

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Пиотрович Альбина Викторовна

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

14.01.14 - Стоматология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук

Научные руководители:  
доктор медицинских наук, доцент,  
Латюшина Лариса Сергеевна

Академик РАН,  
Заслуженный деятель науки РФ,  
доктор медицинских наук, профессор.  
Долгушин Илья Ильич

Челябинск- 2017

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Введение</b> .....	5
<b>Глава 1. Обзор литературы</b> .....	15
1.1. Особенности проведения денальной имплантации в дистальных отделах верхней челюсти, показания к проведению закрытого синус-лифтинга.....	15
1.2. Анализ возможных осложнений закрытого синус-лифтинга с одномоментной денальной имплантацией и методы их профилактики.....	21
1.3. Нарушения локальной иммунной реакции при стоматологической патологии и современные способы их коррекции.....	31
<b>Глава 2. Материалы и методы исследования</b> .....	40
2.1. Характеристика обследованных пациентов.....	40
2.2. Клинические методы обследования .....	44
2.3. Рентгенологические и инструментальные методы обследования .....	46
2.4. Лабораторные методы.....	53
2.4.1. Цитологическое исследование носового секрета...	53
2.4.2. Иммунологические исследования смешанной слюны	54
2.5. Хирургическое и медикаментозное лечение пациентов, включенных в исследование.....	55
2.5.1. Способы локального применения рекомбинантных цитокинов.....	59
2.6. Статистическая обработка данных.....	60
<b>Глава 3. Особенности клинко-иммунологического течения послеоперационного периода при закрытом синус-</b>	

<b>лифтинге с одномоментной дентальной имплантацией.....</b>	<b>62</b>
3.1. Анализ частоты применения и числа осложнений методики, закрытый синус-лифтинг с одномоментной дентальной имплантацией.....	62
3.2. Особенности стоматологического статуса пациентов с показаниями к проведению закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией.....	68
3.3. Особенности течения послеоперационного периода у пациентов при закрытом синус-лифтинге с одномоментной дентальной имплантацией.....	69
3.4. Оценка инструментальных показателей при закрытом синус-лифтинге с одномоментной дентальной имплантацией.....	71
3.5. Цитологические показатели носового секрета в послеоперационном периоде у пациентов при закрытом синус-лифтинге с одномоментной дентальной имплантацией.....	73
3.6 Особенности параметров мукозального иммунитета у пациентов при закрытом синус-лифтинге с одномоментной дентальной имплантацией.....	76
<b>Глава 4. Оценка клинической эффективности локальной иммунотерапии рекомбинантными цитокинами у пациентов при проведении закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией.....</b>	<b>83</b>
4.1. Сравнительная оценка влияния локальной иммунокоррекции на клинические показатели течения	

послеоперационного периода у пациентов при проведении закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией.....	83
4.2. Влияние локальной иммунокоррекции на процессы остеоинтеграции дентальных имплантатов у пациентов при проведении закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией.....	91
<b>Глава 5. Влияние локальной иммунокоррекции рекомбинантными цитокинами на параметры мукозального иммунитета при проведении закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией.....</b>	<b>95</b>
5.1. Изучение влияния рекомбинантных цитокинов на цитологические показатели носового секрета у пациентов при проведении закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией.....	95
5.2. Оценка воздействия рекомбинантных цитокинов на сливаторный уровень цитокинов и секреторный иммуноглобулин А при проведении закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией...	98
Клинические примеры.....	107
<b>Заключение.....</b>	<b>116</b>
<b>Выводы.....</b>	<b>131</b>
<b>Практические рекомендации.....</b>	<b>133</b>
<b>Список сокращений и условные обозначения.....</b>	<b>134</b>
<b>Список литературы.....</b>	<b>135</b>

## Введение

### 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 [47, 130, 142, 145, 146, 161, 162]. Среди хирургических вмешательств, направленных на увеличение объема кости в проекции дна верхнечелюстного синусита, большое распространение получила операция закрытый синус-лифтинг, которая является довольно эффективной и малоинвазивной [78, 140, 145, 162, 181, 219]. 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 [103, 145, 154, 156, 169]. К наиболее частым возможным осложнениям данного оперативного вмешательства относят перфорацию слизистой оболочки верхнечелюстного синуса (35-40% случаев), которая может произойти в ходе препарирования ложа и установки имплантата, а также близкое прилегание его апикальной части к поверхности слизистой оболочки синуса. Все это значительно влияет на течение послеоперационного периода и исход хирургического этапа дентальной имплантации [7, 11, 95, 160, 225, 245]. В литературе имеются сведения, что успешность операции закрытый синус-лифтинг и вероятность развития инфекционно-воспалительных осложнений во многом зависит от исходных особенностей иммунологической резистентности верхнечелюстного синуса и полости рта. Однако, данные о методах медикаментозного сопровождения при

проведении данной манипуляции, направленных на снижение числа возможных рисков, отсутствуют [57, 97, 151, 156].

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 [71, 143]. Для достижения сбалансированного соотношения «воспаление/регенерация», предупреждения возникновения нежелательных последствий хирургического лечения, необходима коррекция с целью нормализации процессов реакции воспаления за счет иммуномодулирующей терапии [24, 31, 50, 64]. 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 [3, 6, 8, 31, 125]. Многие авторы указывают на возможность локального применения иммуностропных препаратов для обеспечения наибольшей терапевтической концентрации действующего вещества в патологическом очаге [31, 57]. Однако, данные о локальном применении рекомбинантных цитокинов с целью снижения числа воспалительных осложнений и стимуляции остеогенеза при проведении закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией отсутствуют. Вышеуказанные предпосылки определили цели 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 $\beta$  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 $\beta$  и IL-2 у пациентов при закрытом синус-лифтинге с одномоментной дентальной имплантацией.
5. Установить влияние локальной иммунокоррекции рекомбинантными цитокинами IL-1 $\beta$  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 поставленным задачам, сформулированное определенным в ходе формирования цели исследования. Для изучения клинико-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, получивших имплантологическое лечение 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.).

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. Рентгенологическое обследование основывалось на данных прицельной визиографии, ортопантомографии, конусно-лучевой компьютерной томографии. Оценка стоматологического статуса определялась интенсивностью кариеса — индексом КПУ(з) и его компонентами («К» - кариес, «П» - пломба, «У» - удаленный). Гигиеническое состояние полости рта проводилось с помощью индекса эффективности гигиены Quigley-Hein в модификации Turesky (1970) [60].

Для оценки течения послеоперационного периода у пациентов после проведения, закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией 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 [36]. Динамику интеграции имплантата оценивали при его инсталляции и через



четыре месяца при фиксации винта-формирователя: 1) по степени стабильности имплантата (периотестометрия, данные выражались в условных единицах, разработка фирмы Siemens (Германия)) [100, 106, 171, 204]; 2) по результатам оценки состояния плотности костных структур вокруг апикальной части имплантата на границе с верхнечелюстным синусом (оптическая денситометрия по оттенкам «серого») по 5 точкам в передне-дистальной апикальной части имплантата, интегральный показатель выражался в условных единицах показателя «серого» (Sirona the Dental Company «ORTHOPHOS XG 3D / Ceph (Германия)) [128, 153, 186]. Проводили цитологическое исследование носового секрета с подсчетом относительного содержания (%) нейтрофилов, лимфоцитов, макрофагов и эозинофилов на 3-и, 6-е, 12-е и 24-е сутки, анализировали уровень про- и противовоспалительных цитокинов, sIgA в смешанной слюне на 6-е, 12-е и 24 -е сутки [3, 8, 29, 33].

Полученные результаты исследований были подвергнуты статистической обработке общепринятыми методами вариационной статистики, представлены как медиана и перцентили Med [25 prc-75prc],  $n$  – количество наблюдений в выборке, в соответствии с современными требованиями доказательной медицины [111]. Статистическую значимость различий выявляли при помощи непараметрических критериев Фридмана (динамика признака внутри группы), после проведенных попарных сравнений Вилкоксона (в случае связанных выборок), Манна-Уитни (в случае межгрупповых выборок). Различия считали значимыми только при  $p \leq 0,05$  [38]. Исходную сопоставимость сформированных групп по качественным показателям оценивали с помощью критерия  $\chi^2$ . 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».

## **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 Периотест<sup>®</sup> С (Periotest<sup>®</sup> 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).

Личный вклад автора заключается в непосредственном участии во всех этапах научной работы. Определены цель, задачи исследования и выбраны оптимальные методы исследования.

Формулирование основной идеи, планирование научной работы, включая формулировку рабочей гипотезы, определение методологии и общей концепции диссертационного исследования проводились совместно с научными руководителями: Л.С. Латышиной, 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.

Автором лично осуществлялось обследование, оперативное вмешательство, забор материала, проспективное наблюдение пациентов, включенных в исследование, проведение оценки стабильности имплантатов, анализ ортопантомограмм и компьютерных томограмм, а также интерпретация клинико-anamнестических, инструментальных данных и работа с архивными данными. Лабораторные исследования проводились при участии К.В. Никушкиной, к.м.н. (ведущий научный сотрудник НИИ иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России), А.Д. Липской, к.б.н. (ассистент кафедры Микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России).

## **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 IL-1 $\beta$  и

IL-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 IL-1 $\beta$  и IL-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 IL-1 $\beta$  и IL-2 на клеточный состав назального секрета, сливаторный 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**

Диссертационное исследование 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» Минздрава России.

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».

## Глава 1. Обзор литературы

### 1.1. Особенности проведения дентальной имплантации в дистальных отделах верхней челюсти, показания к проведению закрытого синус-лифтинга

На сегодняшний день дентальная имплантация рассматривается как ведущий метод восстановления отсутствующих зубов, который не ухудшает состояние полости рта и имеет неограниченный срок службы [77, 78, 98, 126, 140, 232]. Имплантат имитирует корень зуба, обеспечивает равномерное распределение жевательной нагрузки близкое к естественному, что способствует длительному сроку службы протезов. Для обеспечения многолетнего и адекватного функционирования имплантата в организме, первостепенной задачей является создание системы: «кость - имплантат - окружающие мягкие ткани - протез» [77]. Установить имплантат в простой клинической ситуации и гарантировать его интеграцию в настоящее время не вызывает больших проблем [20, 76, 78]. Однако, практически всегда возникают определенные трудности при планировании дентальной имплантации в дистальных отделах верхней челюсти, это один из непростых клинических вариантов, поскольку редко встречаются идеальные условия для инсталляции дентального имплантата [130, 140, 142, 145, 147, 156, 161, 162]. Зуб необходим для поддержания плотности, объема кости и ее стимуляции [93, 186]. Известно, что после удаления верхних боковых зубов происходит уменьшение функциональной нагрузки на кость, вызывая этим смещение процесса ремоделирования в сторону костной резорбции [20, 30, 70, 76, 78, 87, 93, 145, 155, 183, 186]. Костная ткань верхней челюсти в основном соответствует III и IV типам по классификации Lekholm & Zarb (1985) [93, 100, 142]. По сведениям Р.А. Фадеева (2014), на верхней челюсти отмечается снижение плотности костной ткани от центральных к боковым резцам, затем небольшое увеличение показателей к клыкам и вновь существенное снижение плотности к премолярам и молярам [142]. Несостоятельность имплантатов при наличии альвеолярной кости IV типа наблюдается в 16% случаев [78]. Общая

потеря костной ткани наиболее ощутима в дистальных отделах верхней челюсти, что почти в 20% случаев препятствует проведению имплантации [20, 78, 96, 100]. Помимо вышеперечисленных факторов, обращает на себя внимание обстоятельство, что вследствие давности утраты жевательной группы зубов на верхней челюсти, объем верхнечелюстного синуса расширяется, это опосредованно уменьшает количество костной ткани по высоте [87, 145, 162, 181, 187, 228]. Тем не менее, только при наличии достаточного объема кости, процесс остеоинтеграции имплантатов протекает в наиболее благоприятном варианте контактного остеогенеза: травма – воспаление – пролиферация и дифференцировка остеогенных клеток – остеоид – костная ткань [76]. Наиболее благоприятными условиями для имплантации считаются такие, когда имплантаты в боковых отделах верхней челюсти должны устанавливаться в центре оказания жевательной нагрузки для компенсации функциональной нагрузки на группу зубов переднего отдела верхней челюсти [77, 201]. В последние годы акцент делается на установку имплантатов с учетом будущей протезной конструкции – «обратное планирование», так как конечной целью лечения является качественное протезирование с опорой на дентальные имплантаты, поэтому именно это положение зуба в предстоящей ортопедической конструкции, должно учитываться при наклоне и размещении имплантата в кости [35, 195]. Все вышеперечисленные факторы значительно усложняют установку имплантатов или делают ее крайне затруднительной и требуют дополнительных, альтернативных манипуляций, особенно в случаях высокой степени атрофии кости в области верхней челюсти [47, 48, 93, 96, 197, 228].

Среди хирургических вмешательств, направленных на увеличение объема костной ткани в проекции дна верхнечелюстного синусита, большое распространение получила операция синус-лифтинг [78, 93, 95, 161, 169, 171, 200, 201, 209, 220]. Она является высокоэффективной хирургической методикой и проводится одновременно с установкой имплантата [5, 151, 152].



На сегодняшний день в клинической практике применяют следующие варианты синус - лифтинга:

1) закрытый (внутренний, мягкий, локальный, компрессионный) или непрямой «синус-лифт» [35, 78, 145, 147, 159, 162, 167, 224, 228, 231 243];

2) внешний или прямой «синус-лифт» с открытым доступом через латеральное костное окно [39, 51, 77, 100, 140, 156].

В 1994 г. R.V. Summers разработал технику малоинвазивной остеотомии, которая составляет основу «внутреннего» или «непрямого» синус -лифтинга [227]. Он назвал ее остеотомной методикой (англ. «osteotome technique»). Путем минимальной травматичности, осторожно раздвигается кость для подготовки ложа имплантата и сохраняется максимальное количество костной ткани [75, 84, 140, 142, 145, 170, 182, 186]. Основная идея манипуляции заключается в смещении вверх костно-надкостнично-слизистого лоскута, субкортикального формирования хирургическими фрезами ложа имплантата, разрушения кортикальной пластины дна синуса с помощью остеотома с последующей установкой имплантата, длиннее на 2-3 мм остаточной кости [61, 87, 94, 159, 162, 226]. Следует учитывать, что закрытый синус-лифтинг можно делать лишь тогда, когда необходимо наращивание кости не более 2-3 мм по вертикали [78]. Операция поднятия дна гайморовой пазухи относится к методике направленной тканевой регенерации [77]. Позднее R.V Summers модифицировал закрытый синус-лифтинг введением костного материала на границе пазухи [174, 231].

В клинической практике придерживаются двух концепций проведения «закрытого» синус-лифтинга: 1) техника OSFE (Osteotome Sinus Lift Elevation), заключается в том, что дно верхнечелюстного синуса приподнимается на 1-3 мм и остеопластический материал не используется; 2) техника BAOSFE (Bone Added Osteotome Sinus Lift Elevation), когда дно верхнечелюстного синуса приподнимается более, чем на 3 мм и используется остеопластический материал [78, 98, 130, 140, 145, 216, 220, 223]. Материал вводится с помощью гладилки или специального шприца и проталкивается

osteотомом в подслизистое пространство для формирования апикальной поддержки будущего имплантата, тем не менее, контролировать его распределение в субантральном пространстве достаточно сложно [140, 145]. J. Rosenlicht рекомендует выполнять закрытый синус-лифтинг с одномоментной установкой дентальных имплантатов при высоте кости 5 мм и более [220]. Ванг Хом-Лей (2009), составив свою классификацию атрофии верхних боковых отделов, предлагает выполнять эту операцию в случае, если расстояние от края альвеолярного гребня до дна верхнечелюстного синуса варьирует от 6 до 9 мм [30]. Так же А.И. Яременко (2008) указывает, что остаточная высота кости должна быть 7-8 мм [162]. Ш. Кистлер (2013) считает, что данный показатель должен быть от 6 до 8 мм и рекомендует проводить установку имплантатов с применением закрытого синус-лифтинга если высота остаточной кости 4-6 мм, а если от 6 до 8 мм, то имплантат устанавливается с бикортикальной фиксацией [2, 29, 58, 147, 197, 243]. М.Ю. Герасименко и соавт. (2014) в своих исследованиях выполняли данную методику вмешательства при наличии высоты костной ткани альвеолярного отростка 8-10 мм [36]. Таким образом, в литературе отсутствует единое мнение для показаний к проведению закрытого синус-лифтинга.

Операция «мягкий» или закрытый синус-лифтинг неоднократно модифицировалась и совершенствовалась. В настоящее время, используя набор специальных инструментов, манипуляция является рутинным вмешательством для опытного имплантолога [78]. На сегодняшний день, закрытый синус-лифтинг проводится следующими методиками [78, 140, 145, 162, 227, 231, 233, 235]:

1. Остеотомная, OSFE – Osteotomie Sinus Floor Elevation.
2. BASS - Ballon-assistierte Sinusbodenschleimhautrelevation.
3. Транскрестальный гидродинамический ультразвуковой кавитационный синус-лифтинг (tHUCS-INTRALIFT)
4. Комбинация различных техник.

Первая техника, (разработанная R.B Summers, 1998) подразумевает использование остеотома с вогнутой апикальной частью для атравматичного надламывания верхнего кортикального слоя кости, прилегающего к слизистой оболочке верхнечелюстного синуса по типу «зеленой веточки». Остеотомы Саммерса одновременно уплотняют кость ложа имплантата в апикальном и латеральном направлениях [103, 130, 140, 147, 154, 180, 181, 209, 219, 227, 231]. Процент выполненных успешных операций, по данным многолетних клинических наблюдений, довольно высок — 94-98% [162, 189, 229]. D. Emmrich и соавторы (2005) проведя метаанализ по изучению эффективности применения остеотомов при синус-лифтинге, сделали вывод, что «краткосрочный клинический успех или выживаемость имплантатов, установленных одновременно с закрытым синус-лифтингом соответствовали показателям при имплантации в резидуальный альвеолярный отросток верхней челюсти» [180, 220]. S. Taschieri и соавт. (2012) опубликовали следующие данные: из установленных 1767 имплантатов с помощью остеотомов средняя выживаемость их составила 98,02% через один год после нагрузки, 97,37% после 2 лет и 97,47% после трех лет [230]. Согласно тематическим исследованиям J. Lee в 2014 году предоставил, в результате итоговый годичный успех имплантации при установке трансальвеолярным доступом составляет 92,8% [197]. Согласно многим клиническим наблюдениям при проведении техники синус-лифтинга по Summers без использования костных материалов при наличии костной ткани до 5-6 мм, образуется до 3-4 мм новой кости и преимущественно в передней и дистальной области имплантата [246]. Тем не менее, существует ряд противопоказаний для применения остеотомов: сотрясение головного мозга в анамнезе, наличие глаукомы и повышенного внутричерепного давления [160, 194, 210]. Это связано с техникой выполнения манипуляции, во время которой производится постукивание молоточком по остеотому и вызывает негатив со стороны пациента. Также, передаваемая компрессионная сила, может вызвать такое осложнение, как доброкачественное пароксизмальное позиционное

головокружение [160, 241]. Планируя вмешательство, рекомендуется выяснить были ли у пациента перенесенные случаи спонтанных головокружений в анамнезе. При проявлении данного симптома дальнейшее комплексное лечение проводится оториноларингологом или неврологом [15]. И все-таки, основным достоинством остеотомного метода является минимальное хирургическое воздействие, относительно низкая стоимость и высокая выживаемость имплантатов [78, 177, 182, 210, 217, 218].

Баллонный метод – «мягкий» синус-лифтинг проводится с использованием гидропневматического баллона для отслаивания слизистой верхнечелюстного синуса, вводимый в участок дна костного ложа [140, 193, 243]. Через сформированный костный канал вблизи слизистой оболочки верхнечелюстного синуса вводится надуваемый баллон, который медленно заполняется ограниченным количеством физиологического раствора. За счет увеличения объема баллона слизистая оболочка верхнечелюстного синуса (оболочка Шнайдера) атравматично отслаивается от кости, приподнимается на нужную высоту и в образованное пространство водится остеопластический материал [105, 140, 192, 193, 240]. Kfir и соавторы (2006) в проведенном исследовании по «баллонному» синус-лифтингу установили, что выживаемость имплантатов составила 100% и во всех случаях была достигнута их высокая первичная стабильность, осложнения в период наблюдения отсутствовали [192]. Аналогичные выводы были сделаны А.Р. Ушаковым (2012) - клинические данные послеоперационного наблюдения свидетельствовали о низкой травматичности «баллонного» синус-лифтинга, сопоставимого с «закрытым» синус-лифтингом [140, 240]. Однако данная методика требует дополнительного оснащения для клиники и подготовки специалиста [193].

Транскрестальный гидродинамический ультразвуковой кавитационный синус-лифтинг (tHUCS-INTRALIFT) был разработан в 2006 году [235, 236]. Метод позволяет сочетать преимущества открытого синус-лифтинга, позволяющего применить для аугментации достаточное количество костного

материала, и атравматичности транскрестального доступа для проведения всей манипуляции. Уровень успеха - 2,35% и не имеет ограничения по минимальной высоте альвеолярного отростка [234, 243]. Процедура tHUCS-INTRALIFT проводится строго в соответствии с хирургическим протоколом, рекомендованный разработчиком ультразвуковых генераторов Piezotome I/ II /SOLO [236]. При манипуляции отслоение слизистой оболочки верхнечелюстного синуса проводится ультразвуковым гидродинамическим аппликатором из набора (гидродинамическое кавитационное отслоение мембраны), что исключает необходимость воздействия хирургическими инструментами или баллонными приспособлениями на мембрану Шнайдера [212, 222, 243]. В образованное пространство вводится костнопластический материал до 2,5 см<sup>3</sup>.

Таким образом, не смотря на растущее число публикаций, посвященных методикам закрытого синус-лифтинга, отмечается явная тенденция отсутствия единого подхода к тактике проведения манипуляции.

## **1.2. Анализ возможных осложнений закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией и методы их профилактики**

В настоящее время существует достаточное число сведений, анализируя которые можно выделить две основные группы рисков, способствующих развитию воспалительных осложнений при проведении закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией: 1) технические сложности операции, 2) микробиологические и иммунологические особенности операционной зоны (состояние верхнечелюстного синуса и полости рта).

Успешность операции закрытый синус-лифтинг в значительной степени зависит от практических навыков хирурга, состояния верхнечелюстного синуса в области проводимой манипуляции и в меньшей степени от используемого остеопластического материала [188, 189, 245]. Важную роль в защите синуса играет оболочка Шнайдера, отслаивание её представляет собой

технически сложный этап вмешательства [5, 18]. Средняя толщина слизистой верхнечелюстной пазухи составляет  $0,97 \pm 0,36$  мм и имеет значительную групповую вариабельность – в среднем между  $0,45 \pm 0,07$  и  $1,4 \pm 0,14$  мм [5, 147, 239]. По данным А.А. Харламова (2011) толщина слизистой оболочки верхнечелюстного синуса в норме составляет 0,13-0,5 мм [146].

К наиболее частым осложнениям дентальной имплантации на верхней челюсти во время проведения манипуляции закрытый синус-лифтинг относят перфорацию слизистой оболочки верхнечелюстного синуса [7, 10, 18, 78, 97, 136, 145, 146, 147, 159, 190, 224]. Следует отметить, что перфорация слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи, считается интраоперационным осложнением и рассматривается, как профессиональная неудача специалиста, влекущая за собой ряд осложнений, в том числе заметное ухудшение качества жизни пациента [52, 55, 97, 98]. Исключение составляет индивидуальная особенность анатомического строения верхнечелюстного синуса. По данным А.В. Камалаяна (2006) при распределении ошибок и осложнений по частоте встречаемости, перфорация верхнечелюстных синуситов составляет до 25% от числа всех осложнений дентальной имплантации, а J. Viña-Almunia с соавт. (2009) проведя литературный анализ, сделали вывод, что перфорация слизистой оболочки верхнечелюстного синуса негативно сказывается на процесс лечения и процент "выживаемости" имплантатов, который значительно снижается [55, 242, 249]. В частности, А.В. Архипов (2012) в своих работах отмечает, что разрыв мембраны Шнайдера в 35-40% случаев приводит к невозможности имплантации [11]. Известно, что апикальная часть имплантата приподнимает слизистую оболочку гайморовой пазухи, тем самым создается изолированное пространство, в котором должен образовываться кровяной сгусток и происходить регенерация кости [7, 237]. Немаловажный фактор, который необходимо учитывать при проведении закрытого синус-лифтинга – это эластичность слизистой оболочки синуса [52].

Наиболее ощутимым и сложно исправимым недостатком операции является отсутствие визуального контроля: при установке одного имплантата

практически невозможно соотнести протяженность отслаивания слизистой пазухи с её толщиной и способностью деформироваться; от толщины мембраны Шнайдера зависит оценка технической сложности предстоящего вмешательства [5, 78, 87, 136, 220, 226, 230]. При тонкой слизистой оболочке верхнечелюстного синуса исход операции зачастую зависит от мануальных навыков хирурга и если во время остеотомии или при неправильном использовании инструментов в ходе препарирования ложа, установке имплантата, происходит перфорация оболочки Шнайдера, то формирование новой костной ткани в апикальной части имплантата затруднительно [5, 7, 93, 196, 208, 214]. В литературе отсутствует описание возможности углубления стоматологических инструментов в кость верхней челюсти при проведении закрытого синус-лифтинга, из-за чего, возможно формирование гемосинуса, провоцирующего развитие одонтогенного воспаления в пазухе в раннем послеоперационном периоде и в результате создающего условия для частичной или полной пенетрации имплантата в полость гайморовой пазухи [78, 97, 146, 151, 190]. По данным литературы смещение имплантата наблюдалось во время процедуры синус-лифтинга, после нее (в момент инсталляции имплантата) или позднее, на фоне развития синусита из-за деструкции окружающей кости [103, 151, 159]. Л.В Параскевич (2002) отметил 25% случаев смещения имплантата в полость пазухи, в результате перфорации слизистой оболочки синуса из-за изменения направления потоков воздуха при дыхании [103]. Миграция имплантата может произойти и в момент его инсталляции без поднятия дна пазухи в случае сильно пневматизированного верхнечелюстного синуса при избыточном усилии [103, 196].

В прошлом десятилетии активно предлагали пенетрировать слизистую оболочку верхнечелюстного синуса для лучшей стабилизации имплантата [97]. G. M. Raghoebar (2004), J.H. Jung (2006) представили ретроспективные исследования - 23 имплантата установленные в просвет верхнечелюстного синуса без смещения оболочки Шнайдера с выстоянием апикальной частью более чем на 4 мм, вызвали физиологическое утолщение слизистой оболочки

верхнечелюстного синуса без признаков острого синусита в послеоперационном периоде, тем не менее, авторы делают вывод о том, что имплантат, выступающий в полость верхнечелюстного синуса, в дальнейшем может действовать как инородное тело и стать источником воспаления и развития хронической формы синусита [189, 216, 245]. Даже, если имплантат, одним концом выступающий в пазуху, будет иметь достаточную первичную стабильность, опора его будет ограничена, что и остеоинтеграция по всей поверхности имплантата. Резорбция альвеолярного гребня, усиливающаяся с течением времени, еще больше снизит стабильность имплантата [181].

Тем не менее, по данным К.Н Хабиева (2014) и N. M. Timmenga (2001) возможна полная спонтанная регенерация кости вокруг имплантата в случае перфорации слизистой оболочки верхнечелюстного синуса [145, 170, 171, 188, 225, 233]. В тоже время, Д. Романос (2011) акцентирует внимание на том, что несостоятельность имплантатов определяется даже тогда, когда они установлены в непосредственной близости от дна верхнечелюстной пазухи [117]. M. Vert (2005) приводит убедительную статистику в пользу сохранения целостности верхнечелюстной пазухи. По его данным, несостоятельность имплантатов наблюдалась в 18% в срок от 2 до 5 лет, 30% неудач через 5-10 лет в случаях перфорации дна пазухи [168].

Возможной причиной перфорации, по утверждению А.В. Архипова (2012), может быть наличие перепада давления во время дыхания при проведении операции или острые края вводимого костного материала [11]. На этом основании Л. Уоннер и соавт. (2013) высказывают мнение, что нежелательным является использование при закрытом синус-лифтинге каких-либо остеопластических материалов, потому что практически невозможно контролировать их распределение в субантральном пространстве [136, 186]. M. Peñarrocha-Diago и соавт. (2012) отметили, что перфорация слизистой оболочки верхнечелюстного синуса была в 7% случаев при проведении операции остеотомами и 1,7% при применении ультразвукового



инструментария, целостность мембраны Шнайдера сохранялась в 91,2% от всех выполненных вмешательств, проведенных в период исследования [211].

Данный вид осложнения существенно влияет и на результат лечения, возможно развитие верхнечелюстного синусита, образование ороантрального сообщения [99, 157, 206, 214]. По данным Д.С. Щеплякова и соавт. (2014), G. Kayabasoglu (2014) развитие верхнечелюстного синусита наблюдали до 20% случаях [156]. G. Kayabasoglu и соавт. (2014) проводили наблюдения в период за 2011-2013 гг. и установили 268 дентальных имплантатов 94 пациентам, и у 4,2% констатировали послеоперационное осложнение в виде острого верхнечелюстного синусита, в результате которого один имплантат полностью дезинтегрировался [191].

Вторая группа риска осложнений связана с исходной контаминацией операционной зоны. Исходя из опубликованных ранее данных, успех операции синус-лифтинг во многом зависит от состояния верхнечелюстной пазухи, в области которой планируется провести операцию [39, 40, 236, 244]. В толще слизистые оболочки верхнечелюстного синуса присутствует небольшое количество воспалительных клеток, большая часть их представлена плазматическими клетками и лимфоцитами [5, 102]. Внутренний слой мембраны Шнайдера состоит из реснитчатого эпителия, в котором содержатся слизистые железы – факторы защитной системы дыхательных путей [146, 148, 245]. На основании проведенного морфологического исследования В.Т. Пальчун (2011) отметил, что у наблюдаемых ими пациентов в слизистой оболочке верхнечелюстной пазухи имелись признаки хронического воспаления в мерцательном эпителии, метаплазия в многослойном плоском эпителии, что, несомненно, влечет за собой нарушение физиологической функции пазухи [102].

Ведущая роль в первичном повреждении слизистой оболочки околоносовых пазух отводится респираторным вирусам, которые, нарушая дренажную функцию мукоцилиарного транспорта и угнетая иммунную систему, способствуют присоединению бактериальной инфекции [86, 102]. У

клинически здоровых взрослых пациентов верхнечелюстная пазуха обычно незначительно контаминирована и небольшое количество транзиторных бактерий в ней может существовать, поэтому здоровая верхнечелюстная пазуха не стерильна [5, 146]. Микробный пейзаж в верхнечелюстном синусе представлен 22 видами микроорганизмов [54]. Наиболее часто в пазухе обнаруживаются: негемолитический, альфа-гемолитический стрептококки и *Neisseria species*. Кроме того, в различных количествах могут высеваться стафилококки, *Haemophilus spp.*, пневмококки, *Mycoplasma spp.*, и *Bacteroides spp.* При острых заболеваниях в пазухе присутствуют *Streptococcus pneumoniae* или пирогенные бактерии [54]. По данным Ш.М. Исмаилова и соавт. (2010) в верхнечелюстном синусе выделяют *Streptococcus pneumoniae* – 42,0%, *Haemophilus influenzae* – 25,4%, бета гемолитические стрептококки (15,5%), *Streptococcus pyogenes* (6,9%), *Haemophilus parainfluenzae* (2,3%), *Staphylococcus aureus* (1,7%), *Moraxella catarrhalis* (1,1%) [54, 93].

В последние полтора десятилетия существенно вырос уровень распространенности заболеваний полости носа и околоносовых пазух во всем мире. Это связано с увеличением экологической и антропогенной нагрузки территорий населенных пунктов, особенно крупных городов [54, 56, 108]. По данным различных эпидемиологических исследований заболеваемость синуситом увеличивается ежегодно на 1,5-2%. От 5 до 15% взрослого населения в мире страдает различными формами синусита и, несмотря на совершенствование способов диагностики и лечения, уровень их распространенности не уменьшается [47, 48, 54, 56, 86, 191]. Большую часть в структуре синуситов составляет гаймориты (56-73%) и тенденция к уменьшению не наблюдается [102, 150, 157]. И.В. Шустова (2013) отмечает, что пациенты с одонтогенным верхнечелюстным синуситом составляют от 3 до 50% от общего числа оториноларингологических и стоматологических больных, на долю, которых приходится 7,6-8% воспалительных процессов челюстно-лицевой области, связанных не только с периапикальными очагами воспаления, кистами, но и погрешностью дентальной имплантации,

перфорацией дна пазухи [157, 183, 200]. Противопоказано делать синус-лифтинг при наличии кистозных поражений внутри верхнечелюстных пазух, на долю которых приходится 18,1%, полипов, мукоцеле или гипертрофии вызванных разнообразным генезом в верхнечелюстном синусе [108, 118, 148, 150, 183]. Р.О. Даминов (2011) приводит сводные данные, что у 173 пациентов с показаниями к проведению синус-лифтинга и дентальной имплантации, патология околоносовых пазух перед операцией выявлена в 58% случаев [47]. Известно, что в силу особенностей анатомического строения, уже при незначительном отеке слизистой оболочки верхнечелюстного синуса возникают нарушения вентиляции и оттока содержимого из пазухи в области естественного соустья [25]. В свою очередь, это отражается на функции иммунных систем слизистых оболочек, что может вызвать недостаточность местного иммунитета и способствовать затяжному течению воспаления, переходящему в хроническую форму заболевания, тем самым создавая неблагоприятные условия для оперативного лечения и процессов заживления послеоперационной раны [25, 36, 84, 157]. Также, такое состояние верхнечелюстного синуса может способствовать развитию воспалительного процесса, переходящего в окружающую кость, что в последствие через 14-20 дней после хирургического этапа имплантологического лечения приводит к образованию свища над внутрикостным элементом и отторжению последнего [103]. По своей сути формирование свищевого хода соответствует нозологической форме - одонтогенный первично-хронический очаговый остеомиелит верхней челюсти, протекающий безболезненно и сопровождающийся умеренным воспалением на ограниченном участке тканей, окружающих имплантата [70, 103, 114, 147].

