процесс эпителизации раневой поверхности; наличие признаков затрудненного носового дыхания на стороне оперативного вмешательства). Вышеуказанные показатели приравнивались к 3-х бальной сенсорно-аналоговой шкале (0 – отсутствие, 1 – умеренное проявление; 2 – выраженное проявление; 3 – значительное проявление). Суммируя баллы по каждому клиническому признаку, вычисляли интегральный показатель - общий клинический балл (Герасименко М. Ю., 2014). Динамику интеграции имплантата оценивали после его инсталляции и через четыре месяца при фиксации винта-формирователя: 1) по степени стабильности имплантата в кости (периотестометрия, данные выражались в условных единицах, разработка фирмы Siemens) (Омер К., Bran S., 2013; Olive J., 1990); 2) по результатам динамики оценки состояния костных структур вокруг апикальной части имплантата на границе с ВЧС (денситометрия в оптических единицах по оттенкам «серого» (Sirona the Dental Company «ORTHOPHOS XG 3D / Ceph Германия)) (Чибисова М. А., 2008; Сорокин А.П., 2013; Inchingolo F., 2012). Цитологическое исследование носового секрета с подсчетом относительного содержания (%) нейтрофилов, лимфоцитов, макрофагов и эозинофилов на 3-и, 6-е, 12-е и 24-е сутки (Катинас Е.Б., 2003). Также изучали саливаторный уровень провоспалительных (IL-1 β , IL-1-RA; IL-8, IL-2, INF- γ , INF- α) и противовоспалительного (IL-10) цитокинов на 6-е, 12-е и 24 -е сутки (Латюшина Л.С., 2009; Байриков А.И., 2016).

Полученные результаты исследований были подвергнуты статистической обработке общепринятыми методами вариационной статистики, представлены, как медиана и 25; 75 процентиля ($M [Q1; Q2]$), n – количество наблюдений в выборке) в соответствии с современными требованиями доказательной медицины (Реброва О.Ю., 2002). Статистическую значимость различий выявляли при помощи непараметрических критериев Уилкоксона (в случае связанных выборок), Манна-Уитни (в случае межгрупповых выборок). Различия считали значимыми только при $p \leq 0,05$ (Гланц С., 1998). Исходную сопоставимость сформированных групп по качественным показателям оценивали с помощью критерия χ^2 . Математическая обработка данных проводилась на персональном компьютере в среде Windows 10 с использованием программы Microsoft Office Excel 2016, статистического пакета прикладных программ «STATISTICA 10.0».

Результаты исследования и их обсуждение

Первой задачей исследования был анализ частоты применения и числа осложнений ЗСЛ с ОДИ, для этого были проанализированы 804 медицинские карты стоматологических больных (форма №043/у), получивших лечение на клинической базе кафедры Хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (ЗАО МЦ ЧТПЗ отделение стоматологии ЛДП) за период с 2010 по 2012 г.г. В рамках ретроспективного анализа изучали: количество пациентов, получивших имплантологическое лечение за изучаемый трехлетний период; их гендерное и возрастное распределение, социальный статус; варианты дефектов зубных рядов по частоте встречаемости; количество установленных имплантатов с манипуляцией закрытый синус-лифтинг; детализацию осложнений, приведших к несостоятельности дентальных имплантатов [1].

Результаты ретроспективного исследования позволили заключить следующее:

1. В среднем 4,9% пациентов, из числа обратившихся за лечением в стоматологическую клинику, проводилось имплантологическое лечение (установка дентальных имплантатов с последующей ортопедической реабилитацией). Выявлена тенденция ежегодного увеличения абсолютного числа пациентов, нуждающихся в лечении с применением дентальных имплантатов.
2. Среди обратившихся за стоматологической помощью большую часть составили женщины - 58%, в распределении по возрасту было преобладание пациентов старшей возрастной группы 40-49 лет - 42,2%.
3. Изучение социального статуса показало, что из общего числа обратившихся 44% составили работники коммерческих организаций, 32% – сотрудники бюджетных предприятий, 18,9% – безработные и 5,2% – учащиеся.

4. По частоте встречаемости вариантов дефектов зубных рядов больший процент приходился на «включенные» дефекты - 63%, особенно на верхней челюсти - 33,3% от общего числа. Наиболее часто пациенты обращаются за восстановлением отсутствующих зубов в области жевательной группы нижней челюсти (36%), а затем премоляров (25,9%) и резцов (14,6%) верхней челюсти.

5. За анализируемый трёхлетний период 515 (41,7%) от общего числа установленных 1234 имплантатов, были использованы для замещения зубов на верхней челюсти. Из них 144 (27,4% от установленных на ВЧ) установлено методикой ЗСЛ с ОДИ, что свидетельствует о востребованности проведения данного метода лечения.

6. Общая частота осложнений дентальной имплантации составила 4,7%. Неудовлетворительный исход при изучаемом способе имплантологического лечения 1,6% от общего числа установленных имплантатов и 3,8% от установленных на верхней челюсти, что составляет общепринятый уровень (Нечаева Н.К., 2011; Михальченко Д. В., Ушаков Р. В., 2015).

7. Анализ неблагоприятных исходов имплантологического лечения позволил выявить, что в раннем послеоперационном периоде у пациентов были зарегистрированы воспалительные осложнения: у 13 (1,6%) пациентов периимплантационный мукозит перешедший в периимплантит в области 20 установленных имплантатов; у 5 (0,6%) человек одонтогенный верхнечелюстной синусит; острый одонтогенный периостит у 2 (0,2%) пролеченных.