В современной медицинской литературе представлены различные методы предупреждения осложнений при проведении синус-лифтинга, в частности для избегания костной пластики в дистальных отделах верхней челюсти и связанной с ней рисков, можно применить короткие, узкие имплантаты или установить их под относительно небольшим наклоном к

границе верхнечелюстного синуса - «ангулярная имплантация» [107]. Применяя технологии трехмерного виртуального планирования, возможно, позиционировать имплантаты кпереди от медиальной стенки гайморовой пазухи, избегая синус-лифтинга, при этом угол наклона определяется наличием объема костной ткани. [61, 107, 177, 233, 234]. Первоначально, эта концепция была описана П. Мало в 1993 году под названием «все на четырех» [61]. При наличии соответствующих показаний методика дала хорошие результаты. Сегодня такое расположение имплантатов можно применять как на верхней, так и на нижней челюстях. Одно из преимуществ вышеуказанной методики максимальное использование доступной кости [61, 232].

Однако в случае отсутствия одного зуба, данная техника расстановки имплантатов не применяется. Достаточно сложно учитывать масштабирование при определении размеров предполагаемой области для имплантации [55]. Расположить имплантат под углом, избегая соприкосновения с верхнечелюстным синусом, практически невозможно из-за малого мезио-дистального расстояния между соседними зубами. Один из вариантов решения – использование ультракоротких имплантатов, выпускаемых некоторыми производителями. Имплантат, длина которого составляет 5-6 мм, устанавливается в существующий объем костной ткани, при этом отпадает необходимость в её увеличении [46, 137]. Несомненный плюс методики - отсутствие необходимости в проведении синус-лифтинга [46, 81, 95, 99, 177]. В.Ю. Никольский (2011) провел анализ работы с короткими поверхностно-пористыми имплантатами и не зарегистрировал ни одного неблагоприятного исхода, «коэффициент выживаемости» имплантатов составил 98,9% [99]. О.Б. Давыдов (2012), В.Н. Мудрая (2014) применили имплантаты Vicon (США) размером 4.5×6 мм, 5×6 мм и доказали, что их стабильность соответствует имплантатам других размеров. Она увеличивается с момента операции в течение года, сохраняясь впоследствии на достигнутых значениях. У 30% прооперированных пациентов удалось избежать дополнительных операций, связанных с увеличением массива кости.

Увеличение стабильности короткого имплантата достигается за счет широкого диаметра, обеспечивающего значительную площадь его поверхности соприкосновения с костью [81, 95, 158, 238]. R.A. Urdanetf и соавт. (2011) в своих исследованиях продемонстрировали более выраженное формирование кости вокруг коротких (8мм) имплантатов с конусным соединением диаметром 5 мм по сравнению, с имплантатами того же диаметра, но большей длины (11мм) [238].

Но достижение первичной стабильности у коротких имплантатов задача значительно более сложная [159]. Этому препятствует малое число витков резьбы [58]. Ультракороткие имплантаты невозможно поставить в слишком пористую костную ткань, при жевательной нагрузке они чаще утрачиваются, причем эти факторы характерны именно для боковых отделов верхней челюсти [81, 159]. По мнению Ш. Кистлера (2013) - долгосрочные результаты исследования коротких имплантатов были менее благоприятными в боковых отделах участков верхней челюсти по сравнению с нижней. По данным П. Мало (2012) и соавт., коэффициент выживаемости имплантатов длиной 7 мм через пять лет составил 95,2%. В области шести имплантатов краевая резорбция превышала 3мм, что составило почти половину длины имплантата и ухудшило долгосрочный прогноз [81]. До настоящего времени, многие авторы, при применении коротких имплантатов не могут прийти к консенсусу или аргументированному определению этого типа имплантатов [61]. Преимущественно большинство авторов указывают на хорошие результаты лечения при использовании имплантатов длиной более 10 мм, поскольку они обеспечивают лучшую первичную стабильность [30, 177].

Для предупреждения возможных послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений со стороны верхнечелюстного синуса, следует диагностировать сопутствующие заболевания, связанные с одонтогенными процессами, наличием ринологической патологии. Вышеуказанные факты необходимо учитывать при проведении современной стоматологической реабилитации дентальными имплантатами. Должна быть четкая

предоперационная плановая подготовка с определением объема костной ткани, толщины слизистой оболочки синуса, состоянием всего остеомеатального комплекса [21, 139, 141, 152, 200]. Для этого, врачу стоматологу необходимо провести полноценное обследование пациента, так как при правильном предоперационном осмотре, перфорация слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи является прогнозируемым осложнением [140, 191, 213].

Важную роль в этом играет рентгенологическое обследование, которое помогает уточнить топографию анатомических структур в зоне имплантации, выбрать место установки, число, осевую ориентацию дентальных имплантатов [40, 148, 152, 213]. К сожалению, прицельные рентгенограммы и ортопантограммы, которые широко используются в стоматологии, не дают достаточной информации о состоянии полости носа и околоносовых пазухах [157]. По данным ортопантомографии невозможно определить пристеночные утолщения слизистой оболочки верхнечелюстных пазух и наличие каких-либо костно-деструктивных изменений переднебоковой стенки синуса [101]. Еще одним недостатком является отсутствие тонких анатомических деталей при увеличении и наложении изображений [51, 98]. М. А. Чибисова и соавт. (2008), В.В. Богданов и соавт. (2016) утверждают, что только дентальная компьютерная томография позволяет судить о характере анатомических нарушений и их влиянии на развитие патологического процесса, оценить характеристику тканей по их рентгеновской плотности [21, 153]. При дентальной компьютерной томографии (КТ) лучевая нагрузка на пациента в 6-10 раз (30-60мкЗв) меньше, чем при спиральной КТ (400-500 мкЗв) [152]. И главное - компьютерные томограммы служат «картой для планирования хирургического вмешательства и путеводителем для хирурга во время операции» [157].

Таким образом, залогом успешной имплантации в дистальных отделах верхней челюсти при дефиците вертикального объема кости является соблюдение ряда факторов, которые должны повысить успешность

хирургического этапа имплантологического лечения. Известно, что для интеграции имплантата с костной тканью необходима совокупность нескольких факторов: генетически запрограммированные механизмы регенерации кости и ряд физико-химических реакций, не исключается и воздействие на соединительно-тканную интеграцию опосредованно через влияния на слизистую оболочку полости рта [163]. Важным направлением в дентальной имплантологии является поиск средств, снижающих риск развития воспалительных осложнений, возможность использования их для уменьшения числа неудовлетворительных результатов закрытого синус-лифтинга, а также для повышения эффективности процесса интеграции имплантатов, близко контактирующих с поврежденным участком.

### **1.3. Нарушения локальной иммунной реакции при стоматологической патологии и современные способы их коррекции**

Общепринятым считается мнение, что при всех заболеваниях полости рта у пациентов развивается картина иммунного воспаления, как на местном, так и на системном уровне [121]. Она характеризуется дисбалансом уровня цитокинов, компонентов системы комплемента, про- и антиоксидантных механизмов, которые напрямую зависят от степени и распространенности патологического процесса [121, 138]. Это подтверждают исследования М.Н. Успенской и соавт. (2012), изучавших плазму крови и смывы из десневых карманов пациентов при воспалительных заболеваниях пародонта и гнойно-воспалительных процессах челюстно-лицевой области. Они сделали вывод, что стандартное лечение химиотерапевтическими средствами и хирургическая санация ротовой полости только частично корректирует нарушенные показатели провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, компонентов комплемента и ингибиторов системы комплемента [138].

В последнее время, болезни пародонта и слизистой оболочки полости рта (СОПР) рассматривают как иммунодефицитные состояния. Локальные иммунные нарушения слизистых оболочек создают условия для негативного

воздействия микрофлоры, которые, в свою очередь, усиливают метаболические нарушения, характерные для основного заболевания, что требует применения иммунокорректирующей терапии [26, 202, 248, 249]. При этом в развитии иммунных реакций участвует вся слизистая оболочка, как иммунный орган, что приводит к развитию симптомов воспаления. На основании этого, для локального лечения тканей пародонта и СОПР широко применяются иммуномодуляторы, способные стимулировать многокомпонентные защитные реакции организма [68]. Иммунокоррекция имеет патогенетическую направленность терапевтического воздействия [34]. И.А. Госьков с соавт. (2011) разработали схему местного применения отечественного иммуномодулятора тамерит - аминодигидрофталазиндион натрия (рег. удост. 2000/113/5 от 03.04.2000) (патент РФ на изобретение №2332998) для комплексного лечения пародонтитов различной степени тяжести, поскольку распространённость заболевания составляет от 50% до 98% [41, 42]. Учитывая, что на развитие эндогенной интоксикации при хронической форме пародонтита большое влияние оказывает система фагоцитирующих мононуклеаров, предлагаемая исследователями иммунотерапия заключается в способности действия на функционально-метаболическую активность макрофагов и нейтрофильных гранулоцитов. В серии исследований было доказано, что за счет действия на клеточный и гуморальный иммунитет, тамерит оказывал положительное действие на динамику признаков заболевания. Так же получены достоверные изменения клинико-рентгенологических показателей, характеризующие уменьшение воспаления в тканях пародонта, снижение степени обсемененности микробной флорой внутри пародонтальных карманов [41, 42]. Н.В. Булкина (2009) для лечения хронического генерализованного пародонтита, А. П. Ведяева и соавт. (2011) для оптимизации комплексного лечения быстро прогрессирующей формы пародонтита, применяли иммуномодулятор «Гепон» (ООО «ИММАФАРМА», Россия), который был совместно разработан российскими и английскими учеными [27, 32]. В серии исследований авторы отметили



повышенную концентрацию провоспалительных IL-1 $\beta$  и IL-8 более чем в 3 раза по сравнению с контрольной группой и снижение иммунорегуляторного цитокина IFN- $\gamma$ , IL-4, а также противовоспалительного IL-10 в экссудате пародонтальных карманов при быстро прогрессирующем пародонтите. Применение иммуномодулятора «Гепон» в комплексной терапии (мазевая аппликация и инсталляция карманов) обеспечило нормализацию цитокинового баланса, проявляющуюся снижением уровня провоспалительных и повышением противовоспалительных интерлейкинов, при котором произошло значительное улучшение показателей IFN- $\gamma$  [17, 26, 27, 67]. Ю.Г. Коленко (2013) обосновала выбор иммуномодулирующего препарата «Гепон» на этапах комплексного лечения эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки полости рта, развивающихся на фоне нарушения общего и местного иммунитета. Препарат, активируя макрофаги и привлекая моноциты/макрофаги в зону воспаления, инициирует быстрый рост грануляционной ткани, улучшает невосприимчивость тканей к инфицированию и стимулирует регенерацию СОПР. Проанализировав результаты клинико-лабораторных показателей, автор отметил положительные сдвиги в цитологическом исследовании: увеличение количества неизмененных нейтрофильных гранулоцитов, уменьшение содержания их разрушенных форм, увеличение количества фагоцитов, лимфоцитов и уровня секреторного Ig A в ротовой жидкости в 1,3 раза по сравнению с контрольной группой [66]. Также И.А. Беленовой и соавт. (2013) при дополнительном использовании препарата «Гепон» в традиционной схеме лечения начальных форм хронического генерализованного гингивита у детей, позволило получить достоверное улучшение показателей индексов в группе исследования, добиться продолжительного периода стабилизации процесса [17]. В 2014 году Р.В. Арзуманова и С.Р. Алексеева оптимизировали процесс лечения хронической формы гингивита с использованием ультразвука и иммуномодулятора «Имудона» в таблетированной форме. На основании изучения ряда лабораторных анализов они отметили нормализацию исходно

повышенного содержания лейкоцитов в десневой жидкости и пониженной лизоцимной активности в слюне, возрастание уровня лизоцима у пациентов с хроническим гингивитом, что свидетельствовало о нормализации неспецифической резистентности организма после комплексной терапии [10]. Изучая иммунологические нарушения при катаральной форме гингивита в стадии обострения, группа исследователей выявила, что патогенез гингивита и пародонтита связан с дисфункцией иммунокомпетентных клеток, вызывающих депрессию активности щелочной фосфатазы в динамике, свидетельствующей о снижении компенсаторных возможностей [79]. Анализ применения препарата Галавит (инъекции в СОПР у основания гипертрофированных сосочков) в комплексном лечении этого заболевания на основании сравнительного анализа цитохимического состава ферментов крови, выявил положительное влияние иммуномодулирующего средства на динамику клинико-лабораторных результатов, а также показателей местной неспецифической защиты, поскольку Галавит изменял функцию активности макрофагов и регулировал синтез цитокинов, тем самым, способствовал ускорению регенерации тканей. Была отмечена длительная клиническая ремиссия заболевания и отсутствие рецидивов в течение 6 месяцев [79, 90]. Включение этого же препарата в схему комплексного лечения хронического рецидивирующего афтозного стоматита, но уже в таблетированной форме для сублингвального применения, позволило В.Ф. Михальченко и соавт. (2015) на основании клинических данных сделать вывод, что местное влияние иммуномодулятора Галавит позволило уменьшить сроки эпителизации афт, способствовало длительной ремиссии данного заболевания [92].

Помимо активного применения локальной иммунотерапии при лечении заболеваний тканей пародонта и СОПР, имеются литературные данные о местном использовании иммуномодуляторов в комплексном лечении альвеолита. В частности, Р.Е. Хоружая и соавт. (2014) использовали полиоксидоний, О.Ю. Петропавловская (1999) – интерлейкин -1 в виде фармакологической комбинации, вводимой в лунку, что достоверно сократило

срок длительности лечения, минимизировало развитие аллергической реакции [104, 149]. Для профилактики инфекционно-воспалительных осложнений или осложнённого течения послеоперационного периода у пациентов при амбулаторных хирургических вмешательствах в полости рта Г.Д. Ахмедов (2012) применил отечественный препарат суперлимф в виде орошения шприцом зоны хирургического вмешательства 2 мл раствора препарата (100 мкг) во время и после операции (дентальная имплантация, синус-лифтинг, цистэктомия, удаление третьего моляра). Динамическое наблюдение уровня цитокинов, проведенное в течение 2-х недель у пациентов с выявленными послеоперационными инфекционно-воспалительными осложнениями, свидетельствовало о развивающемся дисбалансе иммунной системы - высокое содержания в сыворотке крови провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6 и ФНО- $\alpha$ , зависящее от вида оперативного вмешательства в полости рта. При терапии препаратом суперлимф отмечалось достоверное снижение показателей провоспалительных цитокинов, что указывало на наличие противовоспалительного эффекта у препарата [13].

При проведении любых оперативных вмешательств в ответ на повреждение тканей развивается типичная картина воспаления, с ее классическим проявлением – наличие отека, покраснение, появление болевого синдрома и нарушение функций пораженного участка [6]. В процессе воспаления выделяют две фазы реакции, при первой происходит продукция провоспалительных цитокинов, которые участвуют в организации воспалительного ответа, во второй – начинается выброс противовоспалительных медиаторов, ограничивающих воспаление. В целом острая фаза воспаления длится несколько дней, но при определенных обстоятельствах может затянуться [119, 164]. За осуществление фагоцитоза на ранней стадии защиты ответственны нейтрофилы, время реакции их на воспалительные стимулы составляет от нескольких минут, до нескольких часов. Менее многочисленные макрофаги, формирующиеся из циркулирующих моноцитов, проникают в участок повреждения от нескольких

часов до нескольких дней [164]. Но они выполняют другие функции, в частности секретируют цитокины семейства IL-1, которые стимулирует активацию самих полиморфноядерных нейтрофилов, усиливая их миграцию из кровотока [59]. Цитокины являются непосредственными участниками воспаления и иммунных реакций, происходящих в организме при заболеваниях [71]. В нормальных условиях острое воспаление завершается быстро, а вот восстановление поврежденных тканей происходит с помощью иммунной системы уже после элиминации патогена. В этом большая роль отводится сбалансированному взаимодействию цитокинов, которые выступают в роли регуляторов всех основных этапов жизнедеятельности и их биологический эффект распространяется далеко за пределы иммунной системы [6, 31, 125]. Известно, что при всех заболеваниях полости рта дисбаланс иммунной системы обусловлен дефицитом эндогенных цитокинов, особенно когда иммунокомпетентные клетки неспособны адекватно отвечать на внешнюю стимуляцию в условиях угнетения всех звеньев иммунитета [125]. Исходя из вышесказанного, для достижения сбалансированного соотношения регенерации и воспаления, во избежание возникновения нежелательных последствий хирургического лечения, необходимо медикаментозное влияние на местном уровне на процессы реакции воспаления за счет иммуномодулирующей терапии [24, 31, 49, 65, 71, 125]. Считается, что именно местное использование цитокинов является одним из наиболее перспективных направлений иммунотерапии [31, 57]. В настоящее время из рекомбинантных цитокинов в стоматологической практике наиболее широкое применение получили беталейкин (IL-1 $\beta$ ), ронколейкин (IL-2) и интерфероны.

Беталейкин ® – лекарственный препарат на основе рекомбинантного интерлейкина-1 $\beta$  человека, полный аналог человеческого белка IL-1 $\beta$ , созданный методами генной инженерии. Препарат активно внедряется в клиническую практику в качестве иммуностимулятора при вторичных иммунодефицитных состояниях, развивающихся после тяжелых травм, обширных хирургических вмешательств, в результате гнойно-деструктивных

процессов, в том числе и как средство для местной иммунотерапии [3, 4, 6, 8, 16, 24, 31, 43, 57, 64, 65, 73, 75, 89, 123, 124, 135, 185, 215]. В частности, Т.А. Сафиновой (2010) местно был применен беталейкин, который вводился в пародонтальные карманы. В серии предварительных исследований автор выявил - сдвиги в иммунной системе больных с хроническим генерализованным пародонтитом, проявляющиеся в ослаблении факторов иммунитета на местном уровне. В процессе исследования установлено, что локальное действие беталейкина привело к нормализации уровня провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов: снижение содержания цитокина IL-1 $\beta$ , ИФН- $\gamma$  и достоверное возрастание содержания IL-4, что свидетельствовало об активации в очаге воспаления макрофагов, являющихся основными продуцентами этих цитокинов [124]. Успешно применила беталейкин при местном лечении одонтогенных флегмон ЧЛЮ и шеи Л.С. Латюшина (2003, 2009). Препарат оказал значительную клиническую эффективность, преимущественно воздействуя на фагоцитарную функцию нейтрофилов местного очага воспаления [74, 75].

Ронколейкин ® - рекомбинантный интерлейкин-2 человека. С 2008 года широко применяется в клинике, как отечественный биотехнологический иммунокорректор, обладающий противогрибковой, противовирусной и противобактериальной активностью [6, 49, 50, 57, 68, 72, 74, 75, 80, 167]. В настоящее время опубликованы положительные результаты его применения в стоматологии, в частности, И. А. Самойленко (2014) включил ронколейкин в комплекс лечебно-профилактических мероприятий пациентам с генерализованной формой пародонтита перед имплантологическим лечением, что позволило добиться элиминации вирулентных бактерий для предупреждения воспалительных осложнений в отсроченном периоде после дентальной имплантации [122]. Е.В Кравченко и Д.С. Кравченко (2012) использовали ронколейкин для обработки раневой поверхности после проведения кюретажа и в течении 5-ти дней вводили его с турундами в пародонтальные карманы. В результате лечения генерализованной формы

пародонтита легкой и средней степени на фоне увеличения IL- 1 $\alpha$ , ФНО $\alpha$  и ИФ $\gamma$  как в сыворотке, так и в смывах пародонтальных карманов, добились значительного уменьшения синтеза провоспалительных цитокинов, в 2 раза быстрее клинической ремиссии, чем при обычном методе лечения [68].

Обращает на себя внимание дефицит научных исследований по вопросу применения локальной иммунокоррекции при проведении дентальной имплантации и связанной с ней хирургическими вмешательствами (закрытого синус-лифтинга, открытого синус-лифтинга, костной пластики). Работ по применению препарата беталейкина в этом направлении нет. В доступной литературе описан способ локального применения интерлейкина-2 путем добавления его в кровь пациента, взятой до операции из локтевой вены, из расчета 100 МЕ препарата на 10 мл крови (В.Н. Соломин, 2012). Смесь центрифугировали для получения FRP – лоскутов, которые измельчали и добавляли к костному материалу Bio-Oss. Полученный биотрансплантат, применяли при синус-лифтинге и аугментации альвеолярного отростка. Эти способы позволили сократить сроки заживления послеоперационной раны и способствовали стимуляции остеогенеза в зоне имплантации и аугментата. Автор рекомендует применять ронколейкин в дентальной имплантологии, особенно при проведении синус-лифтинга, что согласуется с требованиями современной иммунологии [127]. Вышеуказанные способы использования ронколейкина в силу ряда причин имеют ограниченное применение, что связано с предварительным забором крови у пациента и сочетания ронколейкина с дорогостоящим костно - пластическим материалом. Также отсутствуют данные о применении рекомбинантных цитокинов при закрытом синус-лифтинге с одномоментной дентальной имплантацией и сокращением при этом числа воспалительных осложнений. В 2006г. И.В. Бондаренко и С.П. Сысолятин высказали мнение о том, что иммуномодулирующие лекарственные средства различной химической природы ускоряют процессы заживления раневого поля и снижают риск воспалительных осложнений, а при имплантации способствуют надежной фиксации металлоконструкции в

костной ткани [22]. Таким образом, несмотря на многочисленные литературные данные, посвященные проблемам местной иммунотерапии при стоматологической патологии, работ, изучающих локальное влияние иммуномодуляторов при имплантологическом лечении и связанным с ним различных методов оперативного вмешательства, недостаточно.

Материалы данной главы опубликованы в следующих работах:

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

## **Глава 2. Материалы и методы исследования**

### **2.1. Характеристика обследованных пациентов**

Работа выполнялась в период с 2013 по 2015 гг. на клинической базе кафедры Хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии (ЗАО МЦ ЧТПЗ отделение стоматологии ЛДП), центральной научно-исследовательской лаборатории, научно-исследовательского института иммунологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Проводилось обследование 105 пациентов, получивших стоматологическое лечение с целью восстановления целостности зубных рядов дентальными имплантатами с последующим изготовлением несъемной ортопедической конструкции. Критерии включения пациентов для исследования: 1) наличие включенного и концевого 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 в анамнезе и на момент обращения; 2) гормональные нарушения; 3) онкологические заболевания; 4) аутоиммунные заболевания; 5) беременность, лактация; 6) отказ пациента от участия в обследовании. Диагноз определялся в соответствии с международной статистической классификацией болезнью K08.1 — Потеря зубов вследствие несчастного случая, удаления или локальной периодонтальной болезни (МКБ-10, 1997). Первичный осмотр пациентов осуществлялся стоматологом-хирургом и стоматологом-ортопедом с целью планирования лечения и достижения прогнозируемого долгосрочного результата.



Помимо результатов клинико-иммунологического обследования пациентов, в работе представлены данные ретроспективного анализа 804-х медицинских карт пациентов стоматологического профиля (форма № 043\у), получавших лечение с применением имплантатов на клинической базе кафедры Хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО ЮУГМУ (ЗАО МЦ ЧТПЗ отделение стоматологии ЛДП) за период с 2010 по 2012 годы.

Проводимое исследование характеризовалось двухкомпонентным дизайном (рисунок 1).



Рисунок 1 – Дизайн исследования

*Первый этап* связан с выявлением особенностей течения и исхода лечения пациентов, которым был проведен закрытый синус-лифтинг с одномоментной денальной имплантацией (ЗСЛ с ОДИ) в зависимости от особенностей проведения оперативного вмешательства - зарегистрированной точечной перфорации слизистой оболочки верхнечелюстного синуса (СОВЧС), являющимся наиболее частым осложнением данного вида оперативного вмешательства [140, 145, 146, 163]. Проведено проспективное клинико-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 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 (таблица 1).

*На втором этапе* работы проводилось краткосрочное, проспективное, сравнительное, «простое слепое» рандомизированное исследование с целью изучения клинико-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» (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» (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 (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 остеотомной методике [162].

Таблица 1 - Распределение пациентов по полу и возрасту на первом этапе исследования

Пациенты		Мужчины		Женщины		Всего	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1-я группа (n=26)	количество	6	17%	20	57%	26	74%
	возраст (Med)	43 [37; 49]		43 [36; 51]		43 [37; 49]	
2-я группа (n=9)	количество	4	12%	5	14%	9	26%
	возраст (Med)	47 [43; 54]		45 [40; 49]		47 [43; 49]	
Всего (n=35)	количество	10	29%	25	71%	35	100%
	возраст (Med)	45 [41; 49]		44 [37; 49]		43 [37; 49]	

*Примечание: статистически значимых различий по критерию  $\chi^2$  между группами не выявлено.*

Таблица 2 – Количество, средний возраст пациентов различных групп и клинически здоровых лиц, включенных в рандомизированное исследование на втором этапе работы

Пациенты		Мужчины		Женщины		Всего	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1) группа «Беталейкин» (n = 35)	количество	11	31%	24	69%	35	100%
	возраст (Med)	42 [35; 53]		40 [35; 53]		41 [35; 50]	
2) группа «Ронколейкин» (n = 35)	количество	10	29%	25	71%	35	100%
	возраст (Med)	39,5[35; 47]		42,5[34; 49]		42[34; 48]	
3) группа сравнения (n = 35)	количество	10	29%	25	71%	35	100%
	возраст (Med)	45 [41; 49]		44 [37; 49]		43 [37; 49]	
Всего (n =105)	количество	31	30%	74	70%	105	100%
	возраст (Med)	43 [36; 50]		42 [36; 49]		43 [37; 49]	
4) контрольная группа (n=10)	количество	2	20%	8	80%	10	100%
	возраст (Med)	42		42 [37; 47]		44 [40; 47]	

*Примечание: статистически значимых различий по критерию  $\chi^2$  между группами не выявлено.*

Группу контроля составили 10 клинически здоровых жителей г. Челябинска не курящих, с санированной полостью рта, 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 (таблица 2). Из общего числа, включенных в исследование пациентов, было 33 мужчины (29%) и 82 женщины (71%), в возрасте от 29 до 57 лет (таблица 3).

Таблица 3 - Распределение всех пациентов по гендерному и возрастному признакам

Возраст/пол	мужчины		женщины		Итого	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
20-29 лет	1	1%	7	6%	8	7%
30-39 лет	11	9,5%	26	22,4%	37	32%
40-49 лет	11	9,5%	31	27%	42	37%
50 лет и старше	10	8,6%	18	15,6%	28	24%
Итого	33	28,6%	82	71,4%	115	100%

*Примечание: статистически значимых различий по критерию  $\chi^2$  между группами не выявлено*

Таким образом, представленные пациенты всех групп сопоставимы по полу и возрасту.

## 2.2. Клинические методы обследования

Стоматологическое обследование пациентов проводили по общепринятым методикам. На каждого пациента выписывалась медицинская карта стоматологического больного (форма № 043\у), в которую заносились жалобы, анамнез заболевания, результаты первичного осмотра, лабораторные показатели, анкета здоровья, план поэтапного лечения восстановления утраченных зубов. Хронические заболевания пациентов, не относящиеся к абсолютным и относительным противопоказаниям для дентальной

имплантации, были вне обострения, что подтверждалось заключением соответствующих специалистов.

Клиническое исследование полости рта включало в себя традиционные методы: осмотр, пальпация, перкуссия, зондирование. При осмотре оценивали состояние слизистой оболочки полости рта (влажность, цвет), 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)) (таблица 4).

Таблица 4 - Показатели индекса КПУ(з), индекса гигиены пациентов различных групп и клинически здоровых лиц, включенных в рандомизированное исследование

Пациенты	КПУ(з)	Гигиенический индекс
1) группа «Беталейкин» (n= 35)	15 [10; 18] $p_{1-4}=0,01$	0,8 [0,6; 1,2] $p_{1-4}=0,0004$
2) группа «Ронколейкин» (n= 35)	14 [12; 17] $p_{2-4}=0,005$	0,7 [0,5; 1,2] $p_{2-4}=0,005$
3) группа сравнения (n= 35)	15 [12; 20] $p_{3-4}=0,00$	0,8 [0,6; 1,0] $p_{3-4}=0,001$
4) контрольная группа (n=10)	9 [8; 13]	1,2 [1,0; 1,25]
<i>Примечание: <math>p \leq 0,05</math>-статистическая значимость различий с группой контроля</i>		

Оценку гигиенического состояния полости рта проводили, используя индекс эффективности гигиены Quigley-Hein (1962) в модификации Turesky (1970) [60]. Окрашивались вестибулярные и оральные поверхности зубов в области 6 точек, по три на каждой. Оценивали все зубы, за исключением третьих моляров и зубов, покрытых искусственными коронками. Суммировали полученные баллы по критерию оценки индекса и делили на число обследуемых поверхностей. Интерпретация индекса: 0 – отличная

гигиена полости рта; 0-0,6 – хорошая гигиена полости рта; 0,7-1,6 – удовлетворительная гигиена полости рта; более 1,7 – неудовлетворительная гигиена полости рта. Индекс КПУ (з) – сумма кариозных («К»), пломбированных («П») и удаленных («У») зубов у одного обследуемого [60]. Осматривались все сохранившиеся зубы с помощью зонда и зеркала.

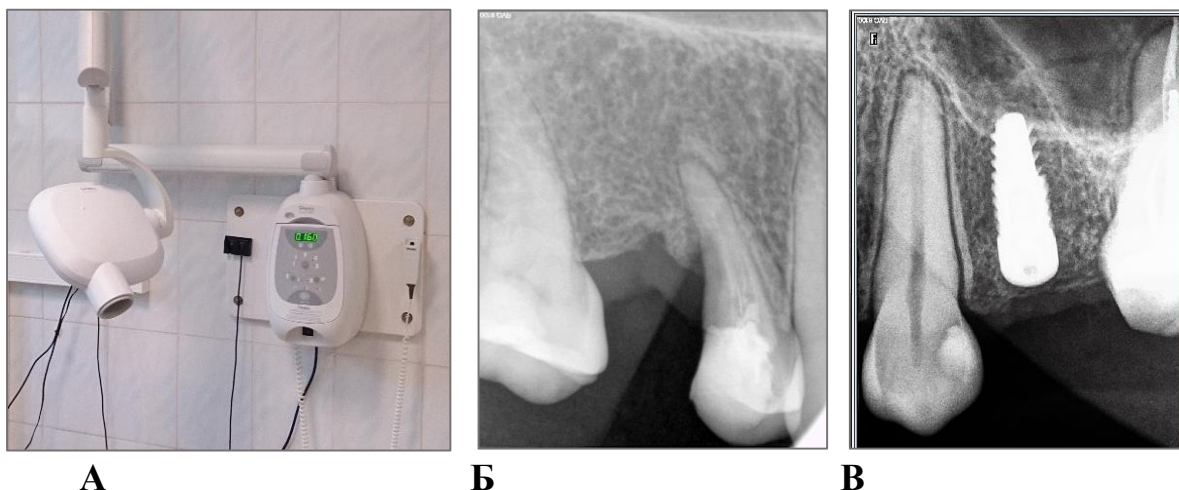
Оценка показателей стоматологического здоровья пациентов, включенных в исследование выявила статистически значимое увеличение индекса КПУ(з) по сравнению с контрольной группой и в пределах нормальных показателей уровень гигиены полости рта.

Клинические показатели послеоперационного периода оценивались по срокам купирования (сутки): отек мягких тканей лица (подглазничной и щечной областей); боль в области операционной раны (отсутствие, умеренная, выраженная, интенсивная); гиперемия и отек слизистой оболочки полости рта (СОПР) в периимплантной зоне (альвеолярный отросток верхней челюсти); состоятельность швов и процесс эпителизации СОПР в области имплантации (расхождение краев раны, наличие экссудата); затруднение носового дыхания на стороне оперативного вмешательства; наличие осложнений (образование свищевого хода в зоне установленного имплантата). Вышеуказанные показатели приравнивались к 3-х бальной сенсорно-аналоговой шкале (0 – отсутствие, 1 – умеренное проявление; 2 – выраженное проявление; 3 – значительное проявление) [36]. Суммируя баллы по каждому клиническому признаку, вычисляли интегральный показатель - общий клинический балл.

### **2.3. Рентгенологические и инструментальные методы обследования**

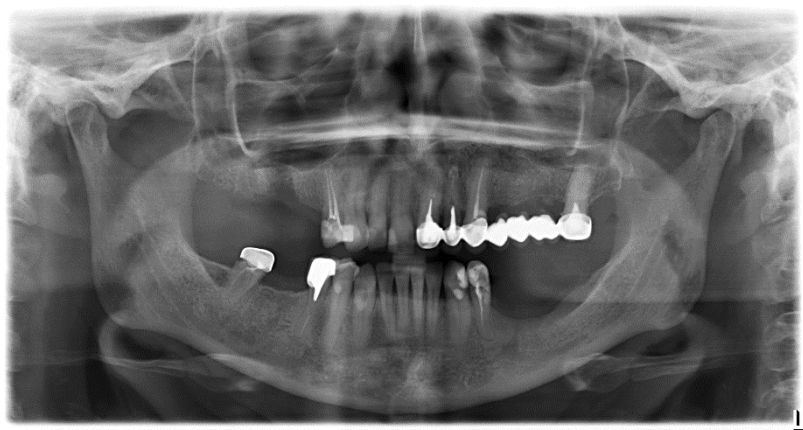
**Визиография.** При наличии незначительных по протяженности дефектов зубных рядов проводили внутриротовую рентгенографию на современном дентальном высокочастотном рентгеновском аппарате «Xpert DC» производства фирмы «Gendex Dental Systems» (США), обладающего всеми возможностями для получения чёрно-белых изображений полости рта, работающего совместно с радиовизиографом стоматологическим «Kodak

RVG 5100 Digital Radiography System» (рисунок 2А). Выполнение интраоральной рентгенографии осуществлялось на датчике (сенсоре) с последующей передачей изображения на экран монитора [37, 112]. Технические характеристики рентгеновского аппарата: 1) максимальное анодное напряжение - 65 кВ; 2) сила тока – 7 мА; 3) время экспозиции – 0,02-2 сек. Во время проведения рентгеновского исследования, пациенты находились в положении сидя. Согласно инструкции по эксплуатации, изолированный датчик располагался около снимаемого объекта в полости рта параллельно трубке излучателя. Цифровая информация поступала в память компьютера, обрабатывалась в нем и выходила на экран монитора. Все проведенные снимки хранятся в единой компьютерной базе стоматологического отделения ЗАО МЦ ЧТПЗ. Прицельная рентгенография проводилась при недостаточно четком воспроизведении на ОПТГ периапикальных изменений в области зубов, граничащих с местом будущей имплантации [129]. Из-за уменьшения объема исследуемого поля и наличия значительных искажений внутриротовая контактная рентгенография осуществлялась выборочно для интраоперационного и послеоперационного контроля в процессе или после дентальной имплантации (рисунок 2Б, 2В) [40].



**Рисунок 2 – А) рентгеновский аппарат «Xpert DC»; Б) пример внутриротовой визиографии до операции; В) пример внутриротовой визиографии после операции**

**Ортопантомография (ОПТГ).** Ортопантомография является основной методикой рентгенологического исследования при диагностике различных патологических процессов в лицевом отделе черепа. Она позволяет выявить дефекты в костной ткани от 1,5 до 2,0 мм в диаметре и твердых тканях зуба от 0,5 до 1,0 мм [37]. Данная методика наиболее доступна и достаточно стандартизирована [40, 112]. Учитывая все это, базовым видом исследования являлась ортопантомография, проводимая всем пациентам во время первичной консультации. ОПТГ выполняли на панорамном рентгеновском аппарате Sirona Dental Systems GmbH «ORTHOPHOS XG Plus» - Германия (заводской №5930990D3352, 2009 года выпуска). Технические характеристики аппарата: 1) максимальное анодное напряжение - 90 кВ; 2) сила тока – 16 мА; 3) время экспозиции – 14,2 сек. Пациентов ставили к аппарату в соответствии с рекомендациями фирмы-изготовителя. Укладка осуществлялась по ориентирам световой разметки, проецируемой на лицо пациента [98]. Зубные ряды разобщались путем накусывания центрующе-разобщающей площадки аппарата центральными резцами, согласно инструкции. Во время съемки, губы пациента находились в сомкнутом состоянии, кончик языка прилегал к небу. Голова фиксировалась головодержателями.

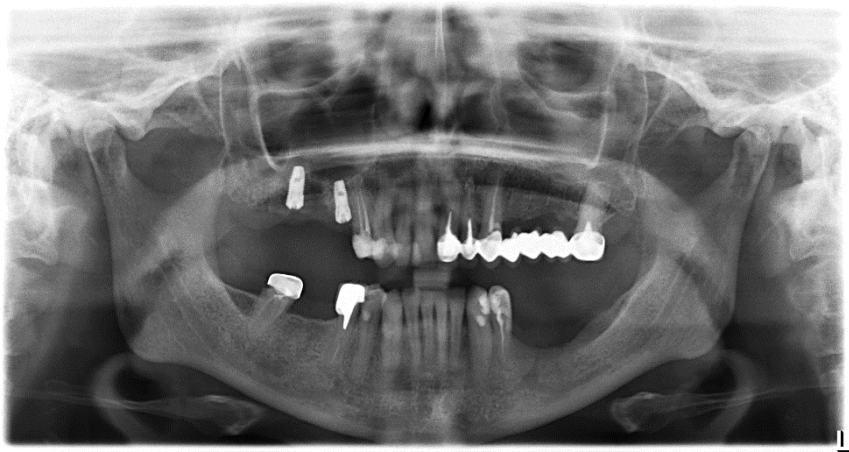


**Рисунок 3 - Предоперационное обследование**

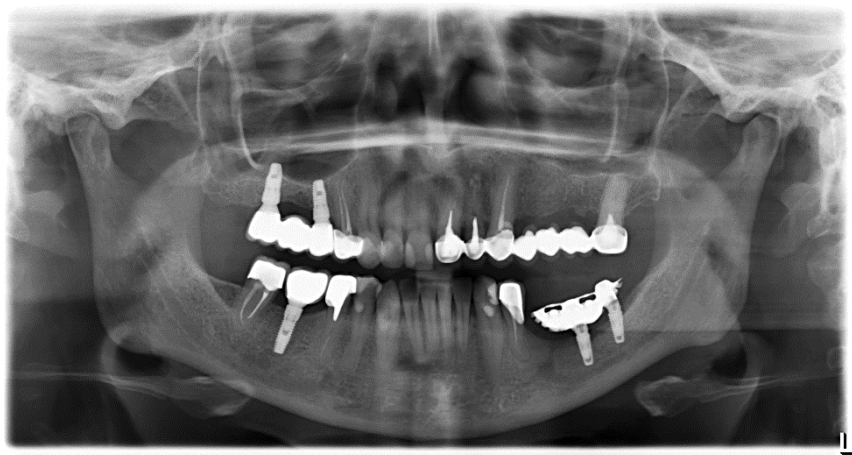
По ОПТГ проводили оценку состояния зубных рядов пародонта и пародонта зубов, качество лечения осложненных форм кариеса и необходимость в санации полости рта. Определяли высоту альвеолярного отростка верхней челюсти до границы верхнечелюстного синуса, наличие



костной патологии в имплантируемой зоне, тип пневматизации верхнечелюстной пазухи, отсутствие инородных тел внутри. Для планирования хирургического этапа в простых клинических ситуациях этой информации было достаточно. На рисунках 3, 4 и 5 представлены изображения, получаемые при ортопантомографическом исследовании.



**Рисунок 4 - Послеоперационное контрольное обследование**



**Рисунок 5 - Контроль фиксации ортопедической конструкции**

**Конусно-лучевая компьютерная томография, методика оптической денситометрии периимплантной зоны.** Компьютерная рентгенография представляет собой послойное рентгенологическое исследование объекта с помощью компьютерной реконструкции объекта, которое получается при круговом сканировании узким пучком рентгеновского излучателя [9]. Учитывая, что панорамная томограмма зубных рядов является двухмерным

изображением, зачастую невозможно было определить пространственный наклон альвеолярных отделов челюсти [106, 115, 116].

С целью получения дополнительной информации (точное измерение толщины костной ткани в небно-вестибулярном направлении, морфологической структуры дна пазухи, состояние слизистой оболочки верхнечелюстного синуса) проводилась конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ) на аппарате Sirona the Dental Company «ORTHOPHOS XG 3D / Сerph (Германия) (рисунок 6).



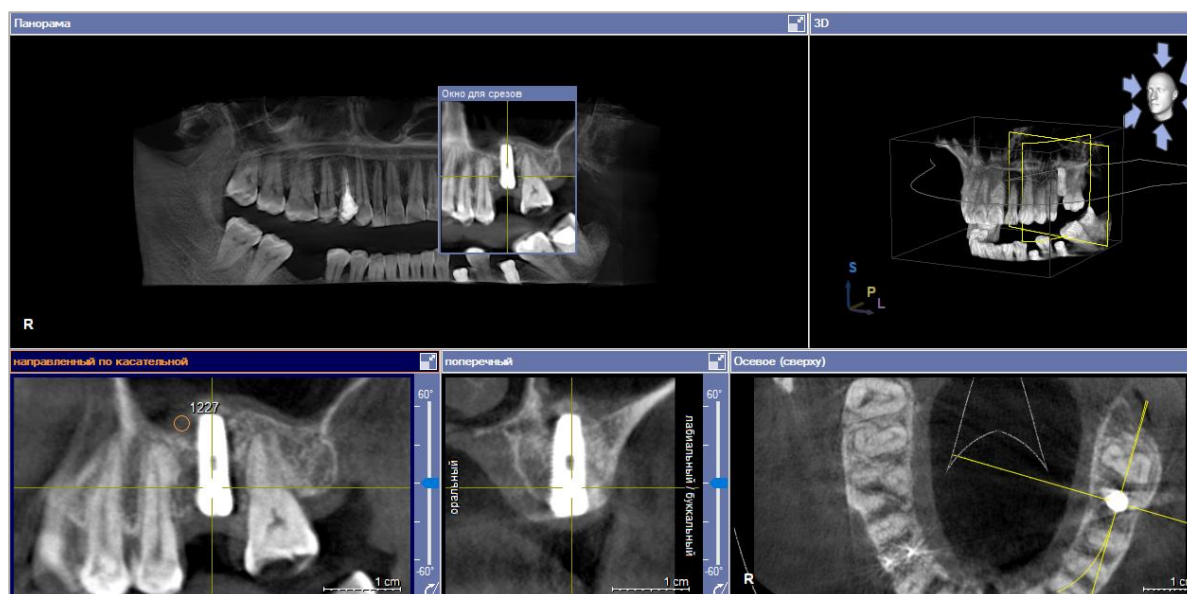
**Рисунок 6 - Аппарат Sirona the Dental Company «ORTHOPHOS XG 3D / Сerph (Германия).**

Аппарат состоит из компьютерного блока управления с коническим пучком излучения и предназначен для исследования обеих челюстей. Технические характеристики: 1) выходная мощность излучателя  $90\text{кВ}/12\text{мА} = 1080\text{ Вт}$  при любом времени излучения; 2) напряжение на трубке – 60 - 90 кВ; 2) ток на рубке – 3 - 16 мА; 3) время дистанционной рентгенографии – 14,9с; масштаб изображений при дистанционной рентгенографии – ок.1:1,1, т.е.

изображение увеличено по сравнению с действительными размерами в среднем на 10%; общая фильтрация в рентгеновском излучателе -  $>2,5 \text{ AI} / 90 \text{ ПЕС } 60522 \text{ } 0,3 \text{ мм Cu}$  при объемной рентгенографии. Согласно инструкции по эксплуатации, пациентов ставили к томографу и осуществляли укладку по световым ориентирам, проходящим по центру лица. Путем накусывания центрирующе-разобщающей пластинки, зубные ряды разобщались для того, чтобы фронтальные отделы обеих челюстей располагались в одной вертикальной плоскости и равномерно попадали в выделяемый слой [40, 115].

Из всех рентгенологических методик, применяемых в стоматологии, только КЛКТ является предпочтительной для анализа костной структуры, образованной в процессе интеграции имплантата [106]. Костный регенерат визуализируется в многоплоскостном и объемном режиме [120]. Из всех видов исследований, была выбрана количественная компьютерная томография, при которой фиксировалась величина оптической плотности костной ткани с помощью объемной визуализации слоя [116]. Проводили КЛКТ для динамической оценки состояния костной структуры вокруг апикальной части имплантата на границе с верхнечелюстным синусом, после инсталляции имплантата и через четыре месяца при установке винт-формирователя десны. Учитывая тот факт, что нахождение пациента в одной позиции при выполнении снимка и сопоставление срезов, полностью анатомически совпадающих в пространстве (точное совмещение изображения) затруднительно, находили идентичные точки соприкосновения для проведения динамической денситометрии в оптических единицах по оттенкам «серого» для исследования структуры костной ткани [60]. Для измерения плотности костной ткани в периапикальной зоне имплантата в сагиттальной плоскости выравнивали фронтальную и сагиттальную оси в точке пересечения осей по имплантату и оценивали с помощью окна плотности диаметром 2-3мм, направляемое в область верхушки имплантата [128]. Измерения определяли по 5 точкам в передне-дистальной апикальной части имплантата. Получали показатель, который автоматически рассчитывался программой, выводился в

окно среза томограммы и выражался в условных единицах показателя «серого» (Sirona the Dental Company «ORTHOPHOS XG 3D / Ceph Германия) (рисунок 7) [120, 128].



**Рисунок 7 – Определение показаний оптической денситометрии.**

**Определение степени интеграции имплантатов.** Аппарат Периотест<sup>®</sup> С (Periotest<sup>®</sup> S) производства компании «Медицинская промышленность Гульден» по лицензии фирмы Сименс (Германия) предназначен для определения степени подвижности зуба или имплантата и обеспечивает точное, объективное измерение устойчивости имплантата. «Периотест С» подтверждает остеоинтеграцию имплантата объективным, воспроизводимым измерением (рисунок 8А).

Первичная стабильность имплантата является необходимым условием для остеоинтеграции и характеризуется микроподвижностью [14, 100, 106, 172, 205]. Методика основана на контролируемой перкуссии, создаваемой толчком катушки по центру заглушки имплантата или винта-формирователя десны. Регулирующая катушка обеспечивает скорость стучащего бойка, которая является постоянной 0,2 м/с с компенсацией трения и силы тяжести. На дисплее прибора появляются результаты измерения, сопровождающиеся звуковым рядом. Показатели остеоинтеграции варьируют от -08 до +50, чем

меньше показатель, тем выше стабильность имплантата в кости. Показатели более 20 не составляют интереса в имплантологии. Значение Periotest от -8 до 0 свидетельствует о хорошей остеоинтеграции (разработка фирмы Siemens), имплантат хорошо интегрирован и может быть нагружен [207].



**А**

**Б**

**Рисунок 8 - А) внешний вид аппарата «Периотест С»; Б) измерение устойчивости имплантата после операции и через 4 месяца**

Для определения стабильности имплантата в кости проводили измерение после инсталляции и через четыре месяца, в момент открытия имплантата, и установки формирователя десневого контура. Данные выражались в условных единицах (рисунок 8Б).

## **2.4. Лабораторные методы исследования**

### **2.4.1. Цитологическое исследование носового секрета**

Цитологическое исследование носового секрета достаточно информативно для морфологической диагностики особенности патологического процесса в полости носа и придаточных пазухах [3, 57]. Мазок – перепечаток является распространенным эксфолиативным методом, при котором для исследования используются свободнолежащие или готовые

отторгнуться с поверхности слизистой оболочки клетки. Метод не травматичный, хорошо переносится больными [8]. Для приготовления мазка забор материала проводили ватным тупфером из-под средней носовой раковины и наносили на предварительно обезжиренное предметное стекло. Полученные мазки фиксировали 96% этанолом в течение 1 минуты и высушивали на воздухе. Забор материала проводили до операции и после - на 3-и, 6-е и 12-е сутки наблюдения. Мазок окрашивали по методу Романовского-Гимза, выдерживали 20 минут и микроскопировали при помощи иммерсионной микроскопии увеличением в 2000 раз (микроскоп Nikon, модель ECLIPSE E100, Япония). Определяли относительное содержание (%) нейтрофилов, лимфоцитов, макрофагов и эозинофилов при подсчете не менее 200 клеток.

#### **2.4.2. Иммунологические исследования смешанной слюны**

Изучение уровня цитокинов и sIgA проводили в нестимулированной смешанной слюне. Забор слюны проводился до начала операции, затем на 6-е, 12-е, 24-е сутки. Перед сбором материала пациенты ополаскивали полость рта дистиллированной водой, собирали слюну без стимуляции путем сплевывания в микропробирку «Эппендорф» в течении 5 минут. Полученные образцы ротовой жидкости немедленно замораживались и хранились до момента исследования [23, 29, 34, 121, 248]. Были использованы соответствующие наборы реактивов для иммуноферментного анализа производства ООО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург): интерлейкина-1 человека «ИЛ 1-β»; интерлейкина-2 человека «ИФА-IL-2»; интерлейкина-8 человека «ИФА-IL-8»; интерлейкина-10 человека «ИФА-IL-10»; «ELISA-IL-1R» для определения рецепторного антагониста интерлейкина-1 (РАИЛ); «ИФА-IFN-gamma» и «IFN-alpha» для количественного определения интерферона-гамма (ИФН-гамма) и интерферона-альфа (ИФН-альфа) человека в исследуемых образцах.

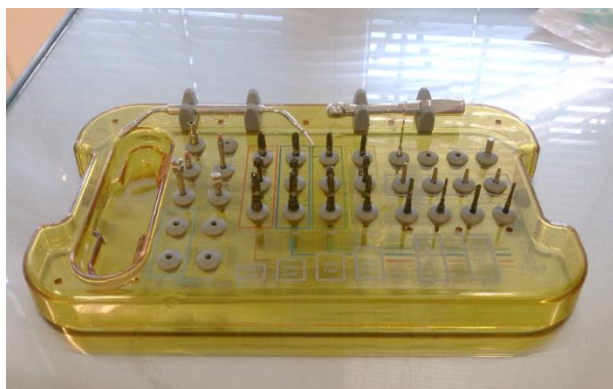
Определение концентрации цитокинов проводили строго по инструкциям, которые прилагались к каждой тест-системе. Метод

определения основан на трехстадийном «сэндвич» – варианте твердофазного иммуноферментного анализа с использованием моно и поликлональных антител. На автоматическом анализаторе «Personal Lab» (Италия) определяли оптическую плотность всех проб, результаты концентрации цитокинов получали в пг/мл.

Секреторный IgA относится к одним из клеточных показателей «местного иммунитета». Исследование проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Использовался специальный набор «IgA секреторный – ИФА – БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск) для количественного определения секреторного IgA в биологических жидкостях человека. Набор реагентов А-8668. Результаты выражали в мг/л, согласно инструкции производителя (разведение 1:2000), полученные значения (по графику) умножали на 20.

## **2.5. Хирургическое и медикаментозное лечение пациентов, включенных в исследование**

Всем пациентам проводилась операция дентальная имплантация в дистальных отделах верхней челюсти с проведением дополнительной манипуляции ЗСЛ по общепринятой методике, которая позволяет увеличить высоту кости вблизи границы верхнечелюстного синуса. Параметры минимальной высоты базальной кости были в пределах 6-8 мм. Во время операций использовались самонарезающиеся винтовые имплантаты одной имплантологической системы производства Ю. Корея. Апикальная часть изделия имеет вид сглаженного конуса, поверхность была подвергнута грубозернистой пескоструйной обработке и протравлена кислотой. Диаметр установленных имплантатов от 3,8 до 4,3 мм, длина от 8 до 10 мм. Формирование костного ложа осуществлялось соответствующим набором фрез (рисунок 9А).



А



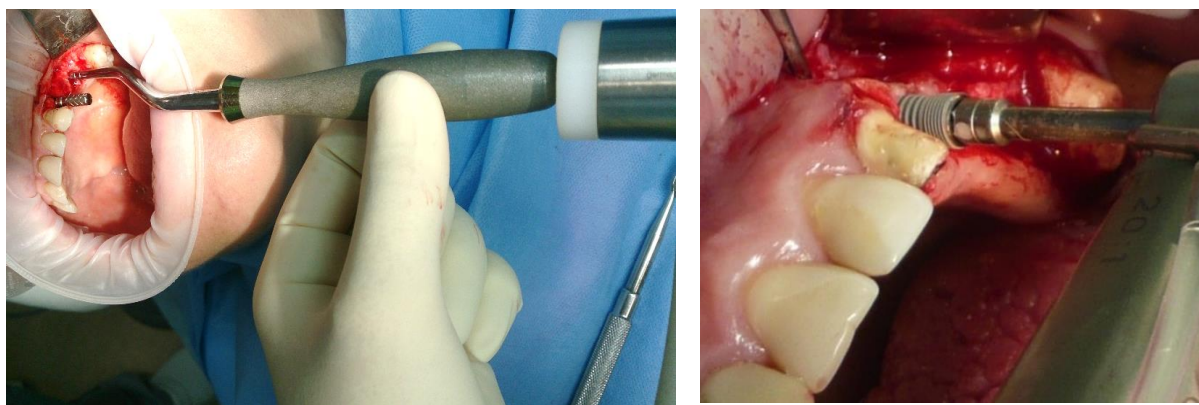
Б

**Рисунок 9 - А) хирургический набор для установки имплантатов; Б) формирование костного ложа под имплантат пилотным бором**

Методика операции: после инфильтрационной анестезии 4% раствором артикаина проводился разрез слизистой оболочки по середине альвеолярного гребня или с небольшим смещением в небную сторону на верхней челюсти. Отслаивали слизисто-надкостничный лоскут для обнажения альвеолярной кости в области отсутствующих зубов. В соответствии с правилами препарирования кости, формировалось костное ложе для имплантата, не доходя 1-2 мм до верхнечелюстной пазухи.

Этапы формирования: 1) пилотное препарирование тонким спиральным бором 1-2 мм; 2) первичное препарирование фрезой 2,5 мм для определения глубины и направления оси костного ложа имплантата; 3) промежуточное препарирование пилотными сверлами различного диаметра до формирования необходимой ширины ложа (рисунок 9Б); 4) завершающее препарирование кортикального слоя кости; 5) «надламывание» костной стенки дна гайморовой пазухи по типу «зеленой веточки» остетомом соответствующего диаметра, постукивая молоточком строго вдоль аксиальной линии через сформированное костное ложе (рисунок 10А); 6) инсталляция имплантата с помощью физиодиспенсера, величин крутящего момента 40 N/cm до достижения хорошей первичной стабильности (рисунок 10Б); 7) закрытие имплантата винтом-заглушкой [129].



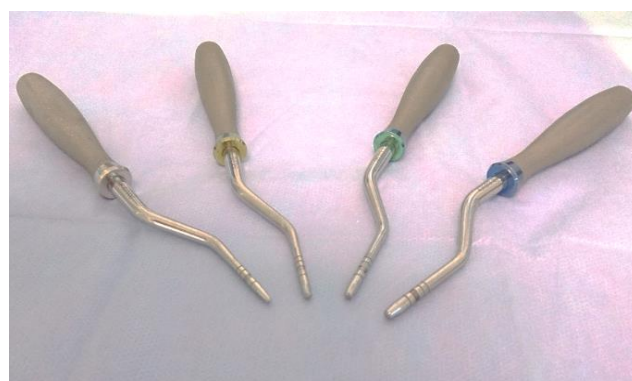


А

Б

**Рисунок 10 – А) работа остеотомом при проведении закрытого синус-лифтинга; Б) установка имплантата машинным имплантоводом**

Во время работы использовался физиодиспенсер Surgic XT Plus (с оптикой наконечник Ti-Max X-SG20L) в комплекте с педалью, мотором, наконечником, понижающим 20:1 и системой подачи физиологического раствора (рисунок 11А). Скорость вращения инструмента в пределах 500-1000 об. /мин. Остеотомы фирмы с вогнутой рабочей частью, являющиеся альтернативой финишной фрезы [177, 203]. Каждый остеотом соответствовал диаметру устанавливаемого имплантата (рисунок 11Б).



А

Б

**Рисунок 11 - А) физиодиспенсер Surgic XT Plus; Б) набор остеотомов**

Показанием для проведения имплантации являлись включенные и концевые дефекты зубного ряда дистального отдела верхней челюсти (ВЧ). В рамках исследования было установлено 146 имплантатов: отсутствие одного зуба – 64 (61%) клинических случаев; двух и более зубов, когда

восстановление дефекта зубного ряда проведено установкой 2-мя имплантатами – в 41(39%) клинических случаях, при котором один имплантат был установлен методикой закрытый синус-лифтинг и у всех пациентов учитывалось наличие дефекта зубного ряда на одной из сторон ВЧ, где предполагалось проведение имплантологического лечения (таблица 5).

Таблица 5 - Количество установленных имплантатов в соответствии с клиническими случаями (данные 2013 – 2015 г.г.), (абс., %)

Группы /Наименование		1 имплантат	2 имплплан-тата	Всего
1) группа «Беталейкин» (n= 35)	пац-ты	20 (57%)	15 (43%)	35 (100%)
	Импл.	20 (13,7%)*	30 (20,5%)*	50 (100%)
2) группа «Ронколейкин» (n= 35)	пац-ты	21 (60%)	14 (40%)	35 (100%)
	Импл.	21 (14,3%)*	28 (19,3%)*	49 (100%)
3) группа сравнения (n= 35)	пац-ты	23 (65,7%)	12 (34,3%)	35 (100%)
	Импл.	23 (15,7%)*	24 (16,5%)*	47 (100%)
Всего	пац-ты	64 (61%)	41 (39%)	105 (100%)
	Импл.	64 (43,8%)*	82 (56,2%)*	146 (100%)

*Примечание: в абсолютных значениях представлено \* число имплантатов от общего числа установленных имплантатов.*

Таблица 6 – Перечень фармакологических препаратов, используемых в исследовании в составе базовой медикаментозной терапии

№	Фармакологическая группа (Регистр лекарственных средств России, выпуск 22, 2014)	1) группа «Беталейкин» (n= 35)	2) группа «Ронколейкин» (n= 35)	3) группа сравнения (n= 35)
1.	АТХ группа – А07АА	100%	100%	100%
	Пенициллины полусинтетические + бета лактамаз ингибитор			
	Амоксиклав® (Амоксициллин 875мг + Клавулановая кислота 125мг)	82%	90%	70%
2.	Макролиды и азалиды			
	Сумамед® (Азитромицин 250мг)	18%	10%	30%
2.	АТХ группа - S01BC	100%	100%	100%
	НПВС–Найз® (нимесулид) 100 мг			

Всем пациентам, включенным в исследование, назначалась базовая медикаментозная антибиотикотерапия, прием которой начинался внутрь за 2 часа до операции, с учетом анамнестических данных и с рекомендацией по применению; нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) с целью противовоспалительного эффекта и обезболивания в течение 3-х суток послеоперационного периода (таблица 6).

### **2.5.1. Способы локального применения рекомбинантных цитокинов**

На втором этапе исследования изучали эффективность локальной иммунокоррекции рекомбинантных цитокинов, применяя препараты: беталейкин и гидрогель «Колетекс-Бета»; ронколейкин и разработанную в процессе исследования гелевую форму с содержанием 0,0005 г ронколейкина. Способ локальной иммунокоррекции заключался в орошении раствором иммунопрепарата костного ложа перед установкой имплантата на границе с верхнечелюстной пазухой и применением гелевой формы цитокина, местно воздействуя на слизистую оболочку полости рта в проекции установленного имплантата.

Беталейкин (регистрационное удостоверение № Р N000222/01 от 20.12.2007, производитель Федеральное государственное унитарное предприятие «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» Федерального медико-биологического агентства, СПб., Россия), является рекомбинантным интерлейкином-1 $\beta$ . Генно-инженерный препарат полностью повторяет свойства природного человеческого интерлейкина-1 $\beta$  и разрешен Министерством здравоохранения РФ для клинического применения [57]. Гидрогель «Колетекс-Бета» с альгинатом натрия, димексидом и интерлейкином-1 $\beta$  (ТУ 9393-018-58223785-2011, производитель ООО "Колетекс", Москва, Россия). Получен патент РФ № 2600867 от 27.10.2016г. «Способ локальной иммунокоррекции при

проведении дентальной имплантации с одномоментным закрытым синус-лифтингом».

Ронколейкин ® - рекомбинантный интерлейкин-2 человека является отечественным биотехнологическим иммунокорректором (регистрационный номер ЛС-001810-270711 выпускается ООО «Биотех», СПб., Россия) [49]. Приготовление геля осуществлялось перед применением. 10 г геля содержит интерлейкина-2 человека рекомбинантного 500 000 МЕ (регистрационный номер ЛС-001810-270711), димексида (диметилсульфоксид, регистрационный номер ЛРС-001906/08-180308) - 0,20 мл, NaКМЦ (натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, регистрационный номер CAS 9004-32-4) - 0,50 г, воды очищенной, достаточное количество для получения 10 г геля. Приоритетная справка от 02.02.2016 по заявке № 2016103392 на патент РФ на изобретение «Способ местной иммунотерапии при проведении закрытого синус-лифтинга с дентальной имплантацией».

Во время проведения операции пациент находился в горизонтальном положении. Основное вещество беталейкин в концентрации 0,5 мкг (содержимое 1 ампулы) разводили в 1,0 мл стерильного физиологического раствора или готовый раствор ронколейкина в дозе 500 000МЕ набирали в стерильный шприц непосредственно перед применением. После этапа «надламывания» дна костной стенки верхнечелюстного синуса стерильным шприцем с затупленной иглой проводили орошение костного ложа вблизи контакта со СОВЧС и сразу устанавливали имплантат, который закрывался заглушкой. Слизисто-надкостничный лоскут ушивали наглухо узловыми швами, на раневую поверхность накладывался гель («Колетекс – Бета» или гель, содержащий 500 000МЕ ронколейкина) применяемые в течение последующих 10-12-ти суток (до снятия швов) на область альвеолярного отростка верхней челюсти два раза в сутки, экспозиция 15-20 минут.

## 2.6. Статистическая обработка данных

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с помощью программных пакетов MS Excel пакета SPSS 17.0 и Statsoft STATISTICA 10.0, с использованием рекомендуемых статистических методик [38, 111]. При анализе распределения для значительного количества переменных обнаружены отклонения от нормального распределения (использованы критерии Лиллиефорса и Колмогорова-Смирнова), в связи с чем при дальнейшей обработке материала были использованы непараметрические методы математической статистики.

Для описания количественных признаков был использован перцентильный подход: в качестве меры центральной тенденции признаков вычислялась медиана (Me [Q1 Q2]), в качестве интервальной оценки – верхний и нижний квартили (25-й и 75-й перцентили).

Для оценки значимости различий между двумя группами для качественных признаков применялись критерии  $\chi^2$  и точный критерий Фишера для небольших выборок при значении в любой ячейке таблицы ожидаемых чисел менее 5. Для анализа количественных признаков использовался U–критерий Манна-Уитни. Для сравнения качественных признаков в нескольких группах на первом этапе использовался критерий  $\chi^2$ . Если с помощью критерия  $\chi^2$  было установлено, что групповые частоты различны, дополнительно осуществлялось парное сравнение групп. Для сравнения количественных признаков в нескольких группах использован критерий Крускалла-Уоллиса, с последующим проведением множественных попарных сравнений при обнаружении статистически значимых различий групповых средних. Во всех случаях использовались двусторонние варианты критериев. Для изучения динамики признаков внутри группы использовали критерий Фридмана с последующим проведением по отдельным срокам с помощью критерия Вилкоксона.

### **Глава 3. Особенности клинико-иммунологического течения послеоперационного периода при закрытом синус-лифтинге с одномоментной дентальной имплантацией**

#### **3.1. Анализ частоты применения и числа осложнений методики, закрытый синус-лифтинг с одномоментной дентальной имплантацией**

Для решения первой задачи исследования были проанализированы 804 медицинские карты стоматологических больных (форма №043/у, приказ МЗ СССР №1030 от 04.10.80г.), 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.

Все пациенты получили комплексное стоматологическое лечение (методика двухэтапной имплантации) по общепринятому протоколу с целью восстановления целостности зубных рядов с применением дентальных имплантатов.

Процесс выборки и анализа состоял из трех этапов. Первый: определение количества респондентов, получивших лечение по восстановлению отсутствующих зубов с помощью дентальных имплантатов от общего числа пациентов, пролеченных на базе стоматологического отделения клиники и распределение их по гендерному (таблица 7) и возрастному признакам, а также изучение его социального статуса.

Было выявлено, что из всех пациентов, обратившихся за стоматологической помощью в исследуемый период, в среднем, 4,9% больным проводилась установка дентальных имплантатов (таблица 7).

Наибольшую долю составили лица женского пола – 460 (57%), мужчин было 344 число (43%), что согласуется с ранее опубликованными данными других исследователей [2, 14, 19, 70]. Стоит обратить внимание на ежегодное увеличение абсолютного числа желающих воспользоваться лечением с применением дентальных имплантатов. Если в 2010 году пролечено 211 (4,6%)

человек, в 2011 году 281 (4,8%) пациентов, то уже в 2012 году цифра возросла до 312 (4,9%).