Следующей задачей исследования было изучение стоматологического статуса пациентов с показаниями к проведению ЗСЛ с ОДИ и оценка клинических показателей раннего послеоперационного периода в зависимости от особенностей оперативного вмешательства (наличие или отсутствие перфорации СОВЧС), которое проводили по общепринятой технике.

Таблица 1 - Стоматологический статус пациентов с показаниями к проведению закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией

Группы пациентов	К	П	У	КПУ(з)	индекс Quiqley-Hein
1-я группа пациентов без перфорации СО ВЧС (n=26)	0*	10 [7; 12] *	6 [3; 9] *	16 [12; 20] *	0,8 [0,6; 1,0] *
2-я группа пациентов с перфорацией СО ВЧС (n=9)	0 [0 ;1] *	11[8; 12] *	5 [4; 6] *	14[14; 17] *	0,7 [0,6; 0,9] *
Всего (n=35)	0*	10 [7;12] *	6 [3; 8] *	15 [12; 20] *	0,8 [0,6; 1,0] *
группа контроля (n=10)	2 [1; 3]	5,5 [3; 8]	1 [1; 3]	9 [8; 13]	1,2 [1,0; 1,5]
Примечание: $p \leq 0,005$ *-статистическая значимость различий с группой контроля.					

Стоматологический статус обследованных пациентов характеризовался увеличением индекса КПУ(з) по сравнению с показателями контроля, с преобладанием удаленных и запломбированных зубов, что подтверждает необходимость их восстановления в том числе и методом дентальной имплантации. У всех обследуемых перед проведением операции по дентальной имплантации уровень гигиены полости рта определялся как «удовлетворительный» (таблица 1).

Анализ динамики клинических показателей раннего послеоперационного периода, оцениваемый по 3-х бальной сенсорно-аналоговой шкале, выявил умеренный отек мягких тканей на стороне проведенного вмешательства на 3-и сутки, который сохранялся до 6-х суток у пациентов с перфорацией СОВЧС. Характерный признак воспалительного процесса ВЧС - затруднение носового дыхания (Робустова Т.Г., 2010), регистрировался на 3-и сутки в 1-й группе у 4 (11,5%) человек, во 2-й группе у 6 (66,6%) пациентов и сохранялся до 12-х суток у одного пациента этой группы. На 24-е сутки было выявлено наличие свищевого хода в области альвеолярного отростка верхней челюсти (ВЧ), в зоне оперативного вмешательства, что является клинико-морфологическим признаком первично-хронического очагового остеомиелита ВЧ (Параскевич В.Л., 2006; Кулаков А.А., 2010), в современном аспекте данное осложнение, распространяющееся на костную ткань, принято трактовать, как периимплантит (Михальченко Д. В., Ушаков Р. В., 2015). В эти же сроки у 3-х пациентов (12%) 1-й и у 3-х пациентов (33%) – 2-й группы было отмечено отторжение имплантатов [6].

Изучение показателей, характеризующих остеоинтеграцию имплантатов, позволило выявить более выраженную статистическую значимость ее степени у пациентов без перфорации СОВЧС (по данным периостометрии и оптической денситометрии в периимплантной зоне) [6].

Анализ ринопцитограмм, релевантно отражающих процессы в ВЧС, позволил выявить в течении первой недели после операции признаки клиники воспалительного процесса (нейтрофилез). В обеих группах пациентов регенераторный тип цитограмм регистрировался только на 12-е сутки обследования - снижение относительного количества нейтрофильных фагоцитов на фоне значительного увеличения процентного числа макрофагов в 1,3 раза и лимфоцитов в 1,4 раза относительно контроля [3].

Для выявления особенностей изучаемых факторов врожденного иммунитета у пациентов при проведении ЗСЛ с ОДИ изучали уровень цитокинов слюны, характеризующий состояние локальной иммунологической реактивности. При сопоставлении показателей уровня провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-1-RA и IL-8, выявлены статистически значимые отличия от контрольной группы, выразившееся в

повышении их концентрации на 6-е сутки: IL-1 β - в 8,7 раза; IL-1R - в 3,4 раза; IL-8 - в 4,2 раза, что, вероятно, отражает ответную реакцию на повреждение тканей в периимплантной зоне. На 12-е сутки исследования наблюдалось их умеренное снижение, однако, к 24-му дню выявлено повышение уровней флоготических цитокинов: IL-1 β - в 6,8 раза; IL-1RA - в 4,4 раза; IL-8 - в 3,4 раза в сравнение с контролем. Это может свидетельствовать о сохранении воспалительного процесса в тканях, тенденции его к хронизации, как следствие повторной контаминации. Уровень IL-10 на 6-е сутки в 3,5 раза превышал контрольные значения, что, возможно, связано со снижением выраженности воспалительной реакции за счет подавления избыточного синтеза провоспалительных цитокинов (Березин К.А., Москалёв А.В., 2015). Тем не менее, снижение данного цитокина на 24-е сутки на фоне нарастающей концентрации IL-1 β и IL-8, свидетельствовало о диссонансе в системе про- и противовоспалительных цитокинов. IL-2 регулирует специфические иммунные реакции, усиливает секрецию INF- γ . На 6-е сутки было отмечено увеличение концентрации данных цитокинов слюны в сравнение с контролем: IL-2 - в 2,5раза; INF- γ - в 1,6 раза, которое сохранялось до 24-го дня исследования (IL-2 в 1,6 раза; INF- γ – в 1,5 раза), что, вероятно, связано с длительным влиянием воспалительного фактора [8].