Таблица 7 - Распределение стоматологических пациентов по способу лечения и гендерному признаку (данные 2010 – 2012 г.г.)

Пациенты / год	2010г.		2011г.		2012г.		итого	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Всего пациентов	4563	27	5770	35	6351	38	16684	100
Пациенты, которым проводилось имплантологическое лечение	211	4,6	281	4,8	312	4,9	804	4,9
мужчины	83	39	125	44	136	44	344	43
женщины	128	61	156	56	176	56	460	57

Изучение возрастных особенностей выявило преобладание пациентов старшей возрастной группы (40-49 лет), средний возраст составил 43 года (таблица 8).

Таблица 8 - Распределение стоматологических пациентов, получивших имплантологическое лечение, по возрасту (данные 2010 – 2012 г.г.)

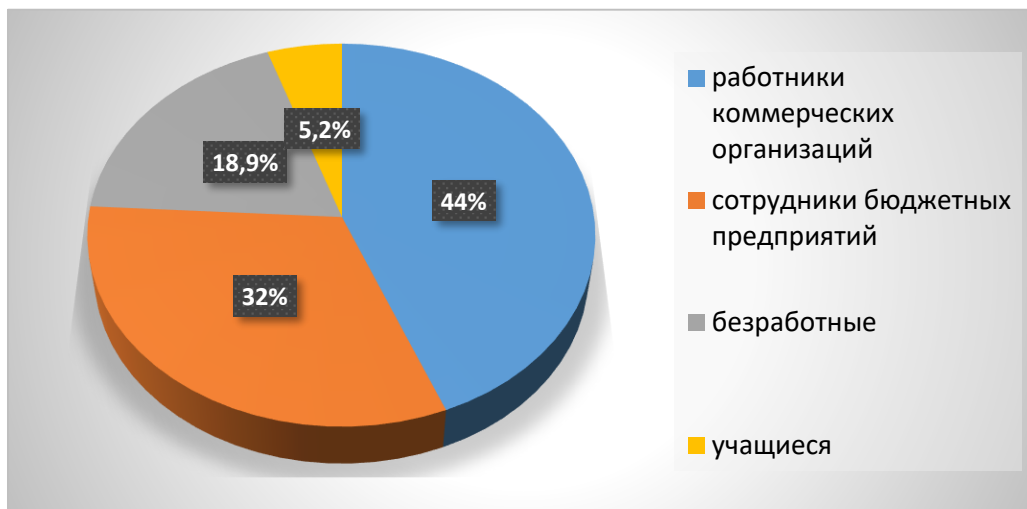
Возрастные группы/год	2010 г.		2011 г.		2012 г.		Итого	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
20-29 лет	19	9*	27	10*	37	12*	83	10
30-39 лет	43	20*	63	22*	74	24*	180	22
40-49 лет	94	44*	125	44*	120	38*	339	42
50 лет и старше	55	26*	66	23*	81	26*	202	25
Всего	211	26	281	35	312	39	804	100

*Примечание: \* - процент от общего количества пролеченных за год*

Известно, что в период от 20 до 29 лет, вследствие осложненного кариеса, как правило, теряется малый процент зубов, поэтому потребность в имплантации меньше, чем в более старшей возрастной группе. Наиболее выраженный переход от наличия целой зубной дуги к потере части зубов

происходит в возрасте 35-54 года. Скорость потери в этой возрастной группе примерно на 30% больше, чем в остальных. В среднем 18,41% лиц старше 44 лет лишаются зубов полностью [40]. Таким образом, в течение следующих нескольких десятилетий потребность в имплантационной стоматологии значительно возрастет [37].

Изучение социального статуса пациентов, которым проводилась дентальная имплантация, выявило, что 353 человека (44%) были работниками коммерческих организаций; 257 (32%) – сотрудники бюджетных предприятий; 152 (18,9%) – безработные; 42 (5,2%) – учащиеся (рисунок 12).



**Рисунок 12 - Структура социального статуса пациентов, получивших имплантологическое лечение (данные 2010 – 2012 г.г.)**

Далее, с учетом классификации дефектов зубных рядов по J. Kennedy (1923) и Е.А. Гаврилову (1968), были проанализированы варианты дефектов зубных рядов по частоте встречаемости. Для оптимизации распределения в категорию «включенные» дефекты отнесены: 1) односторонние включенные дефекты боковых отделов; 2) двусторонние включенные дефекты боковых отделов; 3) включенные дефекты переднего отдела зубных дуг [40].

Согласно полученным данным, частота встречаемости вариантов дефектов зубного ряда на нижней и верхней челюстях составляет примерно равные пропорции (таблица 9). Тем не менее определено преобладание



«включенных» дефектов зубного ряда (63%), в частности на верхней челюсти - 33,3% от общего числа. Учитывая эти показатели, более детально были рассмотрены все виды включенных дефектов и выявлено, что наиболее часто пациенты обращаются за восстановлением отсутствующих зубов в области жевательной группы нижней челюсти (36%), затем премоляров (25,9%) и резцов (14,6%) верхней челюсти (таблица 10).

Таблица 9 – Варианты дефектов зубных рядов у пациентов, получивших имплантологическое лечение (данные 2010 – 2012 г.г.)

Наименование	Нижняя челюсть		Верхняя челюсть		Итого	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
«включенные»	289	29,6	325	33,3	614	63
«односторонние концевые»	150	15,4	113	11,6	263	27
«двусторонние концевые»	52	5,3	26	2,7	78	8,0
полная адентия одной челюсти	12	1,2	7	0,7	19	1,95
Всего	503	51,6	471	48,3	974	100

Таблица 10 - Виды включенных дефектов зубных рядов у пациентов, получивших имплантологическое лечение (данные 2010 – 2012 г.г.)

Вид включенных дефектов	Нижняя челюсть		Верхняя челюсть		Итого	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Группа резцов	9	1,4	90	14,6	99	16,1
Группа премоляров	67	11	159	25,9	226	36,8
Группа моляров	213	36	76	11	289	47
Всего	289	47	325	52,9	614	100

Далее был проведен количественный подсчет установленных имплантатов за период 2010-2012 г.г., который включал в себя следующие данные: 1) общее количество установленных имплантатов; 2) количество имплантатов, установленных на верхней челюсти; 3) количество имплантатов, установленных одномоментно с проведением манипуляции синус-лифтинг; 4)

количество имплантатов, установленных одновременно с манипуляцией закрытый синус-лифтинг (таблица 11).

Таблица 11 - Количественный анализ установленных имплантатов у пациентов, получивших имплантологическое лечение (данные 2010 – 2012 г.г.)

Локализация / Год	2010г.		2011г.		2012г.		Итого	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Установлено на верхней челюсти	120	39,7	178	39,8	217	44,7	515	41,7
Установлено с манипуляцией синус-лифтинг	65	21,5	92	20,5	103	21,2	260	21,0 50,4*
Установлено с манипуляцией закрытый синус-лифтинг	36	11,9 30,0*	47	10,5 26,4*	61	12,5 28,1*	144	11,6 27,4*
Всего установлено имплантатов	302	100	447	100	485	100	1234	100
<i>Примечание: в абсолютных значениях представлено число имплантатов; % - от общего числа установленных имплантатов; * - % от числа имплантатов, установленных на ВЧ.</i>								

В соответствии с полученными сведениями, 515 (41,7%) от общего числа установленных 1234 имплантатов, были использованы для замещения зубов на верхней челюсти. Из них 260 (50,4% от установленных на ВЧ) с применением манипуляции синус-лифтинг, который включал в себя как «открытую», так и «закрытую» методики проведения. 144 (27,4% от установленных на ВЧ) установлено методикой ЗСЛ с ОДИ, что свидетельствует о востребованности проведения данного метода лечения.

По данным литературы 5-6% случаев составляют неудачи дентальной имплантации даже у профессионалов высокого класса [18, 96]. На заключительном этапе ретроспективного исследования проанализированы случаи несостоятельности дентальной имплантации в период остеоинтеграции при замещении зубных дефектов на верхней челюсти (таблица 12).

Детализация осложнений, в зависимости от исходной клинической ситуации, показала, что 20 (1,6% от общего числа установленных имплантатов)

имплантатов были несостоятельными после проведения ЗСЛ с ОДИ. У пациентов данной группы в раннем послеоперационном периоде 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. Анализируя причины, можно заключить, что сохраняется высокий риск осложнений, при установке имплантата на верхней челюсти с одномоментным проведением закрытого синус-лифтинга.

Таблица 12 - Частота осложнений дентальной имплантации (ретроспективные данные 2010 – 2012 г.г.)

Наименование/ Год	2010г.		2011г.		2012г.		Итого	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Всего установлено имплантатов	302	100	447	100	485	100	1234	100
Всего удалено имплантатов	21	6,9#	18	4,0#	19	3,9#	58	4,7#
Удалено имплантатов, установленных на в\ч	13	10,8*	9	5,0*	11	5,0*	33	6,4*
Удалено имплантатов после проведения закрытого синус-лифтинга	8	2,6# 6,6*	5	1,1# 2,8*	7	1,4# 3,2*	20	1,6# 3,8*
<i>Примечание: в абсолютных значениях представлено число имплантатов; # - от общего числа установленных имплантатов; * - от числа имплантатов, установленных на верхней челюсти</i>								

Таким образом ретроспективный анализ выявил, что доля имплантологического лечения от общего числа обращающихся за стоматологической помощью в исследуемый период составляет в среднем 4,9%. Наиболее часто отмечаются клинические ситуации, представленные «включенными дефектами» зубного ряда с локализацией на верхней челюсти - 33,3%. За отчетный период было установлено 1234 имплантатов, из них 11,6% с методикой ЗСЛ с ОДИ. Неудовлетворительный исход при изучаемом

способе имплантологического лечения составил 1,6% от общего числа установленных имплантатов и 3,8% от установленных на верхней челюсти, что составляет общепринятый уровень [91, 141].

### **3.2. Особенности стоматологического статуса пациентов с показаниями к проведению закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией**

Следующей задачей исследования было изучение стоматологического статуса пациентов, с показаниями к проведению ЗСЛ с ОДИ, а также изучение особенностей клинического течения раннего послеоперационного периода больных, которым было проведено данное вмешательство по общепринятой технике. Для ее решения 35 пациентов были разделены на две группы, в зависимости от особенностей оперативного вмешательства: 1-я группа пациентов (n=26), прооперированных без регистрации точечной перфорации СОВЧС при проведении ЗСЛ с ОДИ; 2-я группа пациентов (n=9), у которых во время проведения манипуляции произошла перфорация МШ после формирования костного ложа под имплантат.

Оценка показателей стоматологического здоровья пациентов, с показаниями к проведению ЗСЛ с ОДИ выявила статистически значимое увеличение индекса КПУ(з) по сравнению с контрольной группой (таблица 13). При проведении структурного анализа индекса КПУ(з) было выявлено преобладание компонента запломбированных зубов; высокий показатель удаленных зубов; отсутствие количественного значения зубов, затронутых кариозным процессом, поскольку перед проведением оперативного вмешательства пациентам проводилась полная санация полости рта. Достаточно высокое значение показателя «У» подтверждает необходимость восстановления дефекта зубного ряда, в том числе и методом дентальной имплантации, также учитывается преобладание возрастной категории 40-49 лет.

Таблица 13 - Показатели индекса КПУ(з) у пациентов с показаниями к проведению закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией, Med

Группы пациентов	К	П	У	КПУ(з)
1-я группа пациентов без перфорации СО ВЧС (n=26)	0 p*=0,00	10 [7; 12] p*=0,01	6 [3; 9] p*=0,0006	16 [12; 20] p*=0,001
2-я группа пациентов с перфорацией СО ВЧС (n=9)	0 [0 ;1] p*=0,001	11[8; 12] * p*=0,01	5 [4; 6] p*=0,001	14[14; 17] p*=0,003
Всего (n=35)	0 p*=0,00	10 [7;12] p*=0,007	6 [3; 8] p*=0,00	15 [12; 20] p*=0,0006
группа контроля (n=10)	2 [1; 3]	5,5 [3; 8]	1 [1; 3]	9 [8; 13]
Примечание: p*-статистическая значимость различий с группой контроля (p <0,05).				

Гигиенический уход за полостью рта является первичной и ведущей мерой профилактики осложнений при дентальной имплантации. На основании анализа показателя индекса гигиены Quigley-Hein установлено, что у пациентов перед проведением операции по дентальной имплантации уровень гигиены полости рта был в пределах нормальных показателей - 0,8, поскольку всем проводилась профессиональная гигиена полости рта (таблица 4).

Таким образом, у пациентов, которым был проведён ЗСЛ с ОДИ в структуре индекса интенсивности кариеса, преобладали повышенные значения показателей удаленных и запломбированных зубов, регистрировался удовлетворительный уровень гигиены полости рта.

### **3.3. Особенности течения послеоперационного периода у пациентов при закрытом синус-лифтинге с одномоментной дентальной имплантацией**

Для изучения особенностей клинического течения у пациентов, которым было проведено лечение по восстановлению утраченной группы зубов на верхней челюсти методикой ЗСЛ с ОДИ проводили анализ динамики

клинических показателей по 3-х бальной сенсорно-аналоговой шкале (описание в разделе 2.2)

Представленные значения в таблице 14 демонстрируют, что на 3-и сутки у всех пациентов регистрировался умеренный отек мягких тканей на стороне проведенного вмешательства. К 6-м суткам наличие реактивного отека сохранялось больше у пациентов с перфорацией СОВЧС. Отек СОПР на уровне установленных имплантатов определялся у всех пациентов и сохранялся в течении недели. Длительное сохранение отека в зоне установки имплантата, вероятно, было связано с воспалительным компонентом, что поддерживало экссудативные явления в области линии швов у пациентов обеих групп. Характерный признак воспалительного процесса ВЧС - затруднение носового дыхания, регистрировался на 3-и сутки во 2-й группе у 6 (66,6%) пациентов и сохранялся до 12-х суток у одного пациента, в 1-й группе у 4 (11,5%) человек.

На 24-сутки было выявлено наличие свищевого хода у 3-х пациентов 1-й и у 3-х пациентов – 2-й группы, что составило 11,5% и 33% соответственно от количества человек в группах. Образование свищевого хода – это клинкоморфологический признак локализованного остеомиелита верхней челюсти в хронической стадии, но учитывая, что инфекционно-воспалительное поражение тканей происходит в области имплантата, в современном аспекте данное осложнение, распространяющееся на костную ткань, принято трактовать, как периимплантит [91, 103].

Известно, что в случае точечной перфорации слизистой оболочки верхнечелюстного синуса (менее 2 мм в диаметре) может произойти полное её заживление и спонтанная регенерация кости вокруг имплантата [145, 170, 233]. Тем не менее, именно эта клиническая ситуация сопряжена со значительным риском присоединения воспалительного компонента с последующим развитием таких одонтогенных процессов, как верхнечелюстной синусит и первично-хронический очаговый одонтогенный остеомиелит верхней челюсти (К.10.2) или периимплантит. Обращает на себя

внимание тот факт, что в 1-й группе больных так же было отмечена потеря 3-х (11,5%) имплантатов из 26 установленных. Таким образом, количество воспалительных осложнений после проведения ЗСЛ с ОДИ по общепринятой технике не зависело от особенностей оперативного вмешательства и составило 4,1% от числа установленных имплантатов в рамках исследования, указанных в таблице 5.

Таблица 14 - Динамика клинических показателей послеоперационного периода при закрытом синус-лифтинге с одномоментной дентальной имплантацией, Med

Клинические симптомы	Сроки наблюдения (сутки)	1-я группа пациентов без перфорации СОВЧС (n=26)	2-я группа пациентов с перфорацией СОВЧС (n=9)
Наличие отека мягких тканей лица	3-и	1 [0; 1]	1 [1; 1]
	6-е	0	0 [0; 1]
Боль в области операционной раны	3-и	1 [0; 1]	1 [0; 1]
	6-е	0 [0; 1]	0 [0; 1]
Отек СОПР в периимплантной зоне	3-и	3 [2; 3]	2 [2; 3]
	6-е	2 [1; 2]	2 [2; 2]
	12-	0,5 [0; 1]	0 [0; 1]
Состоятельность швов	3-и	1 [1; 1]	1 [1; 1]
	6-е	1 [1; 2]	1 [1; 2]
Затруднение носового дыхания	3-и	0	1 [0; 1] p*=0,004
	6-е	0	0 [0; 1]
Общий клинический бал	3-и	5 [4; 6]	6 [6; 6] p*=0,02
	6-е	3,5 [2; 4]	4 [3; 6]
	12-е	0 [0; 1]	0 [0; 2]
	24-е	0	0 [0; 2]

Примечание:  $p \leq 0,05$ ; \*статистическая значимость различий между данными пациентов 1-й и 2-й групп

#### 3.4. Оценка инструментальных показателей при закрытом синус-лифтинге с одномоментной дентальной имплантацией

С целью определения степени устойчивости имплантатов на верхней челюсти, проводилось исследование прибором «Периотест С», который

демонстрировал объективные значения биофизических параметров. Воспроизводимая величина подтверждает интеграцию имплантатов в кости - чем меньше показатель, тем выше стабильность. Измерения проводились сразу после инсталляции имплантата и через 4 месяца в момент установки формирователя манжеты мягких тканей. Точкой перкуссии являлся центр лицевой поверхности заглушки или десневого формирователя. При сопоставлении полученных цифр, была зарегистрирована более выраженная статистически значимая степень остеоинтеграции в 1-й группе пациентов (таблица 15).

Таблица 15 - Показатели периотеста у пациентов после проведения закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией, (у.е.)

Сроки наблюдения / пациенты	1-я группа пациентов без перфорации СОВЧС (n=26)	2-я группа пациентов с перфорацией СОВЧС (n=9)
Показатели после установки имплантата	-6 [-5; -6]	-6 [-5; -7]
Показатели после установки формирователя	-6 [-5; -7]	-4 [0; -6] *
<i>Примечание: <math>p \leq 0,05</math>; *статистическая значимость различий между данными пациентов 1-й и 2-й групп</i>		

Клинические данные так же дополнялись результатами рентгенологических методов исследования. В динамике обследования и лечения выполнялись серийная ортопантомография и прицельная визиография. Однако, учитывая, что на ортопантомограмме искажение составляет около 20% и поэтому затруднительно вычислить оптическую плотность кости (денситометрический показатель), дополнительно проводилась конусно-лучевая компьютерная томография. Методика проведения описана в разделе 2.3. Анализ результатов КЛКТ у пациентов, включенных в исследование, позволила выявить статистически значимое



увеличение структуры костной ткани по плотности в 1-й группе через четыре месяца после установки имплантатов (таблица 16).

Таблица 16 – Показатели оптической денситометрии периимплантной зоны по данным КЛКТ у пациентов после проведения закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией, (у.е.)

Сроки наблюдения / пациенты	1-я группа пациентов без перфорации СОВЧС (n=26)	2-я группа пациентов с перфорацией СОВЧС (n=9)
Показатели после установки имплантата	908,5[828; 987]	828 [786; 858]
Показатели после установки формирователя	1472 [1317; 1589]	1268[1254;1352] p*=0,023
<i>Примечание: p≤0,05; *статистическая значимость различий между данными пациентов 1-й и 2-й групп</i>		

Обобщая вышеизложенное, можно предположить, что перфорация СОВЧС при проведении ЗСЛ с ОДИ, оказывала негативное влияние на процессы интеграции имплантата и формирование костной ткани в его апикальной части.

### **3.5. Цитологические показатели носового секрета в послеоперационном периоде у пациентов при закрытом синус-лифтинге с одномоментной дентальной имплантацией**

Для объективизации клинических данных проводилось исследование клеточного состава носового секрета, который релевантно отражает особенности патологического процесса в полости носа и придаточных пазухах [57]. Анализ полученных значений выявил, что у всех пациентов на 3-и сутки послеоперационного периода регистрировалось увеличение относительного числа нейтрофильных гранулоцитов в 1,1 раз в сравнении с показателями контрольной группы, с сохранением нейтрофила до 6-х суток, что, вероятно,

может свидетельствовать о цитологических признаках усиления воспаления в зоне оперативного вмешательства (таблица 17).

Нейтрофилы ответственны за самый ранний этап воспалительного ответа. Макрофаги мигрируют в рану позже, участвуют в репаративно-пластических реакциях поврежденной ткани и способствуют увеличению в очаге числа лимфоцитов, которые дифференцируются в плазматические клетки [164].

На 12-е сутки было отмечено снижение относительного числа нейтрофильных фагоцитов на фоне значительного увеличения числа макрофагов в 1,35 раз в 1-й группе и в 1,5 раз во 2-й группе по сравнению со значениями группы контроля. Подобная динамика показателей мононуклеаров свидетельствует о хронизации воспалительного процесса, что может быть связано с дополнительной травмой в виде перфорации СОВЧС, так как известно, что при более обширной травме тканей острая фаза воспаления может затянуться [119] Аналогичная цитологическая картина отмечалась в отношении содержания лимфоцитов - на 12-е сутки в обеих группах было зафиксировано статистически значимое увеличение количества лимфоцитов в сравнении с показателями контрольной группы: 1-я - в 1,1 раза; 2-я - в 1,4 раза. Подобная динамика клеточного состава назального секрета может быть следствием затянувшегося воспалительного процесса, вероятно, связана с инфекционным компонентом.

Таблица 17 - Динамика относительного содержания клеток в послеоперационном периоде при проведении закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией, Med

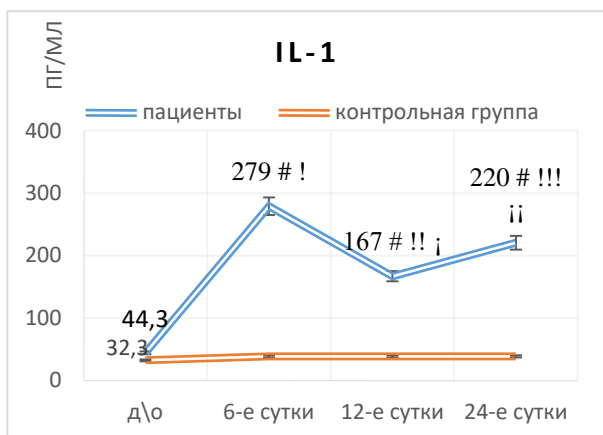
Цитологические показатели	1-я группа пациентов без перфорации СОВЧС (n=26)				2-я группа пациентов с перфорацией СОВЧС (n=9)				группа контроля (n=10)
	д\о	3-и сутки	6-е сутки	12-е сутки	д\о	3-и сутки	6-е сутки	12-е сутки	
Нейтрофилы (%)	75 [70;80]	85[80;86]	85 [85;92]	75 [70;80]	75 [65;75]	85 [83;85]	85 [80;90]	70 [65;75]	75 [70;80]
статистическая значимость различий		$p_{1-к}=0,01$	$p_{1-к}=0,00$				$p_{2-к}=0,02$	$p_{2-к}=0,03$	
Макрофаги (%)	10 [10;15]	8[7;10]	9 [7;10]	13,5 [10;15]	12 [10;15]	8 [7;10]	7 [7;10]	15 [15;15]	10 [10;10]
статистическая значимость различий				$p_{1-2}=0,04$ $p_{1-к}=0,006$				$p_{1-2}=0,04$ $p_{2-к}=0,0006$	
Лимфоциты (%)	6,5 [5;7]	4,5[3;5]	5 [0;5]	7 [7;10]	5 [5;6]	3 [2;5]	2 [2;3]	7 [7;7]	5 [4;5]
статистическая значимость различий	$p_{1-к}=0,01$			$p_{1-к}=0,0001$			$p_{2-к}=0,007$	$p_{2-к}=0,001$	

*Примечание: p – статистическая значимость различий между группами.*

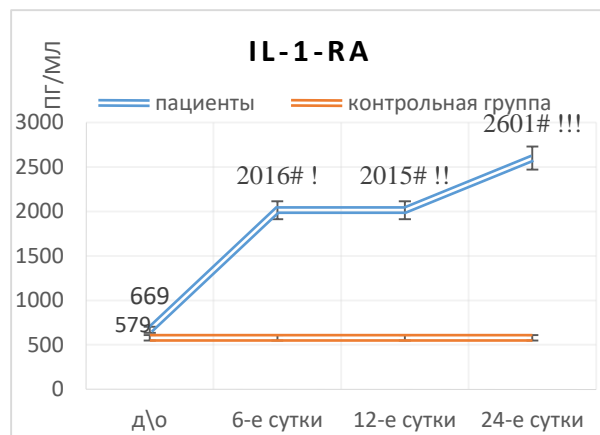
### **3.6. Особенности параметров мукозального иммунитета у пациентов при закрытом синус-лифтинге с одномоментной дентальной имплантацией**

Известно, что содержание цитокинов в биологических жидкостях свидетельствует о выраженности эффективности воспалительного ответа [83]. Для выявления особенностей изучаемых факторов врожденного иммунитета у пациентов при проведении ЗСЛ с ОДИ изучали уровень цитокинов слюны, характеризующий состояние локальной иммунной защиты. Распределение пациентов по критериям включения и исключения описаны в главе 2.1. Слюна забиралась до начала операции, затем на 6-е, 12-е, 24-е сутки.

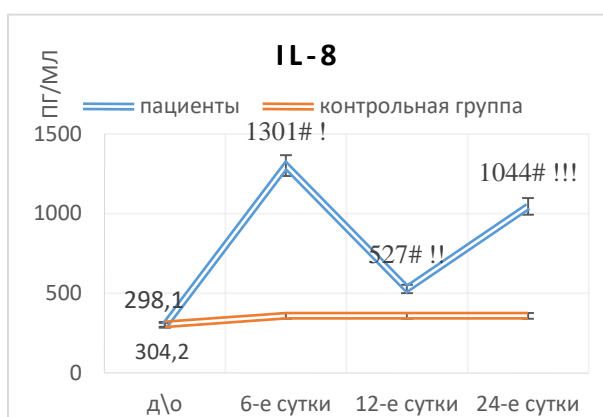
IL-1 $\beta$  является важным ранним медиатором развития местной воспалительной реакции и острофазового ответа на уровне организма [15, 16, 19, 25, 31, 34, 45, 94]. IL-1Ra антагонист IL-1 $\beta$  выступает в качестве ингибитора, играет важную роль в ограничении дальнейшего повреждения пораженных тканей, синтезируется моноцитами и макрофагами в процессе воспаления и конкурирует с IL-1 $\beta$  [93, 108]. При оценке данных показателей этих цитокинов выявлены статистически значимые отличия от контрольной группы, которые выражались в повышении уровней IL-1 $\beta$  и IL-1-RA на протяжении всего послеоперационного периода (рисунок 13А, 13Б). Значительное увеличение концентрации IL-1 $\beta$  (в 8,7 раз в сравнении с показателями контроля) на 6-е сутки послеоперационного периода и сохранение его высоких значений в течение месяца (в 6,8 раз) может свидетельствовать о воспалительном процессе в тканях и тенденции его к хронизации [19]. В подтверждение данного факта происходит нарастание уровня IL-1Ra (в 3,4 раза на 6-е сутки и 4,4 раза на 24-е), поскольку известно, что увеличение данного цитокина и изменение соотношения продукции IL-1 $\beta$  / IL-1-RA в сторону увеличения уровня антагониста в очаге воспаления, способствует торможению провоспалительных эффектов IL-1 $\beta$  и может быть признаком хронизации воспалительного процесса [3, 84].



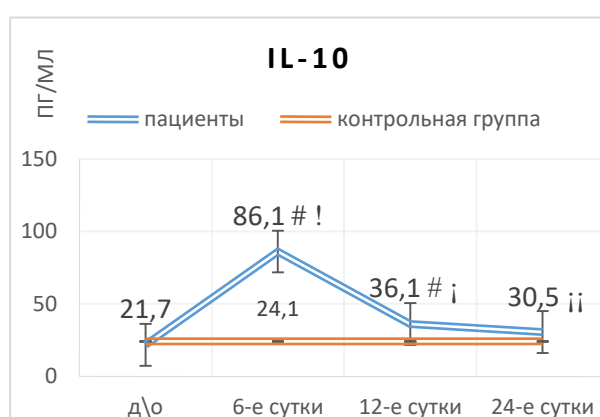
А



Б



В



Г

**Рисунок 13 - Саливаторный уровень про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов в послеоперационном периоде при закрытом синус-лифтинге с одномоментной дентальной имплантацией, (пг/мл)**

*Примечание:  $p \leq 0,05$ ; # статистическая значимость различий между данными пациентов группы сравнения и группой контроля; ! статистическая значимость различий внутри группы между «до лечения» и «6-ми сутками»; !! статистическая значимость различий внутри группы между «до лечения» и «12-ми сутками»; !!! статистическая значимость различий внутри группы между «до лечения» и «24-ми сутками»; i статистическая значимость различий внутри группы между «6-ми сутками» и 12-ми сутками»; ii статистическая значимость различий внутри группы между «6-ми сутками» и 24-ми сутками».*

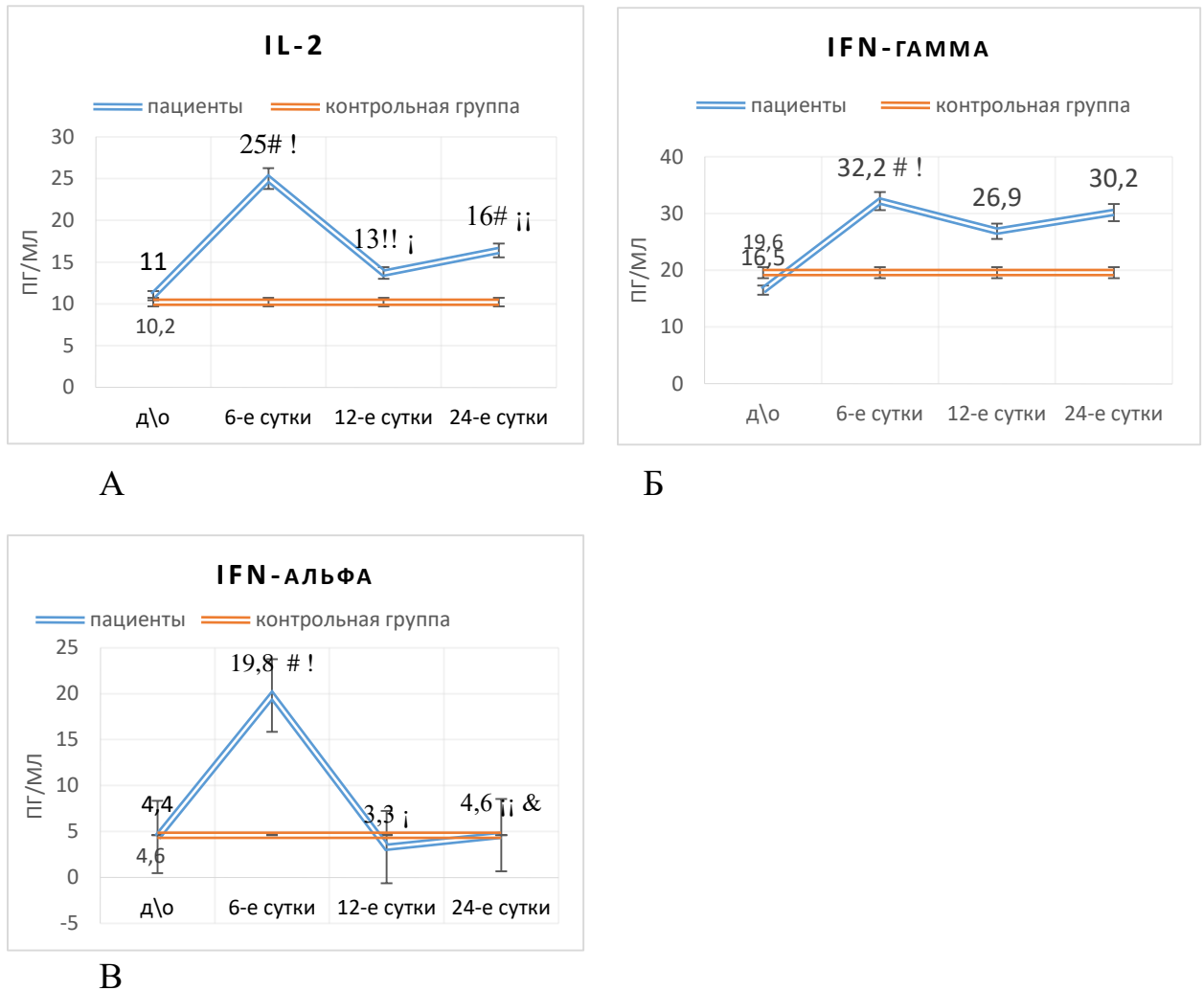
IL-8 активирует нейтрофилы и моноциты, вызывая их хемотаксис в местный очаг и является мощным медиатором воспаления. Он привлекает фагоциты в очаг инфекции и обладает стимулирующим действием на ангиогенез [94]. Анализ содержания IL-8 в слюне (рисунок 13В) показал достоверное увеличение показателя (в 4,2 раза от контрольной) в группе пациентов на 6-е сутки, что свидетельствует о продолжении воспалительного процесса с возможным развитием деструктивных изменений [90, 94].

Обращает на себя внимание увеличение этого цитокина к 24-м суткам обследования в 3,4 раза. Данный фактор можно оценить, как продолжающийся воспалительный процесс локального очага, вследствие, вероятно, повторной контаминации.

IL-2 регулирует специфические иммунные реакции, усиливает секрецию INF- $\gamma$ , который в свою очередь, активизирует тканевые макрофаги, продолжающие работать в зоне воспаления [109]. Показатели данных цитокинов на 6-е сутки (рисунок 14А, 14Б) были достоверно выше, показателей контрольной группы: IL-2 в 2,5; INF- $\gamma$  в 1,6 раз. К 12-му дню наблюдения регистрировалось небольшое снижение уровня как IL-2, так и INF- $\gamma$ , но затем на 24-е сутки вновь было отмечено нарастание IL-2 в 1,6 раз, INF- $\gamma$  в 1,5 раз. В группе стоматологических пациентов отмечено статистически достоверное увеличение показателей концентрации цитокина IFN- $\alpha$  на 6-е сутки в 4,3 раз (рисунок 14В). Возможно в этот период, за счет увеличения продукции IL-8, IL-1 $\beta$ , которые синтезируются параллельно, активировались нейтрофилы и моноциты, продуцирующие IFN- $\alpha$ , который является регулятором естественного иммунитета и обладает антипролиферативной активностью [89, 94]. В последующие сроки обследования (на 12-е сутки и далее) показатели данного цитокина нормализовались.

Противовоспалительный IL-10 регулирует воспалительную реакцию, развивающуюся в процессе специфического иммунного ответа и активирует неспецифические эффекторные клетки. В то же время, IL-10 блокирует эффекты интерферонов Th1-клетками и секрецию IL-1 $\beta$ , ингибирует все свойства и функции макрофагов, что приводит к прогрессивному течению заболевания и хронизации процесса [94]. Оценка динамики уровня IL-10 показала достоверно значимое увеличение к 6-м суткам (в 3,5 раза в сравнение с контролем) (рисунок 12Г), что вероятно, связано с его влиянием на выраженность воспалительной реакции за счет подавления избыточного синтеза провоспалительных цитокинов [19]. Тем не менее, снижение уровня

данного цитокина до первоначальных цифр к 24-м суткам послеоперационного периода на фоне нарастающей концентрации IL-1 $\beta$  и IL-8 может свидетельствовать о диссонансе в системе про- и противовоспалительных цитокинов ротовой полости. Это является признаком неполноценной воспалительной реакции и формирующейся хронизации экссудативного воспаления в зоне оперативного вмешательства [15].

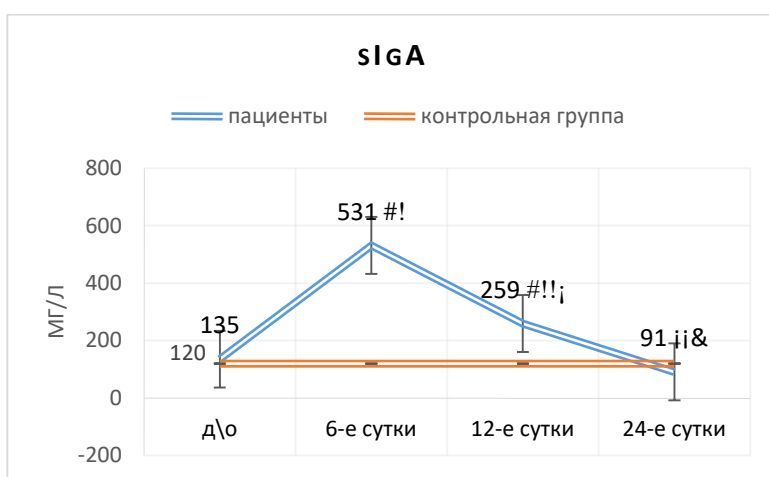


**Рисунок 14 - Саливаторный уровень противовоспалительных цитокинов у пациентов в послеоперационном периоде при закрытом синус-лифтинге с одномоментной денгальной имплантацией, (пг/мл)**

*Примечание:  $p \leq 0,05$ ; # статистическая значимость различий между данными пациентов группы сравнения и группой контроля; ! статистическая значимость различий внутри группы между «до лечения» и «6-ми сутками»; !! статистическая значимость различий внутри группы между «до лечения» и «12-ми сутками»; i статистическая значимость различий внутри группы между «6-ми сутками» и «12-ми сутками»; ii статистическая значимость различий внутри группы между «6-ми сутками» и «24-ми сутками»; & статистическая значимость различий внутри группы между «12-ми сутками» и «24 суткам».*

sIg-A синтезируется в эпителиальных клетках слизистых оболочек, основная его функция – поддержание специфического иммунитета за счет предотвращения адгезии микробов к поверхности СОПР и защиты её от их проникновения внутрь ткани [28, 29, 88].

Уровень sIg-A в значительной мере отражает активность секреторных механизмов системы иммунитета слизистых оболочек [33]. При анализе данных (рисунок 15) выявлено достоверное превышение концентрации sIg-A слюны на 6-е сутки в 4,4 раза и 12-е сутки в 2,1 раза, в сравнение с показателями контрольной группы, что, можно связать с оперативной травмой СОПР и процессами её регенерации. На 24-е сутки отмечено понижение изучаемого ниже контроля. Вероятно, это взаимосвязано с длительным влиянием воспалительного процесса, при котором возможно понижение фагоцитарной активности нейтрофилов и снижение sIg-A [28, 29].



**Рисунок 15 - Саливаторный уровень sIgA у пациентов в послеоперационном периоде при закрытом синус-лифтинге с одномоментной дентальной имплантацией, (мг/л)**

*Примечание:  $p \leq 0,05$ ; # статистическая значимость различий между данными пациентов группы сравнения и группой контроля; ! статистическая значимость различий внутри группы между «до лечения» и «6-ми сутками»; !! статистическая значимость различий внутри группы между «до лечения» и «12-ми сутками»; j статистическая значимость различий внутри группы между «6-ми сутками» и «12-ми сутками»; jj статистическая значимость различий внутри группы между «6-ми сутками» и «24-ми сутками»;& статистическая значимость различий внутри группы между «12-ми сутками» и «24-ми сутками»*



Анализируя полученные данные первого этапа исследования можно заключить, что у пациентов, пролеченных по общепринятой методике ЗСЛ с ОДИ вне зависимости от наличия или отсутствия перфорации СОВЧС создавались условия и формировались предпосылки для воспалительного процесса в зоне оперативного вмешательства. С одной стороны, близкое прилегание имплантата к СОВЧС (в случае отсутствия) или наличие перфорации СОВЧС инициировало развитие воспаления верхней челюсти, активизирующее механизмы врожденного иммунитета в зоне СОВЧС, и создало благоприятные условия для контаминации в зоне вмешательства со стороны синуса или полости рта. С другой стороны, оперативное вмешательство на границе с ВЧС всегда способствует активации резидентной флоры верхнечелюстного синуса и снижению защитных факторов МШ. Третьим, фактором является обстоятельство, что формирование костного ложа под имплантат неизбежно сопровождается его контаминацией микрофлорой полости рта, поскольку операция проводится в «условно чистой» зоне. Проведенный анализ профиля цитокинов слюны выявил, что нарастающей физиологической концентрации ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-2 на 6-е сутки исследования недостаточно, чтобы адекватно сформировать полноценный противовоспалительный ответ на совокупность действующих факторов, являющихся причиной нарушения репаративных процессов в кости и приводящих к развитию инфекционно-воспалительного процесса, наиболее часто к периимплантационному мукозиту с последующим развитием периимплантита [141]. Можно предположить, что неудовлетворительному исходу хирургического этапа дентальной имплантации (отторжение имплантатов) способствовало выявленное угнетение местной защитной реакции, связанное с диссонансом про- и противовоспалительных цитокинов в слюне и характеризующееся, в первую очередь, снижением фагоцитарной активности нейтрофилов, во-вторую, наличием воспалительного компонента в зоне оперативного вмешательства. Все вышеизложенное может служить

основанием для локальной иммунокоррекции рекомбинантными провоспалительными цитокинами – IL-1 $\beta$  и IL-2.

Материалы данной главы опубликованы в следующих работах:

1. Пиотрович, А.В. Анализ частоты и структуры осложнений при проведении дентальной 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. Пиотрович, А.В. Особенности течения послеоперационного периода при «закрытом» синус-лифтинге с одномоментной дентальной имплантацией / А.В. Пиотрович, Л.С. Латюшина // Инновационный центр образования и науки. Информационные технологии в медицине и фармакологии: сб. науч. тр. по итогам международной науч.-практ. конф. – Ростов-на-Дону, 2016. – Вып. III. – С. 133-141.

3. Пиотрович, А.В. Изменение саливаторного профиля цитокинов у пациентов с проведённым «закрытым» синус-лифтингом с одномоментной дентальной имплантацией / А.В. Пиотрович // Материалы республиканской конференции стоматологов «Актуальные вопросы стоматологии». Уфа, 2016. – С. 306-307.

4. 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.

## **ГЛАВА 4. Оценка клинической эффективности локальной иммунотерапии рекомбинантными цитокинами у пациентов при проведении закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией**

### **4.1. Сравнительная оценка влияния локальной иммунокоррекции на клинические показатели течения послеоперационного периода у пациентов при проведении закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией**

Для решения поставленной в исследовании цели было проведено краткосрочное, проспективное, сравнительное, «простое слепое» рандомизированное исследование, в которое были включены 105 пациентов. Было сформировано три, сопоставимых по гендерным и возрастным признакам, группы: две основные - 1) группа «Беталейкин» (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» (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 (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. Принципы лечения пациентов во всех группах описан в разделе 2.5. Препараты беталейкин и ронколейкин применялись в виде раствора для орошения костного ложа перед установкой имплантата на границе с верхнечелюстной пазухой, которые приготавливались непосредственно перед использованием. В последующие 10-12 суток осуществляли местное воздействия гидрогелевым «Колетекс-Бета» и гелем, содержащий 500 000 МЕ ронколейкина. Подробное описание методики рассмотрено в разделе 2.5.1.

Клиническую эффективность локального действия препаратов беталейкин и ронколейкин на течение послеоперационного периода оценивали по 3-х бальной сенсорно-аналоговой шкале (глава 2.2). Суммируя баллы по каждому клиническому признаку (срок купирования симптомов): наличие отека мягких тканей лица; присутствие болевого синдрома; состояние слизистой оболочки полости рта в зоне имплантации; возникновение затрудненности дыхания через нос; появление свищевого хода в периимплантной зоне, так же вычислялся интегральный показатель - общий клинический балл. Наблюдения проводились на 3-и, 6-е, 12-е и 24-е сутки послеоперационного течения (таблицы 18, 19).

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что на 3-и сутки после операции у всех пациентов определялся реактивный отек мягких тканей лица, который оценивался, как незначительный: в группе сравнения – у 27 (77%); в группе «Беталейкин» – у 25 (71%) пациентов, в группе «Ронколейкин» статистически значимо выраженность его была меньше – 17 (49%) больных. На 6-е сутки умеренный отек мягких тканей лица сохранялся больше у исследуемых в группе сравнения – 8 (23%), тогда как у обследуемых, получавших иммунотерапию данный показатель регистрировался в единичных случаях: группа «Беталейкин» – 3 (9%); группа «Ронколейкин» – 1 (3%). Незначительный по интенсивности болевой синдром, появляющийся в первые сутки послеоперационного периода, сохранялся к 3-м суткам в группе сравнения у 23 (66%) пациентов, в группе «Беталейкин» - 21 (60%), в группе «Ронколейкин» – 14 (40%). Уже к 6-м суткам отмечалось статистически значимое уменьшение этого показателя в основных группах: группа «Беталейкин» – 7 (20%); группа «Ронколейкин» – 4 (11%) с сохранением у 12 (34%) пациентов группы сравнения до 6-го дня наблюдения. Значительное проявление отека СОПР в проекции установленных имплантатов на 3-и сутки отмечалось в группе «Беталейкин» у 7 (20%), в группе «Ронколейкин» у 6 (17%) пациентов, тогда как в группе сравнения у 18 (51%) больных. На 6-й

день наблюдения уже в обеих основных группах статистически значимо динамика улучшалась.

Таблица 18 - Динамика клинических показателей послеоперационного периода у пациентов при проведении закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией с различными схемами местного лечения, Med

Симптомы	Сроки наблюдения сутки	1) группа «Беталейкин» (n= 35)	2) группа «Ронколейкин» (n= 35)	3) группа сравнения (n= 35)	Статистическая значимость различий
Наличие отека мягких тканей	3-и	1 [0; 1]	0 [0; 1]	1 [1; 1]	$p_{2-3}=0,01$ $p_{1-2}=0,04$
Наличие болевого синдрома	3-и	1 [0; 1]	0 [0; 1]	1 [0; 1]	$p_{2-3}=0,03$
	6-е	0	0	0 [0; 1]	$p_{2-3}=0,02$
Наличие отека слизистой оболочки полости рта в периимплантной зоне	3-и	2 [2; 2]	2 [2; 2]	3 [2; 3]	$p_{1-2}=0,04$ $p_{1-3}=0,04$ $p_{2-3}=0,001$
	6-е	1 [1; 2]	1 [0; 1]	2 [1; 2]	$p_{1-2}=0,00$ $p_{1-3}=0,006$ $p_{2-3}=0,00$
	12-е	0	0	1 [0; 1]	$p_{1-3}=0,0002$ $p_{2-3}=0,00$
Наличие затрудненного носового дыхания	3-и	0	0	0 [0; 1]	$p_{2-3}=0,0007$ $p_{1-2}=0,02$

*Примечание: критерий  $p \leq 0,05$  – статистическая значимость различий между группами.*

Гиперемия СОПР регистрировалась только вдоль линии швов в группе «Беталейкин» у 22 (63%), в группе «Ронколейкин» у 25 (71%) пациентов, тогда, как в группе сравнения у 11 (31%) из 35 (100%) обследуемых было отмечено выраженное проявление признака, а у 22 (63%) человек сохранялась стойкая гиперемия и отек СОПР вдоль всей альвеолярной части периимплантной зоны

Таблица 19 - Количественные показатели динамики послеоперационного процесса у пациентов при проведении закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией с различными схемами местного лечения, (абс., %)

Клинические симптомы	Сроки наблюдения (сутки)	1) группа «Беталейкин» (n= 35)	2) группа «Ронколейкин» (n= 35)	3) группа сравнения (n= 35)	
Наличие отека мягких тканей лица	3-и	25 (71%)	17 (49%)	27 (77%)	
	6-е	3 (9%)	1 (3%)	8 (23%)	
Боль в области операционной раны	3-и	3 (9%)	14 (40%)	23 (66%)	
	6-е	7 (20%)	4 (11%)	12 (34%)	
	12-е	0	0	1 (3%)	
Отек слизистой оболочки полости рта в периимплантной зоне	3-и	3бал.	7 (20%)	6 (17%)	18 (51%)
		2бал.	27 (80%)	21 (60%)	17 (43%)
		1балл	0	8 (23%)	0
	6-е	3бал.	0	0	2 (6%)
		2бал.	13(37%)	0	22 (63%)
		1балл	22 (63%)	25 (71%)	11 (31%)
	12-е	1балл	2 (6%)	0	18 (51%)
24-е	1балл	0	0	6 (17%)	
Состоятельность швов	3-и	35 (100%)	35 (100%)	35 (100%)	
	6-е	31 (89%)	35 (100%)	26 (74%)	
Затруднение носового дыхания	3-и	0	0	10 (29%)	
	6-е	0	0	5 (14%)	
	12-е	0	0	1 (3%)	
Образование свища	12-е	0	0	2 (6%)	
	24-е	0	0	6 (17%)	

В основных группах эпителизация раневой поверхности протекала без осложнений (рисунок 16), а в группе сравнения регистрировалась статистически значимое замедление процесса заживления СОПР в имплантируемой зоне, проявляющееся расхождением краев раны и экссудативной реакцией по линии швов на 6-е и 12-е сутки (рисунок 17). К 24-м суткам наблюдения у 6-и пациентов группы сравнения определялись свищи

в зоне имплантации, что способствовало потере 6-ти имплантатов (рисунок 18).



А



Б

**Рисунок 16 - Вид слизистой оболочки полости рта в зоне имплантации у пациента, получавшего иммунотерапию беталейкином: А) на 12-е сутки; Б) на 24-е сутки**



А

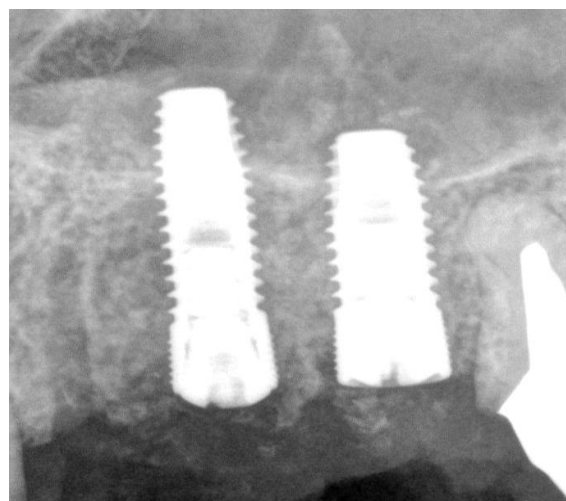
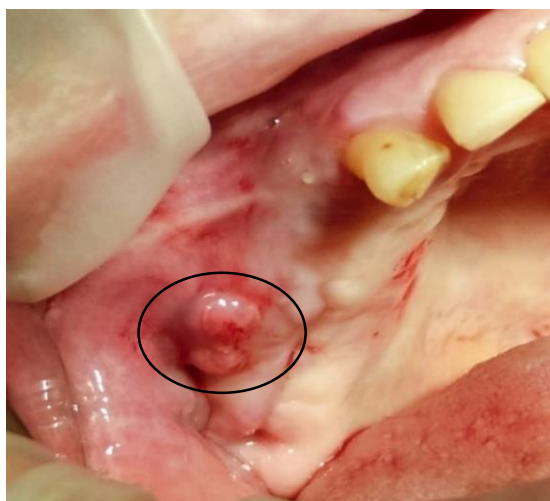


Б

**Рисунок 17 - А) вид слизистой оболочки полости рта в зоне имплантации на 12-е сутки у пациента, пролеченного по общепринятой методике; Б) фрагмент КЛКТ клинического примера**

Формирование свищевого хода происходит в результате развившегося воспаления на ограниченном участке кости, толчком которого может стать совокупность факторов: изначальное инфицирование костного ложа со

стороны полости рта или ВЧС, образование некротизированных участков кости от компрессионного сдавления имплантатом или травматизма в момент работы вращающимися инструментами; присоединение бактериального компонента со снижением иммунореактивности тканей в зоне ограниченного вмешательства [103, 113, 147]. Образованные мелкие секвестры разрушаются грануляциями, распадаются и могут выделяться с экссудатом через свищевой ход, появление которого было зарегистрировано в исследовании на 3-4 неделе у 6 (17%) пациентов группы сравнения, что соответствует нозологическим формам осложнения: первично-хронический очаговый остеомиелит ВЧ (K10.2) или периимплантит [70, 91, 103, 114, 141].



**А**

**Б**

**Рисунок 18 – А) наличие свищевых ходов на 24-е сутки у пациента, которому был проведен закрытый синус-лифтинг с одномоментной дентальной имплантацией по общепринятой методике; Б) фрагмент визиографии данного клинического примера**

Симптом затруднение носового дыхания является характерным признаком для воспалительного процесса в верхнечелюстном синусе. Известно, что острый одонтогенный верхнечелюстной синусит (J01.0) развивается в течении 1-3 дней и сопровождается реактивным отеком слизистой оболочки синуса, приводящему к образованию серозного выпота [9,

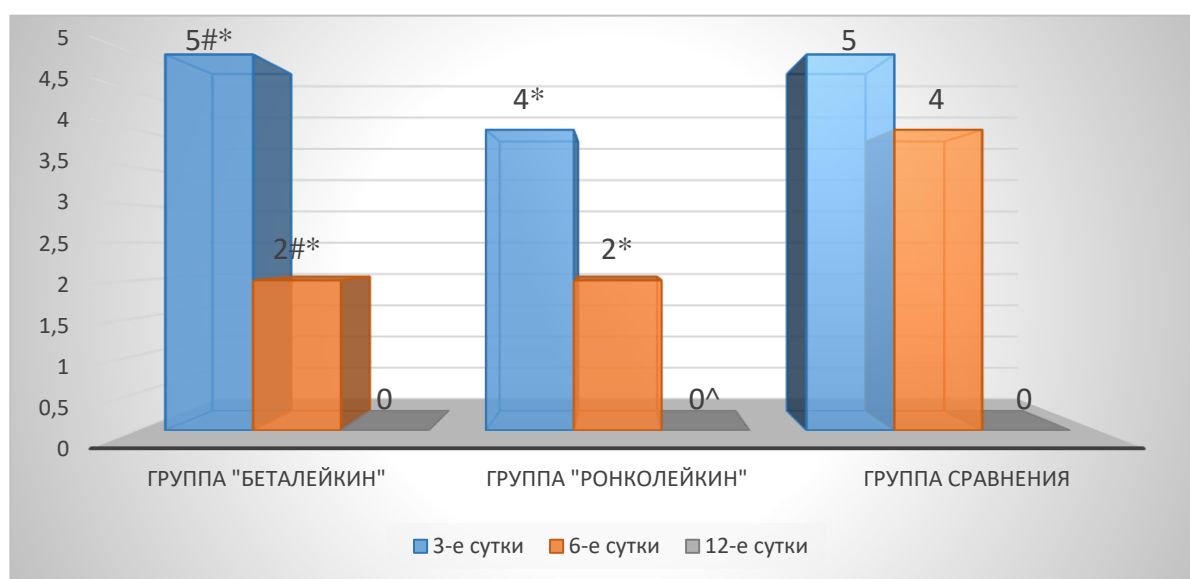


114]. Данный клинический признак на 3-и сутки отмечался только в группе сравнения – 10 (28,5%), на 6-е сутки наблюдения этот показатель сохранялся еще у 5-ти (14%) пациентов соответствующей группы исследуемых. На протяжении всего периода наблюдения клинический признак - затруднение носового дыхания, у пациентов, получавших иммунокоррекцию рекомбинантными цитокинами IL-1 $\beta$  и IL-2, выявлен не был.

Стоит отметить, что во всех группах пациентов при проведении ЗСЛ с ОДИ были зарегистрированы перфорации СОВЧС в момент формирования костного ложа под имплантат: в группе сравнения – у 9 пациентов (26%); в группе «Беталейкин» – у 8 (23%); в группе «Ронколейкин» – у 9 (26%). Однако обращает на себя внимание тот факт, что при использовании препаратов беталейкин и ронколейкин не наблюдалось побочных реакций.

Из приведенных данных можно заключить, что была выявлена положительная динамика течения послеоперационного периода, которая зависела от вида местного лечения. При сравнении локального действия рекомбинантных цитокинов на клинические параметры послеоперационного периода статистически значимое благоприятное действие выявлено при лечении препаратом ронколейкин. Уже на 3-и сутки исследования в существенно более ранние сроки у пациентов группы «Ронколейкин» наблюдалось исчезновение отека мягких тканей подглазничной области на стороне вмешательства (только у 17 (49%) из 35 обследуемых больных), который к 6-му дню еще сохранялся у 1 (3%) пациента, тогда как в группе «Беталейкин» в этот период (3-и сутки) было зарегистрировано у 25 (71%), а в группе сравнения у 27 (77%) пациентов (таблица 18). На 6-ой день наблюдения еще отмечалось наличие отека в группе сравнения у 8 (20%), а в группе «Беталейкин» у 3 (9%) человек. За первые дни послеоперационного периода наблюдалось быстрое купирование болевого синдрома у пациентов группы «Ронколейкин» к 6-м суткам – 4 (11%), а местное воздействие гелевой формы, содержащей 500 000 МЕ ронколейкина способствовало удовлетворительной эпителизации СОПР в зоне имплантации и к 12-му дню исследования

признаки отека и гиперемии СОПР не регистрировались, тогда как в группе «Беталейкин» в эти сроки еще у 2 (5,7%) пациентов сохранялся данный клинический признак, соответственно в группе сравнения у 18 (51,4%) больных. В основных группах не было зарегистрировано наличие образование свищей, что повлияло на благоприятный исход хирургического этапа имплантологического лечения и снижению числа воспалительных осложнений до 0%. Все выше сказанное нашло свое отражение в показателях общего клинического балла (рисунок 18).



**Рисунок 18 - 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.*

#### **4.2. Влияние локальной иммунокоррекции на процесс остеоинтеграции дентальных имплантатов у пациентов при проведении закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией**

Остеоинтеграция имплантата в кости представляет собой биологически полноценный контакт биоинертного имплантата с витальной костной тканью. Гистоморфометрически, остеоинтеграция составляет контакт кости с площадью поверхности имплантата только на 60% [117]. Процесс состоит из трех последовательных стадий, которые отражают постепенную регенерацию кости и начинается с первичного контакта поверхности с клетками-остеобластами, которые из предварительно сформированного костного ложа оседают на поверхности имплантата, образуя костный матрикс [129]. Основопологающим условием долгосрочного успеха лечения дентальными имплантатами является его полноценная остеоинтеграция, оценка которой осуществлялась периотестометрией. Методика периотеста позволяет получать информацию о стабильности имплантата и выявить нарушения остеоинтеграции на втором этапе при установке формирователя десны [14, 60]. Для проведения данной методики использовался аппарат «Периотест® С» частотно-резонансного тестирования, который осуществляет электронно-контролируемую воспроизводимую перкуссию имплантата [14, 60, 70]. Подробное применение аппарата описана в разделе 2.3.

Оценка эффективности действия препаратов беталейкин и ронколейкин при локальном введении проводилась на основе анализов количественных показателей значений резонансной частоты степени интеграции имплантатов, после их установки и спустя 4 месяца при фиксации формирователя десневой манжеты (таблица 20).

При изучении показателей было выявлено статистически достоверное увеличение уровня стабильности имплантатов у пациентов, получавших локальную иммунотерапию в сравнении с группой больных, пролеченных по общепринятой методике. Значения периотестометрии говорят о

положительном влиянии иммуномодуляторов на процесс стабильности имплантатов.

Таблица 20 - Количественные показатели интеграции имплантатов у пациентов после проведения закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией с различными схемами местного лечения, (у.е.)

Наименование/пациенты	1) группа «Беталейкин» (n= 35)	2) группа «Ронколейкин» (n=35)	3) группа сравнения (n= 35)	Статистическая значимость различий
Показатели после установки имплантата	-6 [-5; -7]	-6 [-5; -7]	-6 [-5; -6]	$p_{2-3}=0,03$
Показатели после установки формирователя	-7 [-7; -8]	-7 [-7; -8]	-6 [-4; -7]	$p_{1-3}=0,00$ $p_{2-3}=0,00$
<i>Примечание: <math>p \leq 0,05</math> - статистическая значимость различий между данными пациентов всех групп</i>				

Таблица 21 – Показатели оптической денситометрии периимплантной зоны по данным КЛКТ у пациентов после проведения закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией с различными схемами местного лечения, (у.е.)

Наименование/пациенты	1) группа «Беталейкин» (n= 35)	2) группа «Ронколейкин» (n=35)	3) группа сравнения (n= 35)	Статистическая значимость различий
Показатели после установки имплантата	947 [826;1028]	909 [799;1028]	934 [828;1032]	
Показатели после установки формирователя	1503 [1411;1589]	1658 [1471;1802]	1414 [1254;1462]	$p_{1-2}=0,00$ $p_{1-3}=0,005$ $p_{2-3}=0,00$
<i>Примечание: <math>p \leq 0,05</math> - статистическая значимость различий между данными пациентов всех групп</i>				

Чтобы оценить влияние 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 КЛКТ на максимально

близких срезах исследуемой области [60, 152, 153, 187]. Подробное описание методики в главе 2.3.

Анализ полученных результатов у пациентов, локально получавших иммуномодуляторы позволил выявить статистически более значимое образование костной ткани к четвертому месяцу наблюдения, без достоверных различий в показателях, обследуемых из основных групп (таблица 21). Стоит отметить, что в процессе оперативного вмешательства не применяли костно-замещающие материалы.

Таким образом, на основании полученных результатов клинического послеоперационного периода пациентов, включенных в рандомизированное исследование, можно заключить, что локальная иммунотерапия рекомбинантными цитокинами ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-2 оказала благоприятное действие на течение и исход хирургического этапа имплантации в комплексной реабилитации стоматологических пациентов.

Материалы данной главы опубликованы в следующих работах:

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

2. Пиотрович, А.В. Клинико-лабораторная оценка эффективности локальной иммунокоррекции беталейкином при проведении дентальной 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>.

3. Латюшина, Л.С. Локальное применение и влияние на клиничко-лабораторные показатели рекомбинантного ИЛ-2 при «закрытом» синус-лифтинге и одномоментной дентальной имплантации / Л.С. Латюшина, А.В.

Пиотрович, И.И. Долгушин // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т.18, №4. – С. 32-39.

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

5. 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., Латышина 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.

## **ГЛАВА 5. Влияние локальной иммунокоррекции рекомбинантными цитокинами на параметры мукозального иммунитета при проведении закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией**

### **5.1. Изучение влияния рекомбинантных цитокинов на цитологические показатели носового секрета у пациентов при проведении закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией**

Ценным дополнением к клиническим данным на любом этапе лечения является цитологическое исследование [57]. Для объективизации клинических данных и информативности доказательства локального действия иммуномодуляторов исследовался клеточный состав носового секрета. Проводился подсчет относительного содержания (%) нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов, эозинофилов на 3-и, 6-е, 12-е сутки после проведения операции.

Было выявлено, что локальная иммуностимулирующая терапия препаратами беталейкин и ронколейкин оказывала влияние на показатели риноцитогрaмм. Исходно у всех пациентов и у добровольцев контрольной группы выявилось преобладание нейтрофилов и относительно большое число эозинофилов (группа сравнения – 7 [5;12] %; группа «Беталейкин» – 10 [5;13] %; группа «Ронколейкин» - 8[5;13] %; контрольная группа – 7,5 [5;10] %). Высокое содержание эозинофилов является характерной особенностью региона [85].

На 3-и сутки послеоперационного периода у всех обследуемых было отмечено увеличение относительного числа нейтрофильных гранулоцитов, свидетельствующее о цитологических признаках воспаления в зоне оперативного вмешательства – нейтрофильный тип цитограммы, ведь известно, что нейтрофилы первыми мигрируют в раневой очаг, за ними следуют макрофаги и лимфоциты [74, 75, 164]. Данные представлены в таблице 22.

Таблица 22 - Динамика относительного содержания клеток у пациентов при проведении закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией с различными схемами местного лечения, Med

Наимен	Срок исследования	1) группа «Беталейкин» (n= 35)	2) группа «Ронколейкин» (n= 35)	3) группа сравнения (n= 35)	4) группа контроля (n=10)	Статистическая значимость различий
Нейтрофилы (%)	д/о	75 [70; 78]	75 [72; 79]	75 [70; 80]	75 [75;83]	
	3-и	85 [80; 90]	80 [80; 85]	85 [80; 86]		p <sub>1-3</sub> =0,0008 p <sub>3-4</sub> =0,008 p <sub>1-4</sub> =0,01
	6-е	70 [ 65; 75]	70 [65; 75]	85 [80; 90]		p <sub>1-3</sub> =0,00 p <sub>2-3</sub> =0,00 p <sub>1-4</sub> =0,001 p <sub>2-4</sub> =0,004
	12-е	80 [70; 80]	80 [75; 80]	75 [70; 80]		p <sub>2-3</sub> =0,04 p <sub>3-4</sub> =0,0008
Макрофаги (%)	д/о	10 [10; 14]	11 [10; 13]	10 [10; 15]	10 [10; 10]	
	3-и	10 [10; 15]	8 [5; 10]	8 [7; 10]		p <sub>1-2</sub> =0,0001 p <sub>2-4</sub> =0,02
	6-е	20 [15; 20]	10 [10; 12]	7 [7;10]		p <sub>1-3</sub> =0,00 p <sub>2-3</sub> =0,001 p <sub>1-2</sub> =0,00 p <sub>1-4</sub> =0,00
	12-е	10 [10; 15]	10 [10; 15]	15 [10; 15]		p <sub>1-3</sub> =0,00003 p <sub>2-3</sub> =0,001 p <sub>3-4</sub> =0,001
Лимфоциты (%)	д/о	5[5; 6]	5 [5; 7]	5 [5; 7]	5[4; 5]	
	3-и	5[3; 7]	10 [7; 10]	4 [3; 5]		p <sub>2-3</sub> =0,00 p <sub>1-2</sub> =0,00 p <sub>2-4</sub> =0,00
	6-е	10 [7; 10]	15 [15; 20]	3 [0; 5]		p <sub>1-3</sub> =0,00 p <sub>2-3</sub> =0,00 p <sub>1-2</sub> =0,00 p <sub>1-4</sub> =0,00 p <sub>2-4</sub> =0,00
	12-е	5 [5; 7]	5 [5; 7]	7 [7; 10]		p <sub>1-3</sub> =0,0001 p <sub>2-3</sub> =0,0001 p <sub>3-4</sub> =0,00 p <sub>1-4</sub> =0,03 p <sub>2-4</sub> =0,03

Стоит отметить, что у пациентов, получавших лечение препаратом беталейкин в эти же сроки, был отмечен наиболее выраженный, статистически значимый рост числа полноценных, без признаков деструкции и дегенерации нейтрофильных фагоцитов. На 6-е сутки послеоперационного периода у



больных этой группы выявлялась выраженная макрофагальная реакция на фоне умеренного увеличения процента лимфоцитарных клеток. К 12-му дню наблюдения у пациентов группы «Беталейкин» регистрировалась нормализация относительного числа нейтрофилов и макрофагов, а количество лимфоцитов снижалось, но сохранялось выше контрольных значений. Иная цитологическая динамика была выявлена у пациентов, получавших терапию ронколейкином. Яркая, статистически значимая с группой сравнения лимфоцитарная реакция на 3-и сутки, нарастающая вплоть до 6-х суток послеоперационного периода. К 12-му дню исследования отмечалось постепенное повышение процента нейтрофильных фагоцитов и неизменное количество (по сравнению с 6-ми сутками) макрофагов. Увеличение относительного числа лимфоцитов в мазках назального секрета может быть проявлением эффекта рекомбинантного ИЛ-2, как основного ростового фактора лимфоцитов. Обнаруженная подобная динамика клеточного состава носового секрета, вероятно связана с действием иммуномодуляторов. Известно, что ИЛ-1 $\beta$  стимулирует функцию нейтрофилов и стимулирует пролиферацию лейкоцитов, запуская каскад цитокиновых реакций и можно предположить, что беталейкин активизировал процессы острого воспаления, и за счет увеличения числа макрофагов, ускорил позитивные регенераторные изменения в апикальной части периимплантной зоны на границе с СОВЧС [31, 43, 59, 94]. ИЛ-2 способен активировать макрофаги и стимулировать их бактерицидную активность. Также макрофаги помимо участия в процессах элиминации патогена, играют важную роль в регенерации поврежденных тканей [6, 94, 125, 164]. Локально введенный ИЛ-2 так же, как и ИЛ-1 $\beta$  способен инициировать синтез цитокинов проявляющийся, в том числе, повышением продукции ИЛ- $\gamma$  активированными лимфоцитами. ИЛ- $\gamma$ , в свою очередь, служит стимулятором макрофагов, активирующих эффекторные клетки местного очага [71, 73, 74].