Активность секреторных механизмов системы иммунитета слизистых оболочек отражает уровень sIgA (Виха Г.Б., 2013). Определено достоверное превышение концентрации sIgA в слюне на 6-е (4,4 раз относительно контроля) и 12-е сутки (2,1 раз) у пациентов, которым был проведен ЗСЛ с ОДИ. На 24-е сутки была отмечена тенденция к понижению изучаемого показателя на фоне воспалительного процесса, при котором возможно понижение фагоцитарной активности нейтрофилов и снижение sIgA (Вавилова Т.П., 2012; 2014).

Подводя итог этой части исследования, можно заключить, что при проведении ЗСЛ с ОДИ в случае точечной перфорации СОВЧС создается клиническая ситуация, сопряженная со значительным риском развития воспалительных осложнений, оказывающих негативное влияние на процессы интеграции имплантата и формирование костной ткани в его апикальной части. Но, даже при отсутствии перфорации, возможна контаминация микрофлорой со стороны ВЧС или полости рта с развитием одонтогенного воспалительного процесса, затрудняющего остеоинтеграцию. Анализ сливаторного уровня цитокинов у пациентов при проведении ЗСЛ с ОДИ выявил дисбаланс в их про- и противовоспалительной системе, что, как известно, является признаком формирующейся хронизации воспаления в зоне оперативного вмешательства (Басов А.А., 2014). В свою очередь, длительно протекающий воспалительный процесс способствует еще более выраженным изменениям врожденного и адаптивного иммунитета и создает предпосылки

для развития инфекционно-воспалительных осложнений, таких как периимплантит и одонтогенный верхнечелюстной синусит, что, может привести к потере имплантатов [8].

Далее проводился второй этап работы – рандомизированное исследование, решающее задачи, связанные с разработкой методик локальной иммунокоррекции препаратами рекомбинантных IL-1 β (беталейкин) и IL-2 (ронколейкин) при проведении методики ЗСЛ с ОДИ, сравнительной оценкой их клинической эффективности и влиянием на параметры мукозального иммунитета у пациентов при проведении ЗСЛ с ОДИ.

Изучение клинических показателей у пациентов основных групп в раннем послеоперационном периоде позволило выявить, что иммунопрепараты оказывали схожее действие - способствовали купированию послеоперационного воспаления и усилению процессов заживления. На 3-и сутки послеоперационного периода реактивный отек мягких тканей на стороне оперативного вмешательства оценивался, как незначительный, и выраженность его была меньше в основных группах. К 6-м суткам исследования этот показатель, а также болевой синдром, регистрировались в группах пациентов, пролеченных иммунопрепаратами в единичных случаях. В тоже время у 22,8% обследуемых ГС до 6-х суток определялся отек мягких тканей и сохранялся у 2,8% этих больных до 12-го дня послеоперационного периода, в эти же сроки наблюдения 2,8% пациентов предъявляли жалобы на наличие боли в зоне оперативного вмешательства. Отек СОПР в периимплантной зоне у пациентов, пролеченных ронколейкином, отсутствовал уже к 12-м суткам послеоперационного периода, сохраняясь у 5,7% исследуемых в ГБ и у 51,4% наблюдаемых в ГС. Затруднение носового дыхания, в основных группах выявлено не было, тогда как у 28,5% пациентов ГС он отмечался на 3-и сутки послеоперационного периода и сохранялся до 6-го дня наблюдения у 14% больных. Обращает на себя внимание замедление процессов заживления СОПР в зоне оперативного вмешательства у пациентов ГС. К 6-м суткам послеоперационного периода на фоне сохраняющегося отека местных тканей, болевого синдрома, у 26% пациентов отмечено расхождение краев раны и экссудативная реакция по линии швов. К 24-м суткам у 6-ти больных (17%) сформировались свищи в области установленных имплантатов, что проявилось в виде осложнения периимплантита с повреждением костных структур и отторжении 6-ти (4,1% от числа установленных имплантатов в рамках исследования) имплантатов. Стоит отметить, что в основных группах неблагоприятного исхода имплантологического лечения отмечено не было, хотя при проведении ЗСЛ с ОДИ в этих группах были зарегистрированы перфорации СОВЧС в момент формирования костного ложа под имплантат: в ГБ – у 8 (23%); в ГР– у 9 (26%). Сравнительная клиническая оценка позволила выявить, что наиболее благоприятное действие на течение раннего послеоперационного периода оказала иммунотерапия

ронколейкином, что нашло свое отражение в показателях общего клинического балла, который демонстрирует сокращение периода воспалительных явлений и ускорение эпителизации в зоне имплантации (рисунок 1) [3, 4, 5].

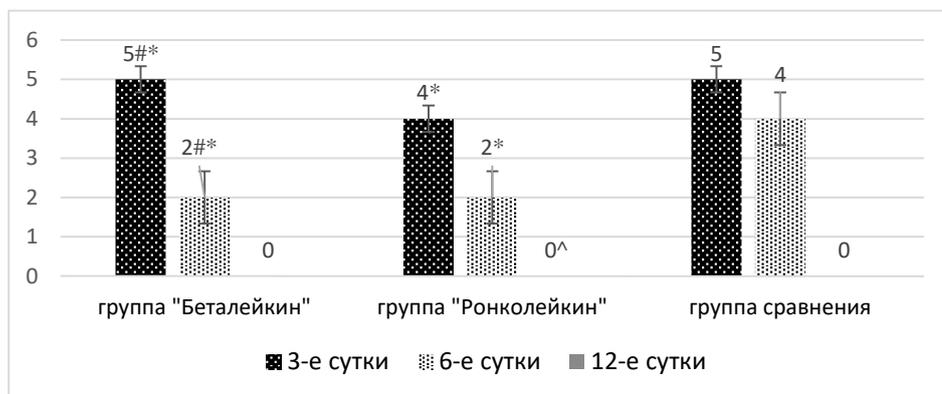


Рисунок 1 - Показатель общего клинического балла в динамике у пациентов после проведения закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией с различными схемами местного лечения.

Примечание: $p \leq 0,05$; * статистическая значимость различий между данными пациентов основных групп; # статистическая значимость различий между данными пациентов группы «Беталейкин» и группы сравнения; ^ статистическая значимость различий между данными пациентов группы «Ронколейкин» и группы сравнения.

Влияние локальной иммунокоррекции на процессы остеоинтеграции дентальных имплантатов оценивали по объективным данным воспроизводимых измерений резонансной частоты степени интеграции имплантатов после их установки и спустя 4 месяца при фиксации формирователя десневой манжеты (Омер К., 2013; Киселёва И. В., 2014; Olive J., 1990; Bran S., 2013). Было выявлено статистически достоверное увеличение уровня стабильности имплантатов у пациентов, получавших локальную иммунотерапию в сравнении с группой больных, пролеченных по общепринятому протоколу (таблица 2).

Таблица 2 - Оценка инструментальных показателей у пациентов после проведения закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией с различными схемами местного лечения, Med

Пациенты / сроки исследования	Показатели перитеста (у.е.)		Показатели оптической денситометрии (у.е.) плотности кости	
	Показатели после установки имплантата	Показатели после установки формирователя	Показатели после установки имплантата	Показатели после установки формирователя
1) группа «Беталейкин» (n= 35)	-6 [-5; -7]	-7 [-7; -8] $p_{1-3}=0,00$	947 [828;1028]	1503,5 [1416;1589] $p_{1-2}=0,00$ $p_{1-3}=0,005$
2) группа «Ронколейкин» (n=35)	-6 [-5; -7]	-7 [-7; -8] $p_{2-3}=0,00$	909 [789;1028]	1658 [1471;1802] $p_{2-3}=0,00$
3) группа сравнения (n= 35)	-6 [-5; -6],	-6 [-4; -7]	934,5 [828;1032]	1414 [1254;1462]

Примечание: $p \leq 0,005$ - статистическая значимость различий между данными пациентов групп.

Для оценки влияния локального действия препаратов беталейкин и ронколейкин на процесс формирования костной ткани в изолированном пространстве, созданного за счет приподнимания слизистой оболочки синуса апикальной частью имплантата, проводился анализ данных КЛКТ - оптическая денситометрия по оттенкам «серого» (Чибисова М. А., 2008; Сорокин А.П., 2013; Киселёва И. В., 2014; Inchingolo F., 2012). Анализ полученных результатов позволил выявить статистически более значимое образование костной ткани, локально получавших иммуномодуляторы к четвертому месяцу наблюдения, без достоверных различий в показателях, обследуемых из основных групп (таблица 2). Стоит отметить, что в процессе оперативного вмешательства не применяли костно-замещающие материалы [7].

Результаты цитологического исследования назального секрета на фоне различного местного лечения выявили отличия в действии иммунопрепаратов на клеточный состав у пациентов при проведении ЗСЛ с ОДИ (таблица 3). Исходное изучение риноцитограмм выявило преобладание нейтрофильных гранулоцитов - нейтрофильный тип цитограммы, что свидетельствовало о воспалительных процессах, связанных с оперативным вмешательством (Латюшина Л.С., 2009). При лечении беталейкином, начиная с 6-х суток послеоперационного периода, определялась выраженная макрофагальная реакция на фоне умеренного увеличения процента лимфоцитарных клеток. К 12-му дню наблюдения относительное число нейтрофилов и макрофагов нормализовалось, а количество лимфоцитов снижалось, но сохранялось выше контрольных значений. У пациентов, получавших терапию ронколейкином, на 3-и сутки была выявлена иная цитологическая динамика – яркая статистически значимая с группой сравнения, лимфоцитарная реакция, нарастающая вплоть до 6-х суток послеоперационного периода параллельно с увеличением числа макрофагов и снижением нейтрофилов, к 12-му дню исследования отмечалась нормализация числа всех изучаемых клеток [3, 4, 5].

Изучение влияния локальной иммунокоррекции препаратами беталейкин и ронколейкин на сливаторный уровень цитокинов у пациентов при ЗСЛ с ОДИ определило повышение концентрации IL-1 β , его ингибитора IL-1Ra и хемокина IL-8 к 6-м суткам у обследуемых, из них наибольшие значения в группе получавших терапию беталейкином. На 12-е сутки наблюдения наметилась тенденция к снижению содержания IL-1 β , IL-1Ra и IL-8 в слюне во всех группах пациентов и нормализация к 24-му дню исследования у пациентов основных групп, в то время, как у пациентов, пролеченных без иммуномодуляторов, значения этих цитокинов сохранялись выше контрольных. Также на 6-й день послеоперационного периода было зарегистрировано повышение концентрации

IL-2, IFN- γ , и IFN- α в слюне у пациентов всех групп. Постепенно, к 24-м суткам, концентрация данных цитокинов сравнялась со значениями здоровых лиц, исключение составили показания в ГС, в которой к концу наблюдения отмечалось новое повышение уровня IL-2 - в 1,6 раз, IFN- γ - в 1,5 раз, а IFN- α сохранял высокую концентрацию на протяжении всего послеоперационного периода (таблица 4).