У пациентов, пролеченных по общепринятой методике проведения закрытого синус-лифтинга, в цитограммах был отмечен умеренный рост числа нейтрофильных лейкоцитов на 3-и и 6-е сутки исследования. Постепенное нарастание количества макрофагов и лимфоцитов наблюдалось только к 12-му дню обследования, что может являться признаком затянувшегося воспалительного процесса, и скорее всего, связано с присоединением инфекционного компонента.

## **5.2. Оценка воздействия рекомбинантных цитокинов на сливаторной уровень цитокинов и секреторного иммуноглобулина А при проведении закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией**

Для оценки иммунологической эффективности локального применения препаратами беталейкин и ронколейкин при проведении ЗСЛ с ОДИ на 6-е, 12-е и 24-е сутки исследования определялась концентрация провоспалительных и противовоспалительных цитокинов нестимулированной смешанной слюны [23, 28, 29, 90].

Известно, что в ответ на повреждение тканей начинается синтез цитокинов, который является частью клеточного распознавания структурных компонентов патогенов [31, 125, 204]. В период острофазного ответа одним из ключевых цитокинов является IL-1 $\beta$ , его ингибитор IL-1Ra и хемокин IL-8. IL-8 является основным хемокином для нейтрофилов и привлекает эти клетки в раневой очаг. Цитокин «первого поколения» - IL-1 играет ключевую роль в регуляции неспецифической защиты. Он первым включается в ответную защитную реакцию на действия патогенного фактора, а IL-1Ra является важным физиологическим регулятором экспрессии IL-1 [94, 204]. Оценка содержания их в слюне выявило выраженное повышение от исходных значений к 6-м суткам у всех пациентов. Уровень IL-1 $\beta$  в группе сравнения возрос в 8,7 раза; в группе «Беталейкин» - в 18,9 раза; в группе «Ронколейкин» - в 11,2 раза. Содержание IL-1Ra увеличилось в группе сравнения в 3,4 раза; в группе «Беталейкин» - в 6,1 раз; в группе «Ронколейкин» - в 3,1 раза.

Концентрация IL-8 в группе сравнения повысилась в 4,2 раза; в группе «Беталейкин» - в 5,0 раз; в группе «Ронколейкин» - в 3,7 раз (таблица 23). Стоит отметить, что увеличение содержания вышеперечисленных медиаторов наиболее значимо регистрировалось при лечении рекомбинантным IL-1 $\beta$ .

На 12-е сутки отмечалось снижение концентрации IL-1 $\beta$  во всех группах. К 24-му дню наблюдения данный показатель в основных группах нормализовался, в то время у пациентов группы сравнения он сохранялся выше контрольных значений (в 6,8 раза), со статистической значимостью с основными группами. Аналогичная динамика была отмечена в концентрациях IL-1Ra и IL-8 – значительный рост их показателей к 6-м суткам, снижение к 12-м с нормализацией к 24-му дню обследования. Исключение составили данные пациентов группы сравнения - концентрация IL-1Ra сохранялась высокой на протяжении всего периода исследования. Снижение уровня IL-8 к 12-м суткам сменилось значительным ростом к 24-му дню обследования - в 3,4 раз в сравнение с контролем. Вероятно, в позднем послеоперационном периоде инициировалась новая ответная воспалительная реакция, связанная с развитием воспаления в зоне оперативного вмешательства. IL-1 индуцирует биосинтез центрального регуляторного цитокина IL-2, а также IFN- $\gamma$ . В свою очередь, цитокины «второго поколения» влияют на биосинтез ранних цитокинов. Такой принцип действия цитокинов позволяет вовлекать в реакцию все возрастающее число клеток [94, 109, 204].

IL-2 регулятор специфической иммунной реакции, участвует в дифференцировке зрелых лимфоцитов и усиливает секрецию IFN- $\gamma$  [73, 94]. У всех обследуемых пациентов к 6-м суткам послеоперационного периода отмечено возрастание лимфокина и интерферона  $\gamma$ , но наиболее высокая концентрация IL-2 была зарегистрирована у пациентов группы «Ронколейкин» - выше контрольного значения в 29, 9 раза, а IFN- $\gamma$  возрос в 5,4 раза.

Таблица 23 - Динамика цитокинов в смешанной слюне у пациентов при проведении закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией с различными схемами местного лечения, (пг/мл)

Наименование	Срок исследования (сутки)	1) группа «Беталейкин» (n= 35)	2) группа «Ронколейкин» (n= 35)	3) группа сравнения (n= 35)	4) группа контроля (n=10)	Статистическая значимость различий
IL-1 $\beta$	д/о	37,7 [14,1; 60,3]	38,9 [11,4; 46,9]	44,3 [26,1; 59,1]	32,3 [15,3; 58,9]	p <sub>1-2</sub> =0,00 p <sub>1-3</sub> =0,00 p <sub>1-4</sub> =0,00 p <sub>2-4</sub> =0,00 p <sub>3-4</sub> =0,00
	6-е	612,5 [571,2; 636,2]	364,1 [264,5; 480,3]	279,1 [266,5; 312,5]		
	12-е	281,1 [208,2; 501,9]	201,5 [171,4; 276,7]	167,0 [144,5; 200,7]		
	24-е	74,8 [36,1; 85,4]	41,9 [14,0; 109,5]	220,6 [117,9; 255,5]		
IL-1-RA	д/о	533 [286; 1128]	430 [250; 1144]	669 [160; 958]	579 [430; 1025]	p <sub>1-2</sub> =0,00 p <sub>1-3</sub> =0,00 p <sub>1-4</sub> =0,00 p <sub>2-4</sub> =0,00 p <sub>3-4</sub> =0,0004
	6-е	3563 [2601; 3834]	1823 [11498; 2948]	2016 [1486; 2879]		
	12-е	1692 [1283; 2195]	1632 [1314; 2850]	2015 [1169; 3021]		
	24-е	881 [425; 1202]	535 [286; 1162]	2601 [1216; 3605]		
IL-8	д/о	292,5 [226,2; 383,7]	322,7 [265,2; 347,8]	298,1 [226,2; 365,7]	304,2 [261,3; 423,1]	p <sub>1-2</sub> =0,02 p <sub>1-4</sub> =0,00 p <sub>2-4</sub> =0,00 p <sub>3-4</sub> =0,00
	6-е с	1532,2 [1160,5; 2320,7]	1145,1 [768,9; 1765,2]	1301,5 [963,2; 1335,1]		
	12-е	799,7 [624,0; 839,8]	627,0 [441,1; 950,8]	527,1 [448,2; 1012,5]		
	24-е	441,1 [387,3 476,9]	308,1 [195,0; 398,0]	1044,6 [661,0; 1518,8]		

## Продолжение таблицы 23

Наименование	Срок исследования (сутки)	1) группа «Беталейкин» (n= 35)	2) группа «Ронколейкин» (n= 35)	3) группа сравнения (n= 35)	4) группа контроля (n=10)	Статистическая значимость различий
IL-2	д/о	10,4 [8,5; 13,5]	12,3[9,8; 17,5]	11,0[10,4; 12,4;]	10,2 [9,7; 12,1]	p <sub>1-2</sub> =0,01
	6-е	42,6[23,6; 82,2,2]	299,0 [105,4; 473,1]	25,0 [19,8; 31,5]		p <sub>1-3</sub> =0,02 p <sub>1-4</sub> =0,001 p <sub>2-3</sub> =0,00 p <sub>2-4</sub> =0,00 p <sub>3-4</sub> =0,00
	12-е	20,0 [13,8;22,0]	22,3[18,6; 34,3]	13,7 [11,3; 19,2]		p <sub>1-4</sub> =0,002 p <sub>2-3</sub> =0,00 p <sub>2-4</sub> =0,00 p <sub>3-4</sub> =0,03
	24-е	12,3 [11,6; 16,0]	13,0 [9,7; 17,5]	16,4 [14,4; 21,8]		p <sub>1-3</sub> =0,00 p <sub>2-3</sub> =0,00 p <sub>3-4</sub> =0,0008
IFN-α	д/о	4,6 [4,0; 5,0]	4,7 [2,7; 7,3]	4,4 [2,7; 5,3]	4,6 [4,0; 8,4]	
	6-е	21,5 [15,3; 32,1]	28,1 [14,8; 61,0]	19,8 [14,0; 32,3]		p <sub>1-4</sub> =0,00 p <sub>2-3</sub> =0,04 p <sub>2-4</sub> =0,00 p <sub>3-4</sub> =0,00
	12-е	6,8 [5,9; 14,0]	11,9[4,4; 28,0]	3,3 [2,6; 12,9]		p <sub>1-3</sub> =0,002 p <sub>1-4</sub> =0,01 p <sub>2-3</sub> =0,00 p <sub>2-4</sub> =0,01
	24-е	5,1 [4,0; 5,2]	5,3 [3,9; 7,8]	4,6 [3,6; 6,4]		p <sub>1-2</sub> =0,005 p <sub>3-4</sub> =0,00
IFN-γ	д/о	21,9 [17,4; 22,4]	21,9 [15,1; 23,5]	16,5 [15,1; 22,4]	19,6 [14,6;25,2]	p <sub>1-3</sub> =0,04
	6-е	38,7 [34,2;48,3]	105,2 [36,5; 331,0]	32,2 [30,3; 38,7]		p <sub>1-2</sub> =0,00 p <sub>1-4</sub> =0,00 p <sub>2-3</sub> =0,00 p <sub>2-4</sub> =0,00 p <sub>3-4</sub> =0,00
	12-е	26,4 [21,3; 28,0]	32,0 [26,9; 103,1]	26,9 [21,3; 33,7]		p <sub>1-2</sub> =0,00 p <sub>1-4</sub> =0,003 p <sub>2-3</sub> =0,003 p <sub>2-4</sub> =0,00 p <sub>3-4</sub> =0,01
	24-е	19,6 [7,8; 21,3]	19,6 [17,4; 20,2]	30,2 [23,0; 32,0]		p <sub>2-3</sub> =0,00 p <sub>3-4</sub> =0,01
IL-10	д/о	24,1 [17,0; 32,2]	30,5 [20,5; 37,3]	21,7 [14,7; 31,6]	24,1 [13,5;34,5]	p <sub>1-2</sub> =0,01 p <sub>2-3</sub> =0,01
	6-е с	53,7 [50,9; 72,7]	171,8[58,8; 440,2]	86,1[58,8; 130,2]		p <sub>1-3</sub> =0,00 p <sub>1-4</sub> =0,00 p <sub>2-4</sub> =0,00 p <sub>3-4</sub> =0,00
	12-е	44,1 [36,7; 52,0]	42,4 [39,6; 53,2]	36,1[31,1; 46,9]		p <sub>1-3</sub> =0,01 p <sub>1-4</sub> =0,0002 p <sub>2-4</sub> =0,00 p <sub>3-4</sub> =0,02
	24-е	33,3 [31,1; 42,4]	32,2 [12,3; 35,6]	30,5[19,4; 35,6]		p <sub>1-4</sub> =0,04

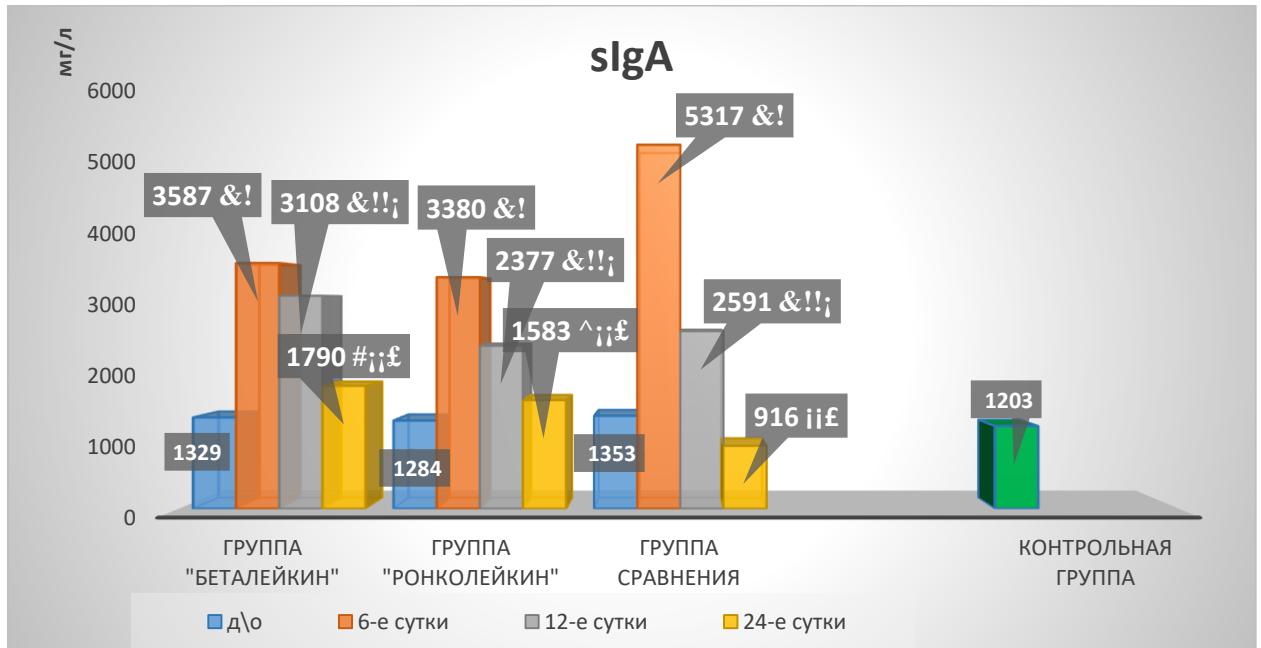
Примечание: попарное сравнение групп проводилось с помощью критерия Манна-Уитни при условии обнаружения статистически значимых различий внутри 3-х групп при использовании критерия Крускалла-Уоллиса., p – статистическая значимость различий между группами пациентов.

К 12-м суткам раннего послеоперационного периода концентрация данных цитокинов уменьшилась, но в основных группах их уровень оставался выше контрольных значений, а в группе сравнения нормализовался. К 24 - му дню содержание IL-2 и IFN- $\gamma$  в группах «Ронколейкин» и «Беталейкин» приблизилось к контролю, однако в группе сравнения к концу наблюдения отмечалось новое повышение уровня IL-2 в 1,6 раза, а IFN- $\gamma$  в 1,5 раз.

IFN- $\alpha$  продуцируется моноцитами и лейкоцитами, которые первыми устремляются в очаг воспаления. Под влиянием IFN- $\alpha$ - и IFN- $\gamma$  резко повышается цитотоксические свойства тканевых макрофагов [94, 204]. При анализе показателей IFN- $\alpha$  (таблица 23) отмечалось повышение его концентрации на 6-е сутки во всех группах в равном диапазоне (в группе сравнения в 4,5 раза, в группе «Беталейкин» в 4,6 раза, в группе «Ронколейкин» в 5,9 раза) и постепенное снижение к 24-му дню исследования до исходных значений.

В роли антагониста ряда цитокинов выступает противовоспалительный цитокин IL-10. Он подавляет продукцию IFN- $\gamma$  и секрецию активированными моноцитами IL-1 $\beta$  [94]. IL-10 вырабатывается Т-хелперами 2-го типа (Th2) для поддержания баланса про- и противовоспалительных цитокинов, так как равновесие между эффектами этих групп цитокинов влияет на исход лечения [70, 158, 204]. Наибольшее его значение выявлено на 6-е сутки в группе «Ронколейкин» (увеличение в 7,1 раза в сравнении со здоровыми лицами). В группе «Беталейкин» концентрация IL-10 на 6-е сутки возросла в 2,2 раза. На 12-е сутки в основных группах замечено постепенное снижение значений данного цитокина, а в группе сравнения значительное его уменьшение до показателей контрольной группы, которое сохранилось до 24-го дня наблюдения (таблица 23). На фоне повышения концентрации IL-1 $\beta$  на 24-е сутки в группе сравнения (в 5,7 раза) выявленное понижение уровня IL-10 до контрольных показателей, можно расценивать, как маркер неблагоприятного прогноза стандартного лечения [19].

Гуморальным фактором секреторного иммунитета полости рта является sIgA [33, 62, 74]. Анализ значений его концентрации в слюне показал статистически значимое повышение количества в сравнении с контролем на 6-е сутки во всех группах (в группе сравнения в 4,4 раза, в группе «Беталейкин» в 2,9 раза, в группе «Ронколейкин» в 2,8 раза) и равностепенное понижение к 24-му дню (рисунок 20).



**Рисунок 20 - Динамика уровня sIgA смешанной слюны у пациентов после проведения закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией с различными схемами местного лечения (мг/л)**

*Примечание:  $p \leq 0,05$  ; # статистическая значимость различий между данными пациентов группы «Беталейкин» и группы сравнения; ^ статистическая значимость различий между данными пациентов группы «Ронколейкин» и группы сравнения; & статистическая значимость различий между данными пациентов и группы контроля; ! статистическая значимость различий внутри группы между «до лечения» и «6-ми сутками»; !! статистическая значимость различий внутри группы между «до лечения» и «12-ми сутками»; j статистическая значимость различий внутри группы между «6-ми сутками» и «12-ми сутками»; £ статистическая значимость различий внутри группы между «6-ми сутками» и «24-ми сутками»; £ статистическая значимость различий внутри группы между «12-ми сутками» и «24-ми сутками».*

Стоит отметить, что к этому периоду исследования в основных группах полученные значения sIgA были статистически значимо выше данных группы сравнения. С контрольной группой достоверной разницы не получено. Вероятно, травма слизистой оболочки полости рта во время хирургического

вмешательства приводит к развитию воспалительной реакции, что так же проявляется повышением уровня микробной обсеменённости слизистой, увеличением объема биологически активных веществ, медиаторов воспаления [33, 74]. Можно предположить, что местное действие препаратов беталейкин и ронколейкин, приводящие к повышению концентрации sIgA, способствует усилению местного иммунитета слизистой оболочки полости рта [62, 82].

Таким образом, анализ полученных результатов выявил разноплановые влияния локального действия рекомбинантных цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-2 на изучение цито-иммунологических показателей. Местное введение препарата беталейкин на 6-е сутки исследования способствовало значительному повышению концентрации IL-1 $\beta$ , который играет ключевую роль регуляции неспецифической защиты, активируя процессы острого воспаления. В свою очередь, вероятно, этот цитокин способствовал повышению синтеза IL-1Ra и IL-8. Поскольку известно, что изначально IL-1 $\beta$  и IL-8 синтезируются параллельно, а затем IL-1 $\beta$  и другие цитокины дополнительно стимулируют образование IL-8 [64, 93, 108]. В тоже время, была отмечена активация воспалительных явлений в зоне верхнечелюстного синуса – нейтрофилез и значительное увеличение числа макрофагов. IL-1 $\beta$  увеличивая продукцию провоспалительных цитокинов, за их счет стимулирует функцию нейтрофилов, которые, в свою очередь, во время воспаления продуцируют IL-1 $\beta$  [184]. Поскольку IL-1Ra играет важную роль в ограничении дальнейшего повреждения пораженных тканей, а IL-8 обладает стимулирующим действием на ангиогенез, увеличение концентрации этих флогогенных цитокинов способствует процессу регенерации поврежденных тканей, что может влиять на удовлетворительный результат лечения [94, 109, 184].

Иначе при локальном введении действовал препарат ронколейкин. К 6-м суткам наблюдения было отмечено значительное повышение значений IL-2, который является фактором роста Т-лимфоцитов, в свою очередь усиливающих секрецию IFN- $\gamma$ . Эти цитокины участвуют в ответной реакции на патогенное воздействие инфекционного агента, формируя эффекторные



иммунологические механизмы защитного клеточного иммунитета, что способствует благоприятному исходу лечения, также IL-2 и IFN- $\gamma$  способны активировать макрофаги [74, 75, 94]. В эти же сроки наблюдения (в течение первой недели), помимо изменений динамики цитокинового профиля ротовой полости, в назальном секрете регистрировалась яркая лимфоцитарная реакция с постепенным увеличением числа макрофагов. В результате действия ронколейкина на 6-е сутки было зарегистрировано увеличение концентрации IL-10 в слюне, более значимое, чем при воздействии беталейкина. Вероятно, под действием ронколейкина увеличилась продукция IL-2, который опосредованно через Th1-клетки усиливает секрецию IFN- $\gamma$ , а IL-10 в свою очередь, эффективно подавляет воспаление, опосредованное T-клетками [75, 109].

Оба иммунопрепарата оказали действие на уровень sIgA, показатели которого к 24-м суткам в основных группах сохранилось достоверно выше, чем в группе сравнения, что, может способствовать пролонгированной защите слизистой оболочки полости рта за счет усиления локальной защиты.

Материалы данной главы опубликованы в следующих работах:

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

2. Пиотрович, А.В. Клинико-лабораторная оценка эффективности локальной иммунокоррекции беталейкином при проведении дентальной 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>.

3. Латюшина, Л.С. Локальное применение и влияние на клинико-лабораторные показатели рекомбинантного ИЛ-2 при «закрытом» синус-

лифтинге и одномоментной дентальной имплантации / Л.С. Латюшина, А.В. Пиотрович, И.И. Долгушин // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т.18, №4. – С. 32-39.

4. 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.

5. Пиотрович, А.В. Изменение саливаторного профиля цитокинов у пациентов с проведенным «закрытым» синус-лифтингом с одномоментной дентальной имплантацией / А.В. Пиотрович // Материалы республиканской конференции стоматологов «Актуальные вопросы стоматологии». – Уфа, 2016. – С. 306-307.

6. 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.

## Клинические примеры

В качестве иллюстрации примеров предоставляем выписки из историй болезни двух пациентов.

Клинический пример № 1 (пациент из группы «Ронколейкин»). Пациент Б., 48 лет, амбулаторная карта стоматологического больного № 8060, обратилась в клинику с жалобами на отсутствие зуба 26, затруднения при пережевывании пищи и желание установить дентальный имплантат в области отсутствующего зуба.

Анамнез. Зуб 26 был удален около 5-ти месяцев назад вследствие осложненного кариеса. Около шести лет назад уже проводилось лечение по установки дентального имплантата, замещая отсутствующий зуб 14. Итог операции был успешным.

St.localis: На момент осмотра общее состояние удовлетворительное, конфигурация лица не изменена, рот открывается в полном объеме. При осмотре полости рта никаких патологических образований не обнаружено, слизистая оболочка полости рта бледно-розовой окраски, нормально увлажнена. В дистальном отделе верхней челюсти слева включенный дефект зубного ряда (рисунок 21). КПУ=12, индекс Quiley-Hein = 0,5 (удовлетворительная гигиена полости рта). Перенесенные и сопутствующие заболевания: ОРЗ, грипп. Аллергологический анамнез не отягощен, вредные привычки отсутствуют.

орт					к											
леч	п	п	п	п	и								п	о		
	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
леч	п		п	п										п	п	п
орт																

**Рисунок 21 - Зубная формула пациента**

Диагноз: частичная вторичная адентия 26.

Проведено клиническое и рентгенологическое исследование для определения плана лечения по имплантологическому лечению в два этапа (рисунок 22).



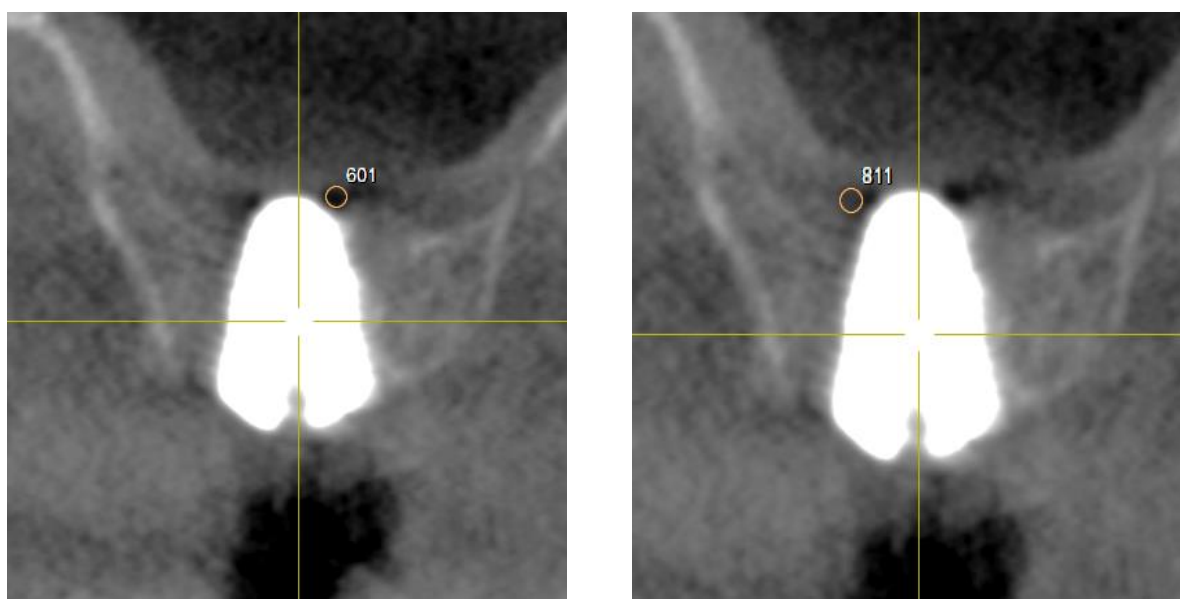
**Рисунок 22 - Ортопантомограмма пациента на этапе планирования**

От пациентки было получено письменное добровольное согласие на: 1) проведение оперативного вмешательства для замещения отсутствующего зуба 26 одним дентальным имплантатом, который планируется установить с помощью манипуляции закрытый синус-лифтинг; 2) терапию препаратом ронколейкин; 3) клинико-лабораторное обследование.

Во время проведения операции, пациентка находилась в горизонтальном положении. Манипуляцию выполняли под местной инфильтрационной анестезией 4% артикаина согласно протоколу: разрез слизистой через середину альвеолярного отростка верхней челюсти, скелетирование участка кости между зубами 25 и 27. Первичное препарирование фрезой малого диаметра. Затем пилотное препарирование костной ткани, постепенно расширяя ложе под имплантат необходимого диаметра и сохраняя 1-2 мм кости до границы с верхнечелюстной пазухой. Через сформированное костное ложе остетомом соответствующего диаметра провели «надламывание» костной стенки дна гайморовой пазухи по типу «зеленой веточки». Готовый раствор ронколейкина в дозе 500 000МЕ набрали в стерильный шприц с

затупленной иглой и локально ввели через костные ложа вблизи контакта со слизистой оболочкой верхнечелюстной пазухи. Затем сразу установили имплантат в правильное ортопедическое положение для замещения отсутствующего зуба 26. Размер имплантата: D=4,3 L=8 мм, первичная стабильность: -7. Рана ушита отдельными узловыми швами.

Для постоперационной оценки проведено КЛКТ и определение оптической денситометрии костной ткани в апикальной части имплантата. (рисунок 23).



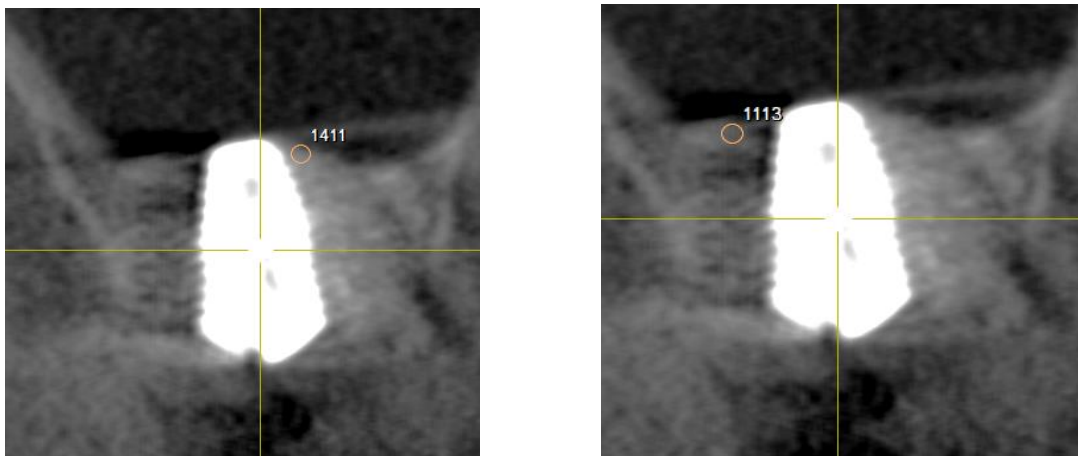
**Рисунок 23 - Фрагменты КЛКТ после установки имплантата, значения оптической денситометрии**

Назначалась одноплановая базовая медикаментозная терапия: антибиотикотерапия (полусинтетические  $\beta$ -лактамные пенициллины); НПВС с целью противовоспалительного эффекта и обезболивания в течение 3-х суток послеоперационного периода. На раневую поверхность накладывался гель, содержащий 500 000 МЕ интерлейкина-2 в течении последующих 10-12-ти суток (до снятия швов) на область альвеолярного отростка верхней челюсти два раза в сутки, экспозиция 15-20 минут. Послеоперационный период прошел без осложнений. Общий клинический бал на 3-и сутки осмотра составил 3

балла, на 6-е – 2 балла. Рана эпителизовалась первичным натяжением, швы удалены на 12-е сутки по плану.

1. Цитологические показатели назального секрета. Перед проведением оперативного вмешательства: нейтрофилы – 72%; лимфоциты – 5%; макрофаги – 15%; эозинофилы – 8%; 3-и сутки наблюдения: нейтрофилы – 70%; лимфоциты – 15%; макрофаги – 10%; эозинофилы – 5%; 6-е сутки: нейтрофилы – 75%; лимфоциты – 15%; макрофаги – 10%; эозинофилы – 0%; 12-е сутки: нейтрофилы – 75%; лимфоциты – 5%; макрофаги – 15%; эозинофилы – 0%.

2. Показатели сливаторного уровня цитокинов (пг/мл). IL-1 $\beta$ : д/о – 431, 6-е сутки – 5212, 12-е сутки – 3350, 24-е сутки – 1403; IL-1-RA: д/о – 400, 6-е сутки – 1878, 12-е сутки – 2850, 24-е сутки – 286; IL-8: д/о – 3335, 6-е сутки – 9971, 12-е сутки – 9508, 24-е сутки – 38734; IL-2: д/о – 178, 6-е сутки – 4731, 12-е сутки – 161, 24-е сутки – 175; IFN- $\alpha$ : д/о – 56, 6-е сутки – 117, 12-е сутки – 100, 24-е сутки – 64; IFN- $\gamma$ : д/о – 224, 6-е сутки – 3242, 12-е сутки – 269, 24-е сутки – 196; IL-10: д/о – 333, 6-е сутки – 614, 12-е сутки – 424, 24-е сутки – 356. sIgA; д/о – 739, 6-е сутки – 459, 12-е сутки – 2070, 24-е сутки – 1964.



**Рисунок 24 - Фрагменты КЛКТ в сагиттальной проекции через 4 месяца**

Спустя четыре месяца проведено раскрытие имплантатов и установлен формирователь десневой манжеты. Показатель замера степени интеграции имплантат в кости составил -7. Проведена контрольная КЛКТ (рисунок 24).

Ортопедический этап имплантологического лечения проведен по плану (рисунок 25).



**Рисунок 25 - Вид ортопедической конструкции в полости рта**

Клинический пример № 2 (пациент из группы «Беталейкин»).

Пациентка К., 35 лет, амбулаторная карта стоматологического больного № 6893, обратилась в клинику с жалобами на отсутствие 36, 24 и 25 зуба и с целью установить дентальные имплантаты для восстановления зубов на верхней челюсти.

Анамнез. Зубы были удалены в различные сроки давности вследствие осложненного кариеса. Ортопедическое лечение съемными и несъемными конструкциями не проводилось.

St.localis: На момент осмотра общее состояние пациента удовлетворительное, конфигурация лица не изменена, рот открывается в полном объеме. При осмотре полости рта никаких патологических образований не обнаружено, слизистая оболочка полости рта бледно-розовой окраски, нормально увлажнена. В дистальных отделах верхней челюсти слева и справа включенные дефекты зубного ряда (рисунок 26). КПУ=9, индекс Quiley-Hein =1,3 (удовлетворительная гигиена полости рта). Перенесенные и сопутствующие заболевания: ОРЗ, грипп. Аллергологический анамнез неотягощен, вредные привычки отсутствуют.

орт								к								
леч		п	п	п								о	о			
	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
леч			0											п		п
орт																

**Рисунок 26 - Зубная формула пациента**

Диагноз: частичная вторичная адентия 24, 25 и 36 зубов.



**Рисунок 27 - Предварительный анализ состояния костной ткани вблизи верхнечелюстного синуса слева**

Клиническое исследование полости рта включило в себя: осмотр, пальпация, перкуссия, зондирование. На предварительном обследовании по КЛКТ определялась небольшая степень атрофии альвеолярной части в области отсутствующих зубов, не требующая проведения дополнительной костной пластики, расстояние от гребня альвеолярного отростка верхней челюсти до окклюзионной плоскости зубов-антагонистов 6-8 мм в различных точках приложения, патологии со стороны верхнечелюстных пазух не было (рисунок 27). План лечения двухэтапная дентальная имплантация. От



пациентки было получено письменное добровольное согласие на: 1) проведение оперативного вмешательства для замещения отсутствующих зубов дентальными имплантатами, которые планировалось установить в область зубов 24 и 25; 2) терапию препаратом беталейкин; 3) клинико-лабораторное обследование. План лечения – установить имплантаты в области отсутствующих зубов 24 и 25, с проведением манипуляции закрытый синус-лифтинг – восстановить зуб 25, в качестве терапии поддержки применить препарат беталейкин

Манипуляцию выполняли под местной инфильтрационной анестезией 4% артикаина согласно протоколу: разрез слизистой через середину альвеолярного отростка верхней челюсти, отслаивание слизисто-надкостничного лоскута между зубами 23 и 26. Во время проведения оперативного вмешательства пациентка находилась в горизонтальном положении. Формирование костного ложа, согласно правилам препарирования, проведено сохраняя 1-2 мм кости до границы с верхнечелюстной пазухой. Через сформированное костное ложе остетомом соответствующего диаметра провели «надламывание» костной стенки дна гайморовой пазухи по типу «зеленой веточки». Приготовленный раствор препарата беталейкина в количестве 1,0 мл (концентрация основного вещества 0,5 мкг разведение в 1,0 мл стерильного 0,9% раствора натрия хлорида) стерильным шприцом с затупленной иглой провели орошение костного ложа вблизи контакта со слизистой оболочкой верхнечелюстной пазухи и сразу установили имплантат в правильное ортопедическое положение. Размер имплантата: D=3,4 L=10 мм, периотестометрия - -6. Имплантат был закрыт заглушкой, слизисто-надкостничный лоскут ушит наглухо узловыми швами. Назначалась одноплановая базовая медикаментозная терапия: антибиотикотерапия (полусинтетические  $\beta$ -лактамы пенициллины); НПВС с целью противовоспалительного эффекта и обезболивания в течение 3-х суток послеоперационного периода. Проведено послеоперационное КЛКТ исследование (рисунок 28). В течении последующих 10-12-ти суток (до снятия

швов) на область альвеолярного отростка верхней челюсти два раза в сутки накладывался гидрогель Колетекс – Бета слоем 1-2 мм, экспозиция 15-20 минут.



**Рисунок 28 – Фрагменты КЛКТ после установки имплантата с показателями значений оптической плотности костной ткани в апикальной части имплантата**

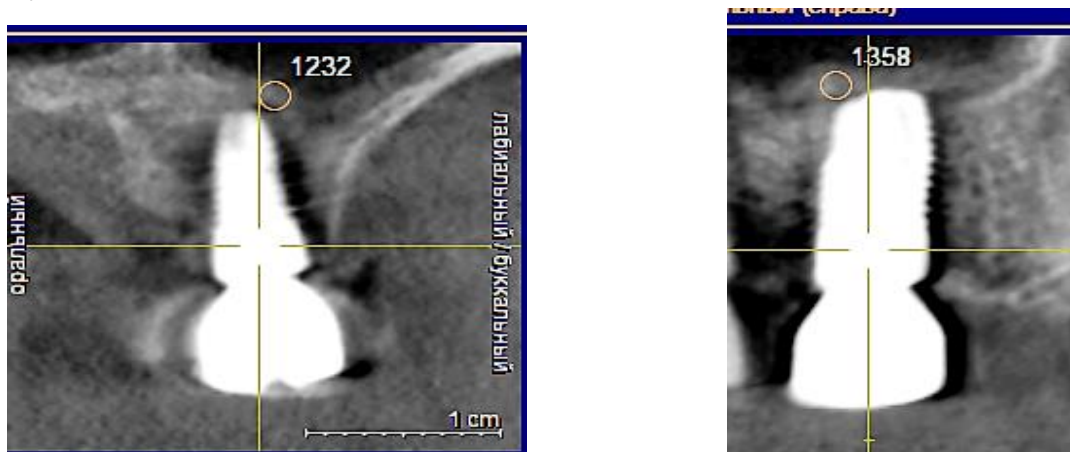
Послеоперационный период прошел без осложнений. Общий клинический балл на 3-и сутки осмотра составил 5 баллов, на 6-е – 5 баллов. Рана эпителизовалась первичным натяжением, швы удалены на 12-е сутки по плану.

1. Цитологические показатели назального секрета. Перед проведением оперативного вмешательства: нейтрофилы – 78%, лимфоциты – 5%, макрофаги – 12%, эозинофилы – 5%; 3-и сутки наблюдения: нейтрофилы – 80%, лимфоциты – 5%, макрофаги – 15%, эозинофилы – 0%; 6-е сутки: нейтрофилы – 73%, лимфоциты – 7%, макрофаги – 18%, эозинофилы – 2%; 12-е сутки: нейтрофилы – 80%, лимфоциты – 5%, макрофаги – 10%, эозинофилы – 5%.

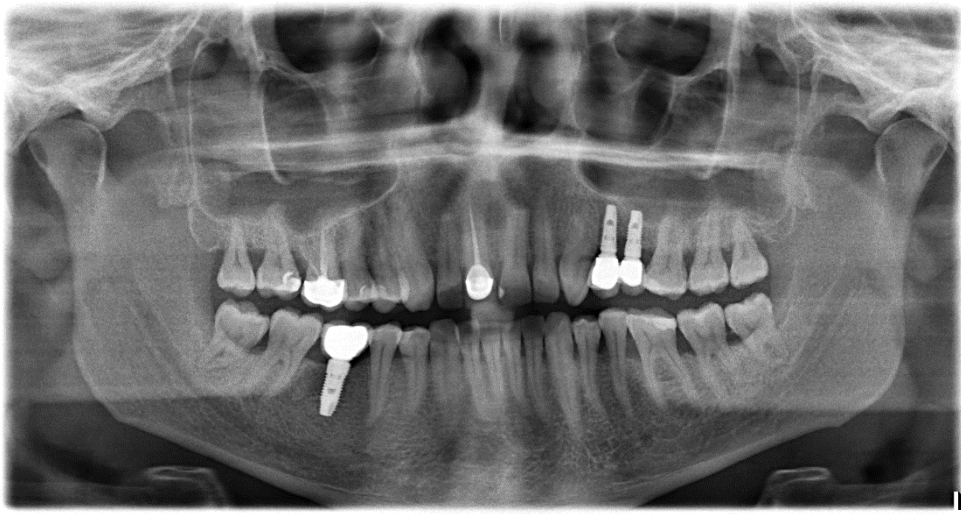
2. Показатели сливаторного уровня цитокинов (пг/мл). IL-1 $\beta$ : д/о – 141, 6-е сутки – 8074, 12-е сутки – 5019, 24-е сутки – 846; IL-1-RA: д/о – 416, 6-е сутки – 2240, 12-е сутки – 1692, 24-е сутки – 425; IL-8: д/о – 3263, 6-е сутки – 4590, 12-е сутки – 11266, 24-е сутки – 4769; IL-2: д/о – 85, 6-е сутки – 82,; 12-е

сутки – 144, 24-е сутки – 121; IFN- $\alpha$ : д/о – 44, 6-е сутки – 331, 12-е сутки – 140, 24-е сутки – 35; IFN- $\gamma$ : д/о – 202, 6-е сутки – 488, 12-е сутки – 202, 24-е сутки – 44; IL-10: д/о – 194, 6-е сутки – 537, 12-е сутки – 520, 24-е сутки – 424. sIgA; д/о – 1455; 6-е сутки – 3587; 12-е сутки – 3058; 24-е сутки – 1545.

Спустя четыре месяца проведено раскрытие имплантатов и установлен формирователь десневой манжеты. Показатель замера степени интеграции имплантат в кости составил -7, денситометрические показатели оптической плотности образованной костной ткани представлены на рисунке 29. Ортопедический этап имплантологического лечения выполнен согласно плану (рисунок 30).



**Рисунок 30 -Фрагменты КЛКТ в сагиттальной проекции через 4 месяца после проведения имплантации**



**Рисунок 30 – Контрольная ортопантомограмма на этапе завершения имплантологической реабилитации пациента**

## Заключение

В настоящее время дентальная имплантация является наиболее эффективным методом восстановления отсутствующих зубов. Однако при планировании установки имплантатов в дистальных отделах верхней челюсти, нередко возникают сложности, связанные, прежде всего, с дефицитом костной ткани по вертикали. Потеря зубов и уменьшение функциональной нагрузки на кость с одной стороны, анатомическая особенность верхнечелюстного синуса с другой стороны, приводят к смещению ремоделирования кости в сторону её резорбции. Общая потеря костной ткани наиболее ощутима именно в дистальных отделах верхней челюсти, и эта особенность в 20% случаев серьезно усложняет проведение имплантации [96, 206, 217]. Для решения этой проблемы требуются дополнительные альтернативные манипуляции. Синус-лифтинг - хирургическое вмешательство, направленное на увеличение объема костной ткани в проекции верхнечелюстного синуса, которое часто проводится одновременно с установкой имплантата [76, 78, 93, 161, 170, 171].

Начиная с 1994 г. и по настоящее время наибольшее распространение в клинической практике получила техника малоинвазивной остеотомии, которая составляет основу закрытого синус-лифтинга, когда можно достичь наращивания кости не более 2-3 мм по вертикали. Основа манипуляции заключается в смещении костно-надкостнично-слизистого лоскута и разрушения кортикальной пластины дна синуса с помощью остеотома после субкортикального формирования фрезами ложа имплантата. Создается возможность установки имплантата длиннее на 2-3 мм остаточной кости [95, 162, 246]. Основным недостатком данной манипуляции являются технические сложности, связанные с отсутствием визуального контроля. При установке одного имплантата практически невозможно соотнести протяженность отслаивания слизистой пазухи с ее толщиной и способностью деформироваться [5, 78, 226, 235, 236]. Наиболее частым осложнением при проведении данной манипуляции является перфорация слизистой оболочки верхнечелюстного синуса [7, 11, 95, 102, 119, 145, 146, 154, 161, 170, 237]. Она

может возникнуть в процессе проводимой операции при неосторожном использовании инструментов или в момент инсталляции имплантата при его заглублении. По данным ряда авторов перфорация слизистой оболочки верхнечелюстного синуса составляет до 25% от числа всех осложнений дентальной имплантации и 10-35% - при проведении закрытого синус-лифтинга с помощью остеотомной методики [55, 97, 225]. В результате создаются предпосылки для возникновения послеоперационных осложнений таких как: верхнечелюстной синусит с ороантральным сообщением, первично-хронический очаговый остеомиелит верхней челюсти, периимплантационный мукозит, переходящий в периимплантит и приводящие к потере имплантата [91, 98, 103, 141]. В частности, по данным Д.С. Щеплякова и соавт. (2014) развитие верхнечелюстного синусита наблюдается в 3-20% случаях [156]. Не маловажным является факт, что у клинически здоровых взрослых пациентов верхнечелюстная пазуха обычно контаминирована - микробный пейзаж в верхнечелюстном синусе представлен до 22 видов микроорганизмов [54].

Причиной возможных послеоперационных осложнений чаще всего являются стрессовые изменения иммунологического статуса, а не инициация, как принято считать, возбудителем и механизмом инфицирования [71, 143]. Проведение закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией сопряжено с операционной травмой и развитием воспаления, в процессе которого важно добиться сбалансированного соотношения "воспаление/регенерация" и избежать нежелательных последствий хирургического лечения [143]. С этой целью необходимо осуществлять влияние на воспалительные реакции на местном уровне, в том числе путем локально проводимой иммуномодулирующей цитокиноterapiи [119]. Цитокины, в первую очередь, регулируют развитие местных защитных реакций в тканях с участием различных типов клеток [94]. Именно местное их использование обеспечивает наибольшую концентрацию действующего вещества в очаге патологического процесса [31, 57]. В настоящее время из рекомбинантных цитокинов в хирургической практике применяют беталейкин, ронколейкин и

интерфероны. Тем не менее, исследований по локальному применению иммуномодулирующих препаратов, в том числе, рекомбинантных цитокинов, в практике дентальной имплантологии практически отсутствуют. Исходя из вышесказанного, была поставлена цель – повысить эффективность имплантологического лечения пациентов при проведении закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией путем локального применения рекомбинантных цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-2.

Первой задачей исследования было проведение ретроспективного анализа частоты применения и числа осложнений ЗСЛ с ОДИ по результатам практической деятельности стоматологической клиники. Для этого были проанализированы 804 медицинские карты стоматологического больного (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 гг. Все пациенты получили комплексное стоматологическое лечение (методика двухэтапной имплантации) по общепринятому протоколу с целью восстановления целостности зубных рядов с применением дентальных имплантатов [40].

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 [91, 141].

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.

Таким образом, можно заключить, что ежегодно возрастает количество пациентов, нуждающихся в имплантологическом лечении, чаще возникает потребность в восстановление включенных дефектов зубных рядов, из них

большая доля приходится на жевательную группу нижней челюсти и группу премоляров на верхней челюсти. В связи с этим, неизбежно применение методики закрытого синус-лифтинга для установки имплантатов в дистальных отделах верхней челюсти.

Следующей задачей исследования было изучение стоматологического статуса пациентов с показаниями к проведению ЗСЛ с ОДИ по общепринятой технике и оценить клинические особенности их раннего послеоперационного периода. В проспективное обследование было включено 35 пациентов, разделенных на две группы в зависимости от особенностей оперативного вмешательства: 1-я группа - (n=26) прооперированных без перфорации СОВЧС; 2-я группа – (n=9) регистрировалась перфорация МШ после формирования костного ложа под имплантат.

Стоматологический статус пациентов с показаниями к ЗСЛ с ОДИ 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 был в пределах нормальных значений.

Динамику клинических показателей послеоперационного периода оценивали по 3-х бальной сенсорно-аналоговой шкале. Анализ полученных результатов выявил, что на 3-и сутки у всех пациентов регистрировался умеренный отек мягких тканей на стороне проведенного вмешательства, но к 6-м суткам наличие реактивного отека сохранялось у пациентов только 2-й группы (с наличием перфорации СОВЧС). У всех пациентов до 6-х суток наблюдения, в разной степени распространенности сохранялся отек СОПР на уровне установленных имплантатов.

Затруднение носового дыхания регистрировалось к 6-м суткам во 2-й группе у 4 (44%) пациентов и сохранялось до 12-х суток у одного обследуемого. К 24-му дню исследования у 3-х (11,5%) пациентов 1-й и у 3-х



пациентов (33%) – 2-й группы были выявлены сформировавшиеся свищевые ходы, наличие которых является одним из клинико-морфологических признаков первично-хронического очагового остеомиелита ВЧ, но учитывая, что инфекционно-воспалительное поражение тканей происходит в области имплантата, в современном аспекте данное осложнение, распространяющееся на костную ткань, принято трактовать, как периимплантит [91, 103, 114, 146]. Обращает на себя внимание, что к концу периода наблюдения в обеих группах произошло осложнение в виде отторжения имплантатов: у 3 (33%) пациентов 2-й и 3 (23%) пациентов 1-й группы.

Инструментальное обследование пациентов после проведения ЗСЛ с ОДИ по общепринятой методике заключалось в периотестометрии и определении оптической плотности кости (оптическая денситометрия по оттенкам «серого») в апикальной периимплантной зоне по результатам денальной КЛКТ. При оценки полученных данных была определена более выраженная степень остеоинтеграции у пациентов 1-й группы. Анализ результатов определения оптической денситометрии через четыре месяца после установки имплантатов позволил выявить статистически значимое увеличение плотности костной ткани в 1-й группе в сравнении с показателями у пациентов 2-й группы (во время проведения операции было зарегистрировано наличие перфорации МШ).

Для объективизации клинических данных проводилось исследование клеточного состава носового секрета, которое релевантно отражает особенности патологического процесса в полости носа и верхнечелюстной пазухе [3, 8, 57]. На 3-и сутки послеоперационного периода у всех пациентов было отмечено повышенное с данными контроля относительное содержание нейтрофильных гранулоцитов, которое сохранялось до 6-х суток наблюдения, что, вероятно, может свидетельствовать о цитологических признаках усиления воспаления в зоне оперативного вмешательства, только к 12-м суткам регистрировалось снижение относительного количества нейтрофильных

фагоцитов на фоне значительного увеличения процентного числа макрофагов и лимфоцитов в обеих группах.

Для изучения особенностей локальной иммунологической реактивности изучали уровень цитокинов смешанной слюны. При сопоставлении показателей уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-1-RA и IL-8) было выявлено статистически значимые отличия от контрольной группы, выразившееся в повышении их концентрации к 6-м суткам: IL-1 $\beta$  - в 8,7 раза; IL-1Ra - в 3,4 раза; IL-8 - в 4,2 раза, что, вероятно, отражает ответную воспалительную реакцию на оперативную травму. Известно, что данная группа цитокинов является первым звеном активации неспецифической резистентности, а затем и специфического иммунного ответа [3]. На 12-е сутки исследования произошло умеренное снижение уровня вышеперечисленных медиаторов, однако к 24-му дню выявлено повышение концентрации флогенных цитокинов: IL-1 $\beta$  - в 6,8 раза; IL-1Ra - в 4,4 раза; IL-8 - в 3,4 раза, в сравнении с контрольными значениями, что может свидетельствовать о сохранении воспалительного процесса в тканях, тенденции его к хронизации, как следствие повторной контаминации [3, 19].

IL-2, участвуя в активации, росте и дифференцировке зрелых Т-лимфоцитов, регулирует специфические иммунные реакции, усиливает секрецию INF- $\gamma$ , который, в свою очередь, активизирует тканевые макрофаги [94]. Показатели данных цитокинов на 6-е сутки были достоверно выше данных контрольной группы: IL-2 - в 2,5раза; INF- $\gamma$  - в 1,6 раза. К 12-му дню наблюдения регистрировалось небольшое снижение уровня как IL-2, так и INF- $\gamma$ , но затем, на 24-е сутки, вновь было отмечено нарастание IL-2 - в 1,6 раз, INF- $\gamma$  - в 1,5 раза, что, вероятно, связано с длительным влиянием травмирующего, либо воспалительного факторов. Также к 6-му дню наблюдения было получено статистически достоверное увеличение показателей концентрации цитокина IFN- $\alpha$ , являющегося регулятором естественного иммунитета и обладающего антипролиферативной

активностью, которые в 4,3 раза превышали данные группы контроля [94]. В дальнейшем его показатели сохранялись на нормальном уровне.

Динамика уровня противовоспалительного IL-10 показала достоверно значимое увеличение его концентрации к 6-м суткам в 3,5 раза относительно контрольной группы, что, вероятно, связано с его влиянием на выраженность воспалительной реакции. Тем не менее, выявленное снижение данного цитокина к 24-м суткам на фоне нарастающей концентрации IL-1 $\beta$  и IL-8 может свидетельствовать о дисбалансе в системе про- и противовоспалительных цитокинов.

Активность секреторных механизмов системы иммунитета слизистых оболочек отражает уровень sIgA [33]. Изучение полученных данных позволило выявить достоверное превышение концентрации sIgA в слюне на 6-е (4,4 раза) и 12-е сутки (2,1 раза) у пациентов, которым был проведен ЗСЛ с ОДИ, что, возможно, связано с процессом регенерации СОПР после оперативного вмешательства. На 24-е сутки была отмечена тенденция к понижению изучаемого показателя на фоне воспалительного процесса, при котором возможно снижение фагоцитарной активности нейтрофилов и концентрации sIgA [28, 29].

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 по общепринятой методике выявил дисбаланс в их про- и противовоспалительной системе, что, как известно, является признаком формирующейся хронизации воспаления в зоне оперативного вмешательства

[15]. 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. Исходя из вышесказанного, по результатам первого этапа работы были определены показания к проведению местной иммуностропной терапии рекомбинантными цитокинами IL-1 $\beta$  и IL-2 для всех групп пациентов.

Второй этап исследования был связан с разработкой методик локальной иммунокоррекции препаратами беталейкин и ронколейкин при проведении методики ЗСЛ с ОДИ, сравнительной оценке их клинико-иммунологической эффективности, а также в изучении влияния этих препаратов на параметры мукозального иммунитета. Для решения вышеперечисленных задач проводилось краткосрочное, проспективное, сравнительное, «простое слепое» рандомизированное исследование. 105 пациентов были разделены на три сопоставимых по гендерным и возрастным признакам группы: две основные - группа «Беталейкин», в которой, помимо хирургического лечения, проводилась местная иммунотерапия беталейкином, группа «Ронколейкин», где осуществлялась локальная иммунокоррекция ронколейкином и группа сравнения, пациентам которой были установлены имплантаты с манипуляцией ЗСЛ с ОДИ по общепринятому протоколу. В процессе работы была разработана схема местного применения препаратов беталейкин и ронколейкин при проведении ЗСЛ с ОДИ, которые применялись в виде раствора для орошения костного ложе перед установкой имплантата на границе с верхнечелюстной пазухой. В последующие 10-12 суток на СОПР осуществляли местное воздействия гидрогелевым «Колетекс-Бета» и гелем, содержащий 500 000МЕ ронколейкина.

Клиническую эффективность локального действия препаратов беталейкин и ронколейкин на течение послеоперационного периода оценивали по 3-х бальной сенсорно-аналоговой шкале. Суммируя баллы по

каждому клиническому признаку (срок купирования симптомов): наличие отека мягких тканей лица; присутствие болевого синдрома; состояние СОПР в зоне имплантации; возникновение затрудненности дыхания через нос; появление свищевого хода в периимплантной зоне, вычислялся интегральный показатель - общий клинический балл. Наблюдения проводились на 3-и, 6-е, 12-е и 24-е сутки послеоперационного течения. Было выявлено, что препараты беталейкин и ронколейкин, при местном их использовании, благоприятно влияли на послеоперационное течение и исход хирургического этапа имплантации. 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 группы сравнения 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 группе «Беталейкин» и у 51,4% наблюдаемых в группе сравнения. Затруднение носового дыхания в основных группах выявлено не было, тогда как у 28,5% пациентов группы сравнения 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 группы сравнения. Они происходили 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

первично-хронического очагового остеомиелита ВЧ (К.10.2) или, опираясь на современную трактовку, периимплантита [91, 103, 141]. В результате было потеряно (отторжение) 6 имплантатов, что составило 4,1% от числа установленных имплантатов в рамках исследования. 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 группе «Беталейкин» – у 8 (23%); в группе «Ронколейкин» – у 9 (26%).

Для оценки влияния рекомбинантных цитокинов на процессы остеоинтеграции имплантатов были проведены периостометрия и расчёт оптической денситометрии (показателя плотности костной ткани в апикальной зоне имплантатов на границе с верхнечелюстной пазухой). Анализ данных определил статистически достоверное увеличение уровня стабильности имплантатов основных групп и более высокие показатели плотности кости, в сравнении с группой пациентов, пролеченных без применения рекомбинантных цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-2.

Для изучения влияния локального действия иммуномодуляторов на процессы в зоне ВЧС исследовался клеточный состав носового секрета с подсчетом относительного содержания (%) нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов, эозинофилов. При анализе данных риноцитогрaмм была определена разноплановая динамика содержания клеточного состава носового секрета, в зависимости от метода местного лечения. На 3-и сутки послеоперационного периода у всех обследуемых было отмечено увеличение относительного числа нейтрофильных гранулоцитов, свидетельствующее о цитологических признаках воспаления в зоне оперативного вмешательства – нейтрофильный тип цитограммы [74, 75]. У пациентов, получавших иммунотерапию IL-1 $\beta$ , начиная с 6-х суток послеоперационного периода, определялась выраженная макрофагальная реакция на фоне умеренного увеличения процента лимфоцитарных клеток. Можно предположить, что

беталейкин активизировал процессы острого воспаления, и, за счет увеличения числа макрофагов, ускорял позитивные регенераторные изменения в апикальной части периимплантной зоны (в области ВЧС). Иная цитологическая реакция была выявлена при применении препарата ронколейкин - яркая лимфоцитарная реакция на 3-и сутки, сохраняющаяся к 6-му дню послеоперационного периода, которая сопровождалась постепенным нарастанием числа макрофагов и снижением процента нейтрофильных фагоцитов. Увеличение относительного числа лимфоцитов в мазках назального секрета может быть проявлением эффекта рекомбинантного ИЛ-2, как основного ростового фактора лимфоцитов. У пациентов, пролеченных по остеотомной методике проведения ЗСЛ с ОДИ, в цитограммах был отмечен умеренный рост числа нейтрофильных лейкоцитов на 3-и и 6-е сутки исследования с постепенным нарастанием количества макрофагов и лимфоцитов только к 12-му дню обследования, что может являться признаком затянувшегося воспалительного процесса, и, возможно, связано с присоединением инфекционного компонента.

Изучение влияния локальной иммунокоррекции препаратами беталейкин и ронколейкин на сливаторный уровень цитокинов у пациентов при ЗСЛ с ОДИ определило повышение концентрации ИЛ-1 $\beta$ , его ингибитора ИЛ-1Ra и хемокина ИЛ-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 ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-1Ra и ИЛ-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 ИЛ-2, IFN- $\gamma$ , и IFN- $\alpha$  в слюне у пациентов всех групп. Постепенно, к 24-м суткам, концентрация данных цитокинов сравнивалась со значениями здоровых лиц, исключение составили показания в группе сравнения, в которой к концу наблюдения отмечалось

новое повышение уровня IL-2 - в 1,6 раз, IFN- $\gamma$  - в 1,5 раз, а IFN- $\alpha$  сохранял высокую концентрацию на протяжении всего послеоперационного периода.

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: группа «Беталейкин» - в 2,2 раза; группа «Ронколейкин» – в 7,1 раза; группа сравнения – 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 флогогенных цитокинов в группе сравнения.

Анализ концентрации sIgA слюны показал статистически значимое повышение его количества на 6-е сутки во всех группах: группа сравнения - в 4,4 раза, группа «Беталейкин» - в 2,9 раза, группа «Ронколейкин» - 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 группы сравнения.

Таким образом, полученные клинические, лабораторные и цитоиммунологические данные свидетельствовали о положительном влиянии локального применения рекомбинантных цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-2 на течение раннего послеоперационного периода и исход хирургического этапа имплантации в комплексной реабилитации стоматологических пациентов при проведении ЗСЛ с ОДИ. Препарат беталейкин способствовал повышению секреции IL-1 $\beta$ , который, в свою очередь, увеличил продукцию IL-1Ra, играющего важную роль в ограничении дальнейшего повреждения пораженных тканей, и IL-8, обладающего стимулирующим действием на ангиогенез. Известно, что IL-1 $\beta$  стимулирует функцию нейтрофилов и стимулирует пролиферацию лейкоцитов, запуская каскад цитокиновых реакций [31, 59, 94]. Увеличение концентрации флогогенных цитокинов в раннем послеоперационном периоде, возможно, способствовало процессам



регенерации поврежденных тканей и приводило к положительному результату лечения.

Иначе действовал ронколейкин, который в первую очередь приводил к увеличению концентрации ИЛ-2, который способен активировать макрофаги и стимулировать их бактерицидную активность. Он является ведущим фактором роста Т-лимфоцитов, в свою очередь усиливающих секрецию ИФН- $\gamma$ . Известно, что ИФН- $\gamma$  служит стимулятором макрофагов, активирующих эффекторные клетки местного очага. Также макрофаги, помимо участия в процессах элиминации патогена, играют важную роль в регенерации поврежденных тканей [6, 68, 71, 82]. 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 [54, 109].

Препараты беталейкин и ронколейкин способствовали стимуляции репаративных процессов на границе со СОВЧС при близком контакте к ней поверхности имплантата, активировали процесс синтеза про- и противовоспалительных цитокинов, сбалансированное взаимодействие которых повлияло на исход хирургического этапа имплантации. Не было зарегистрировано ни одного случая признака симптоматики острой формы синусита, развития периимплантита с потерей имплантатов. Рекомбинантные цитокины ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-2 способствовали удовлетворительной остеоинтеграции имплантатов и образованию костной ткани в изолированном пространстве, созданного за счет приподнимания слизистой оболочки синуса апикальной частью имплантата, без применения костно-пластических материалов.

Данная выявленная в исследовании особенность представляет собой значимую ценность для клиницистов, поскольку в случае неблагоприятного исхода хирургического этапа имплантации и удаления имплантатов невысока вероятность сохранения достаточного объема кристалльной кости, что позволит проводить повторную установку имплантатов без проведения

дополнительных оперативных манипуляций (открытый синус-лифтинг, аугментация альвеолярного гребня ВЧ).

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 клиничко-иммунологические показатели раннего послеоперационного периода и исхода хирургического этапа имплантации расширяет представление об их плейотропных 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 ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-2 является обоснованной и высокоэффективной терапией при проведении ЗСЛ с ОДИ.

Перспективным направлением дальнейшей разработки темы является совершенствование метода локальной иммунокоррекции рекомбинантными цитокинами ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-2 при проведении различных оперативных методик в дентальной имплантации.

## 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 числа установленных имплантатов.

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 назального секрета и повышением уровня провоспалительных цитокинов смешанной слюны в течении 24-х суток (IL-1 $\beta$  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 $\beta$  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 $\beta$  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 сокращений и условные обозначения

Абс. – абсолютный

ВЧ – верхняя челюсть

ВЧС – верхнечелюстной синус

ЗСЛ – закрытый синус-лифтинг

КЛКТ – конусно-лучевая компьютерная томограмма

КПУ(з) - кариозные, пломбированные и удаленные зубы

МШ – мембрана Шнайдера

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ОДИ - одномоментная дентальная имплантация

ОПТГ - ортопантограмма

СОВЧС – слизистая оболочка верхнечелюстного синуса

СОПР – слизистая оболочка полости рта

ЧЛЮ – челюстно-лицевая область

IL-1 $\beta$  - интерлейкин 1 $\beta$

IL-1-RA - рецепторный антагонист интерлейкина- 1

IL-8 - интерлейкин 8

IL-2 - интерлейкин 2

IL-10 - интерлейкин 10

INF- $\gamma$  - интерферон  $\gamma$

INF- $\alpha$  - интерферон  $\alpha$

sIgA – секреторный иммуноглобулин класса А

### Список литературы

1. Аббясова, О. В. Анализ визуализации фронтальных отделов ортопантомограмм при цифровой обработке изображения / О. В. Аббясова, Д. А. Лежнев, В. П. Трутень // Лучевая диагностика в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии: межрегиональная, науч.-практ. конф. с международным участием. – Москва: МГМСУ, 2008. – С. 5-6.
2. Адонина, О. В. Клинико-рентгенологическая оценка результатов операции внутрикостной имплантации с поднятием дна верхнечелюстных пазух: дис. ... канд. мед. наук / О. В. Адонина. – Москва, 2004. – 147 с.
3. Азнабаева, Л. Ф. Активация местного иммунитета слизистой оболочки околоносовых пазух у больных хроническим гнойным риносинуситом при внутривенном применении Беталейкина / Л. Ф. Азнабаева, Н. А. Арефьева, Ф. А. Кильсенбаева [и др.] // Медицинская иммунология. – 2000. – Т. 2, № 1. – С. 59-64.
4. Азнабаева, Л. Ф. Современные подходы к хирургическому и медикаментозному лечению рецидивирующих гнойных риносинуситов / Л. Ф. Азнабаева, Н. А. Арефьева, Э. Р. Шарипова // Российская оториноларингология. – 2011. – № 4 (53). – С. 6-10.
5. Аиметти, М. Корреляция между фенотипом десны и толщиной слизистой верхнечелюстной пазухи / М. Аиметти, М. Джампьеро, М. Морра [и др.] // Perio iQ. – 2010. – № 18. – С. 37-43.
6. Александрова, Ю. Н. О системе цитокинов / Ю. Н. Александрова // Педиатрия. – 2007. – Т. 86, № 3. – С. 124-128.
7. Аннибали, С. Профилактика и устранение местных осложнений имплантологического лечения / С. Аннибали, М. Рипари, Ж. Ла Монака [и др.] // Perio iQ. – 2010. – № 19. – С. 31-38.
8. Арефьева, Н. А. Иммуноцитологические исследования в оториноларингологии / Н. А. Арефьева, Л. Ф. Азнабаева // Российская оториноларингология. – 2010. – № 2. – С. 222-225.
9. Аржанцев, А. В. Рентгенологические исследования в стоматологии и

челюстно-лицевой хирургии: атлас / А. П. Аржанцев. – Москва: ГЭОТАР Медиа, 2016. – 320 с.