В противовес провоспалительным цитокинам, анализ динамики противовоспалительного IL-10, синтезируемого Т-хелперами 2-го типа (Th2), показал увеличение его концентрации к 6-м суткам во всех группах: ГБ - в 2,2 раза; ГР - в 7,1 раза; ГС - в 3,5 раза. На 12-е сутки исследования замечено постепенное снижение значений этого цитокина и нормализация до контрольных значений к 24-му дню послеоперационного периода у всех пациентов, включённых в исследование, на фоне высокого уровня флогенных цитокинов ГС [7, 9].

Таблица 3 Динамика относительного содержания клеток у пациентов при проведении закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией с различными схемами местного лечения, Med

Наименование	Срок исследования (сутки)	1) группа «Беталейкин» (n= 35)	2) группа «Ронколейкин» (n= 35)	3) группа сравнения (n= 35)	4) группа контроля (n=10)
нейтрофилы	д/о	75 [70; 78]	75 [73; 80]	75 [70; 80]	75 [75;83]
	3-и	85 [80; 90] $p_{1-3}=0,0008$ $p_{1-4}=0,01$	80 [75; 85]	85 [80; 86] $p_{3-4}=0,008$	
	6-е	70 [65; 75] $p_{1-3}=0,00$ $p_{1-4}=0,001$	70 [65; 75] $p_{2-3}=0,00$ $p_{2-4}=0,004$	85 [80; 90]	
	12-е	80 [70; 80]	80 [75; 80] $p_{2-3}=0,04$	75 [70; 80] $p_{3-4}=0,0008$	
макрофаги	д/о	10 [10; 14]	10 [10; 12]	10 [10; 15]	10 [10; 10]
	3-и	10 [10; 15] $p_{1-2}=0,0001$	8 [5; 10] $p_{2-4}=0,02$	8 [7; 10]	
	6-е	20 [15; 20] $p_{1-3}=0,00$ $p_{1-2}=0,00$ $p_{1-4}=0,00$	10 [10; 15] $p_{2-3}=0,001$	7 [7;10]	
	12-е	10 [10; 15] $p_{1-3}=0,00003$	10 [10; 15] $p_{2-3}=0,001$	15 [10; 15] $p_{3-4}=0,001$	
лимфоциты	д/о	5 [5; 6]	5 [5; 7]	5 [5; 7]	5 [4; 5]
	3-и	5 [3; 5] $p_{1-2}=0,00$	10 [7; 10] $p_{2-3}=0,00$ $p_{2-4}=0,00$	4 [3; 5]	
	6-е	10 [7; 10] $p_{1-3}=0,00$ $p_{1-2}=0,00$ $p_{1-4}=0,00$	15 [15; 20] $p_{2-3}=0,00$ $p_{2-4}=0,00$	3 [0; 5]	
	12-е	5 [5; 7] $p_{1-3}=0,0001$ $p_{1-4}=0,03$	5 [5; 7] $p_{2-3}=0,0001$ $p_{2-4}=0,03$	7 [7; 10] $p_{3-4}=0,00$	

Примечание: $p \leq 0,005$ - статистическая значимость различий между данными пациентов

Таблица 4 - Динамика цитокинов в смешанной слюне у пациентов при проведении закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией с различными схемами местного лечения, (пг/мл), Med

Наименование	Срок исследования	1) группа «Беталейкин» (n= 35)	2) группа «Ронколейкин» (n= 35)	3) группа сравнения (n= 35)	4) группа контроля (n=10)
IL-1 β	д/опер	37,7 [14,1; 60,3]	38,9 [11,4; 46,9]	44,3 [26,1; 59,1]	32,3 [15,3; 58,9]
	6-е сутки	612,5 [571,2; 636,2] p ₁₋₂ =0,00 p ₁₋₃ =0,00 p ₁₋₄ =0,00	364,1 [264,5; 480,3] p ₂₋₄ =0,00	279,1 [266,5; 312,5] p ₃₋₄ =0,00	
	12-е сутки	281,1 [208,2; 501,9] p ₁₋₂ =0,00 p ₁₋₃ =0,00 p ₁₋₄ =0,00	201,5 [171,4; 276,7] p ₂₋₃ =0,000 p ₂₋₄ =0,00	167,0 [144,5; 200,7] p ₃₋₄ =0,00	
	24-е сутки	74,8 [36,1; 85,4] p ₁₋₃ =0,00 p ₁₋₄ =0,02 p ₂₋₃ =0,00	41,9 [14,0; 109,5]	220,6 [117,9; 255,5] p ₃₋₄ =0,002	
IL-1-RA	д/опер	533 [286; 1128]	430[250;1144]	669 [160; 958]	579 [430; 1025]
	6-е сутки	3563 [2601; 3834] p ₁₋₂ =0,00 p ₁₋₃ =0,00 p ₁₋₄ =0,00	1823 [11498; 2948] p ₂₋₄ =0,00	2016 [1486; 2879] p ₃₋₄ =0,0004	
	12-е сутки	1692 [1283; 2195] p ₁₋₄ =0,00	1632 [1314; 2850] p ₂₋₄ =0,00	2015 [1169; 3021] p ₃₋₄ =0,0002	
	24-е сутки	881 [425; 1202] p ₁₋₃ =0,00	535 [286; 1162] p ₂₋₃ =0,00	2601 [1216; 3605] p ₃₋₄ =0,0002	
IL-8	д/опер	292,5 [226,2; 383,7]	322,7 [265,2; 347,8]	298,1 [226,2; 365,7]	304,2 [261,3;423,1]
	6-е сутки	1532,2 [1160,5; 2320,7] p ₁₋₂ =0,02 p ₁₋₄ =0,00	1145,1 [768,9; 1765,2] p ₂₋₄ =0,00	1301,5 [963,2; 1335,1] p ₃₋₄ =0,00	
	12-е сутки	799,7 [624,0; 839,8] p ₁₋₂ =0,02 p ₁₋₃ =0,02 p ₁₋₄ =0,00	627,0 [441,1; 950,8] p ₂₋₄ =0,00	527,1 [448,2; 1012,5] p ₃₋₄ =0,0002	
	24-е сутки	441,1 [387,3 476,9] p ₁₋₂ =0,00 p ₁₋₃ =0,00 p ₁₋₄ =0,01	308,1 [195,0; 398,0] p ₂₋₃ =0,00	1044,6 [661,0; 1518,8] p ₃₋₄ =0,0001	
IL-10	д/опер	24,1 [17,0; 32,2]	30,5 [20,5; 37,3]	21,7 [14,7; 31,6]	24,1 [13,5;34,5]
	6-е сутки	53,7 [50,9; 72,7] p ₁₋₃ =0,00 p ₁₋₄ =0,00	171,8[58,8; 440,2] p ₂₋₄ =0,00	86,1[58,8; 130,2] p ₃₋₄ =0,00	
	12-е сутки	44,1 [36,7; 52,0] p ₁₋₃ =0,01 p ₁₋₄ =0,0002	42,4 [39,6; 53,2] p ₂₋₄ =0,00	36,1[31,1; 46,9] p ₃₋₄ =0,02	
	24-е сутки	33,3 [31,1; 42,4] p ₁₋₄ =0,04	32,2 [12,3; 35,6]	30,5[19,4; 35,6]	
IL-2	д/опер	10,4 [8,5; 13,5]	12,3[9,8; 17,5]	11,0[10,4; 12,4]	10,2 [9,7; 12,1]
	6-е сутки	42,6[24,0; 82,2,2] p ₁₋₃ =0,02 p ₁₋₄ =0,001	299,0 [105,4; 473,1] p ₂₋₃ =0,0 p ₂₋₄ =0,00	25,0 [19,8; 31,5] p ₃₋₄ =0,00	
	12-е сутки	20,0 [13,8;22,0] p ₁₋₄ =0,002	22,3[18,6; 34,3] p ₂₋₃ =0,00 p ₂₋₄ =0,00	13,7 [11,3; 19,2] p ₃₋₄ =0,03	
	24-е сутки	12,3 [11,6; 16,0] p ₁₋₃ =0,00	13,0 [9,7; 17,5] p ₂₋₃ =0,00	16,4 [14,4; 21,8] p ₃₋₄ =0,0008	
IFN- γ	д/опер	21,9 [17,4; 22,4]	21,9 [15,1; 23,5]	16,5 [15,1; 22,4]	19,6 [14,6;25,2]
	6-е сутки	387 [34,2; 48,3] p ₁₋₂ =0,00 p ₁₋₄ =0,00	103,1[33,1; 324,2] p ₂₋₃ =0,00 p ₂₋₄ =0,00	32,2 [30,3; 38,7] p ₃₋₄ =0,00	
	12-е сутки	26,4 [21,3; 28,0] p ₁₋₂ =0,00 p ₁₋₄ =0,003	32,0 [26,9; 73,6] p ₂₋₃ =0,003 p ₂₋₄ =0,00	26,9 [21,3; 33,7] p ₃₋₄ =0,01	
	24-е сутки	19,6 [7,8; 21,3]	19,6 [17,4; 20,2] p ₂₋₃ =0,00	30,2 [23,0; 32,0] p ₃₋₄ =0,01	

Примечание: попарное сравнение групп проводилось с помощью критерия Манна-Уитни при условии обнаружения статистически значимых различий внутри 3-х групп при использовании критерия Крускал-Уоллиса., p – статистическая значимость различий между группами пациентов

Анализ концентрации sIgA слюны показал статистически значимое повышение его количества на 6-е сутки во всех группах: ГС - в 4,4 раза, ГБ - в 2,9 раза, ГР - в 2,8 раза и постепенное понижение к 24-му дню наблюдения. Стоит отметить, что к этому периоду исследования в основных группах полученные значения sIgA статистически значимо выше относительно ГС.

Таким образом, полученные клинические, лабораторные и цито-иммунологические данные свидетельствовали о положительном влиянии локального применения рекомбинантных цитокинов на течение раннего послеоперационного периода и исхода хирургического этапа имплантации в комплексной реабилитации стоматологических пациентов при проведении ЗСЛ с ОДИ. Препарат беталейкин способствовал повышению секреции IL-1 β , который, в свою очередь, увеличил продукцию IL-1R, играющего важную роль в ограничении дальнейшего повреждения пораженных тканей, и IL-8, обладающего стимулирующим действием на ангиогенез. Известно, что IL-1 β стимулирует функцию нейтрофилов и стимулирует пролиферацию лейкоцитов, запуская каскад цитокиновых реакций (Кетлинский С. А., 2008; Варюшина Е. А., 2012; Москалёв А.В., 2015; Grellner W., 2002). Увеличение концентрации флоготенных цитокинов в раннем послеоперационном периоде, по всей видимости, способствовало процессам регенерации поврежденных тканей и приводило к положительному результату лечения [9].

Иначе действовал ронколейкин, который в первую очередь приводил к увеличению концентрации IL-2, который способен активировать макрофаги и стимулировать их бактерицидную активность. Он является ведущим фактором роста Т-лимфоцитов, в свою очередь усиливающих секрецию IFN- γ . Известно, что INF- γ служит стимулятором макрофагов, активирующих эффекторные клетки местного очага. Также макрофаги, помимо участия в процессах элиминации патогена, играют важную роль в регенерации поврежденных тканей (Александрова Ю.Н., Лабис В.В., 2007; Кравченко Е.В., 2012; Мальшев М.Е., 2016). Схема применения иммуномодуляторов предполагала их введение на границе с ВЧС, в котором микробный пейзаж представлен 22 видами микроорганизмов, а Т-лимфоциты - наиболее чувствительные клетки острого воспаления бактериальной природы (Рабсон А., 2006; Исмагилов Ш.М., 2010).

Заключение

Проведенное исследование позволило, во-первых, получить новые данные об особенностях течения и исхода раннего послеоперационного периода при проведении ЗСЛ с ОДИ по общепринятой методике; во-вторых, определить показания для проведения локальной иммунокоррекции рекомбинантными цитокинами и оценить её эффективность при проведении ЗСЛ с ОДИ. Установленное влияние препаратов беталейкин и ронколейкин

на клинико-иммунологические показатели раннего послеоперационного периода и исхода хирургического этапа имплантации расширяет представление об их плеiotропных свойствах и может быть перспективным для дальнейшего изучения эффектов иммунокоррекции при комплексной имплантологической реабилитации стоматологических пациентов и связанных с ним оперативных методик. Подводя итоги проведенному исследованию, можно заключить, что локальное применение рекомбинантных цитокинов IL-1 β и IL-2 является обоснованной и высокоэффективной терапией при проведении ЗСЛ с ОДИ.

Выводы

1. Результаты ретроспективного анализа частоты применения и числа осложнений закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией показывают, что частота проведения данной методики составляет 27,4%, число осложнений достигает в среднем 1,6% от общего количества установленных имплантатов и 3,8% от установленных на верхней челюсти.
2. Стоматологический статус пациентов с показаниями к проведению закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией характеризуется преобладанием в индексе КПУ(з) запломбированных и удаленных зубов, удовлетворительным уровнем гигиены полости рта. По результатам проспективного исследования количество воспалительных осложнений после проведения, закрытого синус-лифтинга достигает 4,1% и не зависит от особенностей оперативного вмешательства.
3. Послеоперационный период пациентов при проведении закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией характеризуется длительным сохранением нейтрофильной реакции в назальном секрете и повышением уровня провоспалительных цитокинов смешанной слюны в течении 24-х суток (IL-1 β в 6,8 раз, IL-1Ra в 4,4 раз, IL-8 в 3,4 раз, IL-2 в 1,6 раз) на фоне нормализации содержания противовоспалительного IL-10.
4. Сравнительная оценка локальной иммунокоррекции рекомбинантными цитокинами IL-1 β и IL-2 при проведении закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией выявила схожий клинический результат – повышение эффективности хирургического этапа имплантации в комплексной реабилитации стоматологических пациентов путем снижения числа воспалительных послеоперационных осложнений в 4 раза.
5. Локальная иммунокоррекция рекомбинантными цитокинами IL-1 β и IL-2 у пациентов при проведении закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией оказывает различное влияние на клеточный состав носового секрета: беталейкин стимулирует нейтрофилез, а затем рост числа макрофагов; ронколейкин активирует,

главным образом, лимфоцитарные реакции. Под действием иммунопрепаратов к 24-м суткам наблюдения, нормализуются уровни про- и противовоспалительных цитокинов смешанной слюны.

Практические рекомендации

Рекомендуем проводить локальную иммунотерапию беталейкином и ронколейкином пациентам при выполнении оперативного вмешательства закрытый синус-лифтинг с одномоментной дентальной имплантацией (по двухэтапному протоколу) при отсутствии противопоказаний к применению данных лекарственных средств.

1. Иммунотерапию беталейкином рекомендуем проводить по следующей схеме: раствор препарата готовить перед операцией путем разведения содержимого 1 ампулы (лиофилизат в концентрации 0,5 мкг) в 1,0 мл стерильного 0,9% хлорида натрия. После этапа «надламывания» дна костной стенки верхнечелюстного синуса остеотомом стерильным шприцем с затупленной иглой провести орошение костного ложа вблизи контакта со слизистой оболочкой верхнечелюстной пазухи и сразу инсталлировать имплантат. Во время проведения процедуры пациент находится в горизонтальном положении. В последующие 10-12 суток осуществлять местное воздействия на слизистую оболочку полости рта в проекции установленного имплантата гидрогелевым «Колетекс-Бета, экспозиция 15-20 минут, два раза в сутки.

2. Иммунотерапию ронколейкином проводить по следующей схеме: непосредственно перед применением готовой жидкой формой препарата с содержанием основного вещества ронколейкина 500 000МЕ провести орошение костного ложа вблизи контакта со слизистой оболочкой верхнечелюстной пазухи, затем установить имплантат. В последующие 10-12 суток на область слизистой оболочки альвеолярного отростка в имплантируемой области два раза в сутки накладывать гель (интерлейкина-2 человека рекомбинантного 500 000МЕ, димексида - 0,20 мл, NaКМЦ (натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы) - 0,50 г, воды очищенной, достаточное количество для получения 10 г геля). Экспозиция 15-20 минут.

Список работ, опубликованных по теме диссертации.

1. Пиотрович, А.В. Анализ частоты и структуры осложнений при проведении денальной имплантации с одномоментным синус-лифтингом / А.В. Пиотрович, Л.С. Латюшина // Актуальные вопросы хирургии: сб. науч.-практ. работ / под ред. В.Н. Бордуновского. – Челябинск: Пирс, 2014. – Вып. 10. – С. 186-188.

2. Латюшина, Л.С. Влияние локального применения рекомбинантных цитокинов на течение и исход денальной имплантации с закрытым синус-лифтингом / Л.С. Латюшина, А.В. Пиотрович, И.И. Долгушин // Проблемы стоматологии. – 2016. – Т.12, №2. – С. 102-110.

3. Пиотрович, А.В. Анализ структуры и частоты осложнений закрытого синус-лифтинга с одномоментной денальной имплантацией (обзор литературы) [электронный ресурс] / А.В. Пиотрович, Л.С. Латюшина // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 1. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24062>.

4. Пиотрович, А.В. Клинико-лабораторная оценка эффективности локальной иммунокоррекции беталейкином при проведении денальной имплантации с закрытым «синус-лифтингом» [электронный ресурс] / А.В. Пиотрович, Л.С. Латюшина, И.И. Долгушин, А.П. Финадеев, Ю.В. Павлиенко // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – №3. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24710>.

5. Латюшина, Л.С. Локальное применение и влияние на клинико-лабораторные показатели рекомбинантного ИЛ-2 при «закрытом» синус-лифтинге и одномоментной денальной имплантации / Л.С. Латюшина, А.В. Пиотрович, И.И. Долгушин // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т.18, №4. – С. 32-39.

6. Пиотрович, А.В. Особенности течения послеоперационного периода при «закрытом» синус-лифтинге с одномоментной денальной имплантацией / А.В. Пиотрович, Л.С. Латюшина // Информационные технологии в медицине и фармакологии: сб. науч. тр. по итогам международной науч.-практ. конф. – Ростов-на-Дону, 2016. – Вып. III. – С. 133-141.

7. Пиотрович, А.В. Влияние локальной иммунокоррекции на исход «закрытого» синус-лифтинга с денальной имплантацией / А.В. Пиотрович, Л.С. Латюшина, А.П. Финадеев // Материалы республиканской конференции стоматологов «Актуальные вопросы стоматологии». – Уфа, 2016. – С. 302-304.

8. Пиотрович, А.В. Изменение саливаторного профиля цитокинов у пациентов с проведенным «закрытым» синус-лифтингом с одномоментной денальной имплантацией /

А.В. Пиотрович // Материалы республиканской конференции стоматологов «Актуальные вопросы стоматологии». – Уфа, 2016. – С. 306-307.

9. Долгушин, И.И. Влияние локальной иммунокоррекции на цитокиновый профиль слюны при «закрытом» синус-лифтинге с одномоментной дентальной имплантацией / И.И. Долгушин, Л.С. Латюшина, А.В. Пиотрович, К.В. Никушкина // Цитокины и воспаление. – 2016. – Т. 15, №2. – С. 198-203.

10. Патент № 2600867 Российская Федерация, МПК А61 L 15/28 Способ локальной иммунокоррекции при проведении дентальной имплантации с одномоментным синус-лифтингом / Пиотрович А.В., Долгушин И.И., Латюшина Л.С; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО «Южно – Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. - № 2015137337/15 (057107); заявл. 01.09.2015; опубл. 27.10.2016, Бюл. №30 – 8с.

Список сокращений и условные обозначения.

ВЧС	Верхнечелюстной синус	СОПР	слизистая оболочка полости рта
ВЧ	Верхняя челюсть	IL-1 β	интерлейкин 1 β
ЗСЛ	закрытый синус-лифтинг	IL-1-RA	рецепторный антагонист интерлейкина- 1
КЛКТ	Конусно-лучевая компьютерная томограмма	IL-8	интерлейкин 8
КПУ(з)	кариозные, пломбированные и удаленные зубы	IL-2	интерлейкин 2
МШ	мембрана Шнайдера	IL-10	интерлейкин 10
НПВС	Нестероидные противовоспалительные средства	INF- γ	интерферон γ
ОДИ	одномоментная дентальная имплантация	INF- α	интерферон α
ОПТГ	ортопантомограмма	sIgA	секреторный иммуноглобулин класса А
СОВЧС	слизистая оболочка верхнечелюстного синуса		

Пиотрович Альбина Викторовна

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЛОКАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ
РЕКОМБИНАНТНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ СИНУС-ЛИФТИНГЕ
С ОДНОМОМЕНТНОЙ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИЕЙ**

14.01.14 – Стоматология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по разрешению диссертационного совета
Д 208.102.03 ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России
от 29.06.2017 г.

Подписано к печати 21.06.2017 Формат бумаги 60x84 1/16.
Печать оперативная. Гарнитура Times New Roman
Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100 экз.
Отпечатано в типографии