10. Арзуманова, Р. В. Оптимизация лечения воспалительных процессов пародонта с использованием физических факторов воздействия / Р. В. Арзуманова, С. Р. Алексеева // Российский стоматологический журнал. – 2014. – № 2. – С. 24-27.

11. Архипов, А. В. Способ предупреждения перфорации слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи при синус-лифтинге / А. В. Архипов // Стоматология. – 2012. – № 6. – С. 45-47.

12. Ахкамова, Т. М. Состояние местного иммунитета ротовой полости в условиях комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита [Электронный ресурс] / Т. М. Ахкамова, А. И. Булгакова, Ю. А. Медведев [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2007. – Т. 2, № 2. – Режим доступа: <http://cyberleninka.ru/article/n/sostoyanie-mestnogo-immuniteta-rotovoy-polosti-v-usloviyah-kompleksnoy-terapii-hronicheskogo-generalizovannogo-parodontita> (Дата обращения 09.08.2015).

13. Ахмедов, Г.Д. Роль микробиологии, иммунной и антиоксидантной систем в развитии инфекционно-воспалительных осложнений амбулаторных хирургических вмешательств в полости рта и их лечение: автореф. дис ... канд. мед. наук / Г.Д. Ахмедов. – Москва, 2012. – 75с.

14. Байриков, А. И. Особенности протезирования с опорой на дентальные имплантаты из нетканого титанового материала со сквозной пористостью: дис. ... канд. мед. наук / А. И. Байриков. – Самара, 2016. – 144 с.

15. Басов, А. А. Изменение иммунологической реактивности и процессов свободнорадикального окисления в ротовой жидкости у больных с сахарным диабетом 2 типа / А. А. Басов, И. М. Быков, К. И. Мелконян // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 2. – С. 31-34.



16. Безрукова, Е. В. Применение геля с рекомбинантным интерлейкином-1 бета в комплексной терапии гнойных риносинуситов / Е. В. Безрукова, А. С. Симбирцев // Российская оториноларингология. – 2011. – № 3 (52). – С. 14-19.
17. Беленова, И.А. Повышение эффективности комплексного лечения хронического катарального гингивита в детском возрасте путем применения местных иммунокорректоров / И.А. Беленова, Е.С. Бондарева // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2013. - №1. – С. 92.
18. Бер, М. Устранение осложнений имплантологического лечения / М. Бер, П. Миссика, Ж.-Л. Джованьоли. – Москва, 2007. – 354 с.
19. Березин, К. А. Клинико-иммунологическая оценка эффективности эндодонтического лечения апикального периодонтита: дис. ... канд. мед. наук / К. А. Березин. – Казань, 2015. – 149 с.
20. Блок, М. С. Дентальная имплантология: хирургические аспекты / М. С. Блок; ред. М. В. Ломакин. – Москва: МЕДпресс-информ, 2011. – 448 с.
21. Богданов, В.В. Возможности конусно-лучевой компьютерной томографии в дифференциальной диагностике заболеваний и травм верхнечелюстных пазух и зубочелюстной системы / В.В. Богданов, В.П. Калинин, В.А. Привалова, М.Г. Дробязго // Российская оториноларингология. – 2016. - №3 (82). – С. 173-174.
22. Бондаренко, И. В. Современные подходы к иммунопрофилактике и иммунотерапии при операциях на лице и челюстях / И. В. Бондаренко, С. П. Сысолятин, О. В. Бондаренко // Российский стоматологический журнал. – 2006. – № 6. – С. 7-11.
23. Борзикова, Н. С. Маркеры воспалительных процессов при болезнях пародонта / Н. С. Борзикова // Медицинский совет. – 2015. – № 2. – С. 78-79.
24. Бродовская О.Б. Эффективность местного применения Беталейкина (рекомбинантного интерлейкина 1 $\beta$ ) у больных хроническим тонзиллитом / О.Б. Бродовская, Е.А. Бачерикова, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаления. - 2003. – Т. 2, №3. – С. 9-12.

25. Будяков, С. В. Иммуномодулирующая терапия острого гнойного верхнечелюстной синусита / С. В. Будяков, Н. А. Конопля, В. П. Гаврилюк // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". - 2008. - №4. - С.30-36.
26. Булгакова, А. И. Обоснование местного применения иммуномодулирующих препаратов при комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А. И. Булгакова – Москва, 2004. – 24 с.
27. Булкина, Н.В. Клинико-иммунологическая оценка эффективности применения в комплексной терапии воспалительных заболеваний пародонта иммуномодулирующего препарата «Гепон» / Н.В. Булкина, А.П. Глыбочко // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – Т.5, №2. – С. 238-242.
28. Вавилова, Т. П. Биохимия тканей и жидкостей полости рта: учеб. пособие / Т. П. Вавилова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – С. 171-174.
29. Вавилова, Т. П. Слюна. Аналитические возможности и перспективы / Т. П. Вавилова, О. О. Янушевич, И. Г. Островская. – Москва: Изд-во БИНОМ, 2014. – 312 с.
30. Ванг, Х. Л. Классификация атрофии альвеолярного отростка в области верхнечелюстной пазухи и выбор тактики лечения / Х. Л. Ванг, А. Катраний // Perio iQ. – 2009. – № 16. – С. 48-53.
31. Варюшина, Е. А. Провоспалительные цитокины в регуляции процессов воспаления и репарации: дис. ... д-ра биол. наук / Е.А. Варюшина. – Санкт-Петербург, 2012. – С. 256.
32. Ведяева, А. П. Оптимизация комплексного лечения больных быстро прогрессирующим пародонтитом с применением иммунокорректирующей терапии / А. П. Ведяева, Н. В. Булкина, Д. А. Смирнов [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, № 2. – С. 485-490.

33. Виха, Г. В. Секреторный иммуноглобулин А – маркер адаптации организма человека к внешним воздействиям / Г. В. Виха // Лаборатория. – 2013. – № 3, спец. вып. – С. 15-17.
34. Волкова, М.Н. Влияние иммуномодулятора лейаргунал на поддесневую микрофлору, уровень интерлейкина 1 $\beta$  в ротовой жидкости и глубину периодонтальных карманов у пациентов с хроническим периодонтитом / М.Н. Волкова // Научные исследования. – 2012. - № 9. – С. 29-31.
35. Гветадзе, Р. Ш. Использование диагностических шаблонов на этапах ортопедического лечения с применением дентальных имплантатов / Р. Ш. Гветадзе, С. В. Абрамян, А. А. Иванов [и др.] // Стоматология. – 2015. – № 4. – С. 63-69.
36. Герасименко, М. Ю. Применение флюктуофореза мексидола после синуслифтинга у пациентов с хроническими воспалительными процессами в верхнечелюстной пазухе / М. Ю. Герасименко, М. А. Ахмадова, А. Г. Хрыкова, // Российский стоматологический журнал. – 2014. – № 4. – С. 29-33.
37. Герасимова, С. В. Прогнозирование инновационного развития конкурентоспособности стоматологических услуг / С. В. Герасимова // Современные наукоемкие технологии. – 2010. – № 2 – С. 76-78.
38. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – Москва: Практика, 1999. – 460 с.
39. Годи, Ж. Ф. Атлас по анатомии для имплантологов / Ж. Ф. Годи. – Москва: МЕДпресс-информ, 2009. – 249 с.
40. Гончаров, И. Ю. Планирование хирургического этапа дентальной имплантации при лечении пациентов с различными видами отсутствия зубов, дефектами и деформациями челюстей: дис. ... д-ра. мед. наук / И. Ю. Гончаров. – Москва, 2009. – 345 с.
41. Госьков, И. А. Оценка клинической эффективности иммуномодулятора в комплексном лечении воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта (Часть I) / И. А. Госьков, Л. П. Кисельникова, И. Г. Данилова [и др.] // Институт стоматологии. – 2011. – № 4. – С. 52-53.

42. Госьков, И. А. Оценка клинической эффективности иммуномодулятора в комплексном лечении воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта (Часть II) / И. А. Госьков, Л. П. Кисельникова, И. Г. Данилова [и др.] // Институт стоматологии. – 2012. – № 1. – С. 65-67.
43. Гуломов, З. С. Эффективность беталейкина у больных с гнойными заболеваниями околоносовых пазух / З. С. Гуломов // Вестник Авиценны (Паёми Сино). – 2010. – № 4. – С. 113-118.
44. Гулюк, А. Г. Взаимосвязь маркеров остеогенеза и процессов посттравматической регенерации альвеолярной кости у крыс / А. Г. Гулюк, Е. В. Желнин // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 7. – С. 534-539.
45. Гумилевский, Б.Ю. Взаимосвязь иммунного воспаления и клинических проявлений гальваноза полости рта / Б.Ю. Гумилевский, А.В. Жидовинова, С.П. Деревянченко, Т.В. Колесова, Л.Н. Денисенко // Фундаментальные исследования. – 2014. - №7. – С. 278-281.
46. Давыдова, О. Б. Опыт использования коротких имплантатов Vison в лечении пациентов с частичной и полной потерей зубов / О. Б. Давыдова, И. О. Кости // Стоматология. – 2012. – № 6. – С. 59-62.
47. Даминов, Р. О. Лечение пациентов с патологией полости носа и околоносовых пазух перед синус-лифтингом и дентальной имплантации: дис. ... канд. мед. наук / Р. О. Доминов. – Москва, 2011. – 156 с.
48. Даминов, Р. О. Патология носа и околоносовых пазух у пациентов, нуждающихся в операции синус-лифтинга и дентальной имплантации / Р. О. Даминов, А. А. Кулаков, Т. П. Шелудченко [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2010. – № 1. – С. 39-41.
49. Егорова, В. Н. Интерлейкин-2: обобщенный опыт клинического применения / В. Н. Егорова, А. М. Попович, И. В. Бабаченко [и др.]. – Санкт-Петербург: Ультра Принт, 2012. – 96 с.
50. Егорова, В. Н. Интерлейкин-2: опыт клинического применения в педиатрической практике / В. Н. Егорова. – Санкт-Петербург, 2008. – 44 с.

51. Зерницкий, А. Ю. Факторы, влияющие на благоприятный исход операции синус-лифтинг / А. Ю. Зерницкий, И. В. Кузьмина // Институт стоматологии. – 2012. – № 3. – С. 56-57.
52. Зиккарди, В. Осложнения при увеличении объема кости в области верхнечелюстной пазухи / В. Зиккарди, Н. Беттс // *Perio iQ*. – 2005. – № 1. – С. 93-102.
53. Йонг-сеок, Ч. Использование CAS – КИТ в клинических случаях / Ч. Йонг-сеок // *Дентальная имплантология и хирургия*. – № 1 (14). – 2014. – С. 74-75.
54. Исмагилов, Ш.М. Клинико-микробиологическая характеристика больных хроническими риносинуситами при различной антропотехногенной нагрузке / Ш.М. Исмагилов, Р.А. Мухамадиев, А.В. Иванов // *Российская оториноларингология*. - 2010. - №2. - С. 305-307.
55. Камалян, А. В. Анализ профессиональных ошибок и осложнениях при стоматологической имплантации с целью повышения ее эффективности / А. В. Камалян, Г. А. Пашинян, Э. А. Базилян // *Проблемы экспертизы в медицине*. – 2006. – № 4. – С. 35-39.
56. Каримов, Ж.З. Современные методы диагностики острых воспалительных заболеваний верхнечелюстной пазухи / Ж.З. Каримов // *Российская оториноларингология*. - 2012. - №5(60). - С. 67.
57. Катинас, Е. Б. Клинико-иммунологическое обоснование местного применения рекомбинантных интерлейкина-1бета и интерлейкина-2 в лечении острых гнойных синуситов: дис. ... канд. мед. наук / Е. Б. Катинас. – Санкт-Петербург, 2003. – 156 с.
58. Кеннеди, К. Проспективное клиническое исследование выживаемости коротких имплантатов до начала их функционирования / К. Кеннеди, Э. М. Джонс, Д.-Г. Ким [и др.] // *Perio iQ*. – 2013. – № 24. – С. 25-37.
59. Кетлинский, С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – Санкт-Петербург: Фолиант, 2008. – 552 с.

60. Киселёва, И. В. Определение реабилитации больных после реконструктивных операций на челюсти с применением искусственных опор: дис. ... канд. мед. наук / И. В. Кисилёва. – Тверь, 2014. – 119 с.
61. Кистлер, Ш. Современные протоколы лечения, позволяющие избежать обширной костной пластики перед имплантацией. Концепция Smart Fix – установка имплантатов под углом / Ш. Кистлер, Ф. Кистлер, Д. Баер [и др.] // Дентальная имплантология и хирургия. – 2013. – № 1 (10). – С. 39.
62. Климчук, А. В. Уровень секреторного иммуноглобулина в слюне больных хронической болезнью почек на диализе [Электронный ресурс] / А. В. Климчук // Український журнал нефрології та діалізу. – 2014. – № 1 (41). – Режим доступа: <http://ukrjnd.com.ua/files/file/archive/n41/Klimchuk.pdf> (Дата обращения 31.08.2016).
63. Клиническая патофизиология для стоматолога / В. Т. Долгих. – Москва: Медицинская книга; Нижний Новгород: Изд-во НГМА, 2000. – 200 с.
64. Козлов, В. К. Беталейкин: биологическая активность препарата, патогенетическая направленность и клиническая эффективность цитокинотерапии при хирургических инфекциях: пособие для врачей / В. К. Козлов, В. Ф. Лебедев. – Санкт-Петербург: Новая Альтернативная Полиграфия, 2008. – 84 с.
65. Козлов, В. К. Цитокиноterapia: патогенетическая направленность при инфекционных заболеваниях и клиническая эффективность / В. К. Козлов. – Санкт-Петербург: Альтер Эго, 2010. – 148 с.
66. Коленко, Ю. Г. Обоснование применения иммуномодуляторов в комплексном лечении эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки полости рта / Ю. Г. Коленко // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2013. – № 23. – С. 85-91.
67. Копылова, И. А. Применение иммуномодулятора «Гепон» в послеоперационном периоде после извлечения дентального имплантата из нижнечелюстного канала / И. А. Копылова, А. В. Копылов // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9. – С. 371-374.

68. Кравченко, Е. В. Ронколейкин в комплексном лечении заболеваний пародонта / Е. В. Кравченко, Д. С. Кравченко // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – № 7. – С. 355-358.
69. Красницкая, А. С. Особенности локального цитокинового статуса у пациентов с хроническим тонзиллитом различной этиологии / А. С. Красницкая, А. Н. Полятика // *Тихоокеанский медицинский журнал*. – 2013. – № 1. – С. 46-48.
70. Кулаков, А. А. Результаты частотно-резонансного анализа при дентальной имплантации после выполнения костно-пластических операций в условиях атрофии костной ткани челюстей / А. А. Кулаков, Б. М. Брайловская, Р. М. Осман [и др.] // *Стоматология*. – 2014. – № 4. – С. 30-32.
71. Лабис, В. В. Принципы комбинированного применение антибактериальных и противовоспалительных препаратов для профилактики и лечения осложнений в практике современной хирургической стоматологии: дис. ... канд. мед. наук / В. В. Лабис. – Москва, 2007. – 84 с.
72. Лавренова Г.В. Эффективность местного применения Ронколейкина® у больных с сочетанной лор-патологией / Г.В. Лавренова, А.С. Красненко //
73. Латюшина, Л. С. Сравнительная клинко-иммунологическая оценка местного применения препаратов Глутоксим и Беталейкин в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области: дис. ... канд. мед. наук / Л. С. Латюшина. – Челябинск, 2003. – 217 с.
74. Латюшина, Л. С. Клинико-иммунологическая оценка локальной иммунокоррекции ронколейкином в комплексном лечении больных с флегмонами челюстно-лицевой области / Л. С. Латюшина // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2008. – Т. 15, № 2. – С. 182-185.
75. Латюшина, Л. С. Клинико-иммунологическая оценка эффективности локальной иммунокоррекции в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области: дис. ... док. мед. наук / Л. С. Латюшина. – Челябинск, 2009. – 373 с.

76. Ломакин, М. В. Этапы восстановления костного и мягкотканого объема верхней челюсти при дентальной имплантации (методологические и методические аспекты) / М. В. Ломакин, А. А. Кузюкова, В. Н. Героев [и др.] // *Стоматология*. – 2013. – № 3. – С. 65-68.
77. Лосев, В. Ф. Костная пластика альвеолярного отростка верхней челюсти с использованием направленной тканевой регенерации и операции поднятия дна гайморовой пазухи / В. Ф. Лосев, В. Ф. Ломакин // *Стоматология*. – 2009. – № 1. – С. 54-57.
78. Лянг, М. Синус-лифт. От закрытого синус-лифта до синус-имплантат-стабилизатора / М. Лянг ; ред. М. М. Угрин. – Львов: ГалДент, 2008. – 100 с.
79. Майборода, Ю. Н. Оценка эффективности иммунодулятора «Галавит» при лечении обострившегося катарального гингивита / Ю. Н. Майборода, Т. В. Маркина, Э. В. Урясьева // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. – 2012. – № 3. – С. 25-28.
80. Майборodin, И. В. Влияние интерлейкина-2 на результаты имплантации инородного тела / И. В. Майборodin, Д. В. Егоров, Е. И. Стрельцова [и др.] // *Вестник НГУ*. – 2012. – Т. 10, Вып. 1. – С. 33-41.
81. Мало, П. Использование коротких имплантатов в дистальных отделах верхней и нижней челюсти. Однолетнее проспективное клиническое исследование / П. Мало, М. де А. Нобре, А. Лопес // *Perio iQ*. – 2012. – № 23. – С. 61-69.
82. Малышев, М. Е. Влияние стоматологических лечебно-профилактических мероприятий на изменение показателей секреторного иммунитета слюны у больных хронической почечной недостаточностью / М. Е. Малышев, О. А. Бельских, А. К. Иорданишвили [и др.] // *Институт стоматологии*. – 2016. – № 1. – С. 67-69.
83. Малышев, М. Е. Показатели секреторного иммунитета слюны у пациентов с различными заболеваниями слюнных желез / М. Е. Малышев, В. В. Лобейко, А. К. Иорданишвили // *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. – 2015. – № 1. – С. 40-47.



84. Малышева, Л. Ю. Клинико-иммунологическая оценка локального применения циклоферона в комплексном лечении хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита: дис. ... канд. мед. наук / Л. Ю. Малышева. – Екатеринбург, 2016. – 155 с.
85. Маляр, К. В. Проблемы своевременной диагностики и учета распространенности аллергического ринита и бронхиальной астмы в челябинской области / К. В. Маляр, М. В. Пешикова, М. Г. Москвичева // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 30-32.
86. Махмудов, М. У. Иммунологические особенности хронических синуситов, ассоциированных с хламидийной инфекцией / М. У. Махмудов, К. Д. Джаббаров // Российская оториноларингология. – 2010. – № 2. – С. 364-368.
87. Мигура, С. А. Оптимизация хирургической тактики при операциях синус-лифтинг: дис. ... канд. мед. наук / С. А. Мигура. – Нижний Новгород, 2011. – 138 с.
88. Микробиология и иммунология для стоматологов / ред. Р. Дж. Ламонта, М. С. Лантц, Р. А. Берне [и др.]; пер. с англ. под ред. В. К. Леонтьева. – Москва: Практическая медицина, 2010. – 504 с.
89. Миниахметова, Р. Р. Интерлейкин 1 и интерлейкин 8 при хроническом среднем отите с тимпаносклерозом / Р. Р. Миниахметова, А. С. Симбирцев, И. А. Аникин [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 35-40.
90. Михальченко, В. Ф. Новый подход к терапии хронического рецидивирующего афтозного стоматита (афтоз Сеттона) с применением метода фотоактивируемой дезинфекции и иммуномодулятора Галавит [Электронный ресурс] / В. Ф. Михальченко, И. В. Фирсова, Ю. М. Федотова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=23489> (Дата обращения 11.06.2016).
91. Михальченко, Д. В. Проблема воспаления в периимплантатных тканях и факторы, влияющие на его течение (обзор литературы) / Д. В. Михальченко,

- А. Т. Яковлев, Е. Ю. Бадрак [и др.] // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2015. – № 4. – С. 15-18.
92. Михальченко, В. Ф. Показатели местного иммунитета при гальванозе полости рта / В. Ф. Михальченко, А. В. Жидовинов, Л. Н. Денисенко [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1. – С. 303-306.
93. Миш, К. Е. Ортопедическое лечение с опорой на дентальные имплантаты / К. Е. Миш. – Москва: Рид Элсивер, 2010. – 616 с.
94. Москалёв А.В. Общая иммунология с основами клинической иммунологии: учеб. пособие / А. В. Москалёв, В. Б. Сбойчаков, А. С. Рудой. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 352 с.
95. Мудрая, В. Н. Сочетанное использование коротких имплантатов с конусным соединением и пьезохирургии у пациентов с минимальной высотой остаточной кости в дистальных отделах верхней челюсти как альтернатива субантральной аугментации / В. Н. Мудрая, Е. С. Баранова, Ю. Ю. Устименко // Дентальная имплантология и хирургия. – 2014. – № 1 (14). – С. 58-62.
96. Назарян, Д. Н. Использование костных блоков при синус-лифтинге / Д. Н. Назарян, Г. К. Захаров, А. Н. Сенюк [и др.] // Стоматология. – 2014. – № 3. – С. 57-59.
97. Нечаева, Н. К. Диагностика осложнений хирургического этапа дентальной имплантации. – Санкт-Петербург: ФОЛИАНТ, 2011. – 95 с.
98. Нечаева, Н. К. Клинико-рентгенологическая диагностика хирургических осложнений дентальной имплантации: дис. ... канд. мед. наук / Н. К. Нечаева. – Москва, 2010. – 121 с.
99. Никольский, В.Ю. Клинические аспекты использования коротких поверхностно-пористых имплантатов в условиях выраженной атрофии челюстных костей / В.Ю. Никольский // Стоматолог-практик. – 2013. - № 2. – С. 40-42.
100. Омер, К. Оценка первичной стабильности одноэтапных имплантатов после обработки абатмента / К. Омер, Э. Габай, Э. Мактеи // Perio iQ. – 2013. – № 24. – С. 96-103.

101. Панин, А. М. Клинико-рентгенологическая оценка результатов операции синуслифтинг с помощью цифровой объемной томографии / А.М. Панин, А.Ю. Васильев, В.В. Вишняков [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 6, № 2. – С. 396-400.
102. Пальчун, В.Т. Особенности формирования хронического воспаления в верхнечелюстной пазухе / В.Т. Пальчун, Л.М. Михалева, А.В. Гуров, А.А. Мужичков // Вестник оториноларингологии. – 2011. - №2. – С.5.
103. Параскевич, В. Л. Дентальная имплантология / В. Л. Параскевич. – Москва: МИА, 2006. – 399 с.
104. Петропавловская, О.Ю. Применение рекомбинантного интерлейкина 1бета человека при лечении гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой локализации: дис. ... канд. мед. наук / О.Ю. Петропавловская. - СПб., 1999. - 182с.
105. Петруцци, М. Гидропневматический метод синус-лифтинга: ретроспективное исследование с участием 40 пациентов / М. Петруцци, Р. Чеччарелли, Т. Тестори [и др.] // Пародонтология и реставрационная стоматология PRD. – Москва: Квинтэссенция, 2013. – С. 47-53.
106. Порошин, А.В. Влияние ТЭС-терапии на процесс остеоинтеграции дентальных имплантатов: дис. ... канд. мед. наук / А.В. Порошин. - Волгоград, 2014. – 129 с.
107. Путь, В.А. Ангулярная имплантация, предпротезная восстановительная хирургия, регенеративные технологии в челюстно-лицевой области / В.А. Путь, В.Г. Солодкий, Д.А. Кумачков, О.Ю. Калашникова, С.С. Селиверстов // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2014. - №3. - С.88-90
108. Раад, З. К. Использование эндоскопической техники для оценки состояния верхнечелюстного синуса при синус-лифтинге / З. К. Раад, С. А. Карпищенко, А. В. Качалова // Стоматология. – 2009. – № 3. – С. 62-65.
109. Рабсон, А. Основы Медицинской иммунологии / А. Рабсон, А. Ройт, П. Делвз. – Москва: Мир, 2006. – 320 с.

110. Размыслов, А. В. Использование аутогенного костного трансплантата при увеличении альвеолярного гребня перед дентальной имплантацией / А. В. Размыслов // Пародонтология. – 2010. – № 3 (56). – С. 54-58.
111. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – Москва: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
112. Рентгенодиагностика в терапевтической стоматологии: учеб. пособие / Л. П. Герасимова, Н. Р. Зарипова, И. Н. Верзакова [и др.]. – Москва: Медицинская книга, 2011. – 96 с.
113. Ренуар, Ф. Факторы риска в стоматологической имплантологии. Оптимизированный клинический анализ с целью повышения эффективности лечения / Ф. Ренуар, Б. Рангерт. – Москва: МИА, 2004. – 169с.
114. Робустова, Т. Г. Современная клиника, диагностика и лечение одонтогенных воспалительных заболеваний / Т. Г. Робустова // Российский стоматологический журнал. – 2003. – № 4. – С. 11-16.
115. Рогацкин, Д. В. Особенности применения конусно-лучевой компьютерной томографии в стоматологии / Д. В. Рогацкин // Медицинский алфавит. Стоматология. – 2010. – № 3. – С. 12-14.
116. Рогацкин, Д. В. Радиодиагностика челюстно-лицевой области. Конусно-лучевая компьютерная томография. Основы визуализации / Д. В. Рогацкин // Львов: «ГалДент», 2010. – 146с.
117. Романос, Д. Пятилетнее исследование немедленного функционального протезирования с опорой на имплантаты с переключением платформ на верхней челюсти / Д. Романос, Г. Нентвиг // Perio iQ. – 2011. - № 21. – С. 100-110.
118. Садыгов,, Р. В. Особенности операции синус-лифтинг после ранее проведенной операции радикальной гайморотомии / Р. В. Садыгов, А. А. Орлов, А. Ф. Бизяев [и др.] // Стоматология. – 2009. – № 3. – С. 69-71.

119. Сакович, А. Р. Концентрация С-реактивного белка у пациентов с острым гнойным синуситом / А. Р. Сакович // Российская отоларингология. – 2012. – № 5 (60). – С. 113-116.
120. Салеева, Г. Т. Клинико-лучевая оценка наращивания костной ткани челюстей по данным конусно-лучевой компьютерной томографии / Г. Т. Салеева, З. И. Ярулина, Ю. Г. Седов [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7, Вып. 2. – С. 27-31.
121. Самигуллина, Л. И. Влияние мелоксикама на содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  в ротовой жидкости пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в стадии обострения / Л. И. Самигуллина, Р. Р. Таминдарова // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1. – С. 356-360.
122. Самойленко, И. А. Повышение эффективности реабилитационных мероприятий у больных хроническим генерализованным пародонтитом, отобранных к внутрикостной дентальной имплантации / И. А. Самойленко // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Т. 2 (108), Вып. 2. – С. 130-133.
123. Сафонова, Т. А. Динамика показателей цитокинового профиля у больных пародонтитом на фоне комплексного лечения с использованием иммунопрепарата «Беталейкин» / Т. А. Сафонова // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2011. – Т. 2, № 2. – С. 59-60.
124. Сафонова, Т. А. Клинико-иммунологическое исследование эффективности применения препарат «Беталейкин» в комплексном лечении пародонтита: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т. А. Сафонова. – Екатеринбург, 2010. – 22с.
125. Симбирцев, А. С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 9-16.
126. Сирак, С. В. Диагностика, лечение и профилактика верхнечелюстного синусита, возникшего после эндодонтических вмешательств / С. В. Сирак, А. А. Слетов, М. В. Локтионова // Пародонтология. – 2008. – № 3. – С. 14-18.

127. Соломин, В. Н. Использование препарата IL-2 (ронколейкина) в комплексном лечении больных частичной адентией / В. Н. Соломин, В. А. Махов // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8, № 2-3. – С. 465.
128. Сорокин, А.П. Оптическая денситометрия периапикальной области по данным радиовизиографии и дентальной компьютерной томографии / А.П. Сорокин, Л.П. Герасимова // Пульмонология, антимикробная терапия. – 2013. - №5 (74). – С. 150-153.
129. Справочник по дентальной имплантации / К. Какачи, Й. Нейгебауэр, А. Шлегел [и др.]. – Москва: МЕДпресс-информ, 2009. – 208 с.
130. Сфорца, Н. М. Оптимизированный метод закрытого синус-лифтинга с одновременной имплантацией. Клинический случай. / Н. М. Сфорца, М. Марзадори, Д. Зукелли // Perio iQ. – 2009. – № 16. – С. 63-72.
131. Сысолятин, С. П. Возможности дентальной имплантации и синус-лифтинга у пациентов с хроническим верхнечелюстным синуситом / С. П. Сысолятин, М. В. Солоп, М. О. Палкина [и др.] // Стоматология для всех. – 2012. – № 2. – С. 32-36.
132. Теблоева, Л.М. Новые члены семейства цитокинов интерлейкина-1 и их роль в деструктивных воспалительных заболеваниях / Л.М. Теблоева, Л.А. Дмитриева, С.С. Григорян, К.Г. Гуревич // Медицинский альманах. – 2011. - №5(18). – С. 274-276.
133. Тотолян, А. А. Современные подходы к диагностике иммунопатологических состояний / А. А. Тотолян // Медицинская иммунология. – 1999. – Т. 1, № 1-2. – С. 75-108.
134. Триголос, Н. Н. Клинические аспекты патогенеза хронического верхушечного периодонтита / Н. Н. Триголос // Волгоградский Научно-Медицинский журнал. – 2014. – № 2. – С. 21-22.
135. Тырнова, Е.В. Изучение экспрессии гена интерлейкина-1бета в слизистой оболочке верхних дыхательных путей / Е. В. Тырнова, Г. М. Алешина, В. Н. Кокряков // Российская оториноларингология. – 2012. – № 5 (61). – С. 136-142.

136. Уоннер, Л. Обзор редких интра- и после операционных осложнений имплантации / Л. Уоннер, Г. Манегольд-Брауэр, Х. У. Брауэр // Qi. Русское издание. – 2013. – № 3-4. – С. 209-219.
137. Урданета, Р. Оценка выживаемости ультракоротких имплантатов с конусным соединением / Р. Урданета, Ш. Дахер, Д. Лири [и др.] // Perio iQ. – 2013. – № 24. – С. 155-169.
138. Успенская, М. Н. Недостаточная эффективность стандартного лечения в коррекции иммунометаболических нарушений при хроническом катаральном генерализованном гингивите, генерализованном пародонтите и одонтогенном остеомиелите челюстно-лицевой области / М. Н. Успенская, М. А. Лунев, В. А. Блеканова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 7. – С. 204-207.
139. Ушаков, А. И. Лучевая диагностика при дентальной имплантации в условиях дефицита костной ткани [Электронный ресурс] / А. И. Ушаков, Н. С. Серова, А. А. Ушаков [и др.] // REJR. – 2014. – Т. 4, № 2. – С. 86-96. – Режим доступа: <http://www.rejr.ru/tom-4/tom-4-2-2014.html> (Дата обращения 07.11.2016).
140. Ушаков, А. Р. Повышение эффективности операции синус-лифтинг при подготовке к дентальной имплантации: дис. ... канд. мед. наук / А. Р. Ушаков. – Москва, 2012. – 140 с.
141. Ушаков, Р. В. Микробиологическая диагностика раннего периимплантационного мукозита / Р. В. Ушаков, В. Н. Царев, А. Р. Ушаков [и др.] // Сборник трудов по материалам VIII Международной научно-практической конференции / под ред. А. В. Цимбалистова, Б. Г. Трифонова, А. А. Копытова. – Белгород: ИД Белгород, 2015. – С. 294-298.
142. Фадеев, Р. А. Изучение плотности костной ткани верхней и нижней челюсти по данным дентальной компьютерной томографии / Р. А. Фадеев // Диагностика. – 2014. – № 1. – С. 79-81.
143. Фомичев Е.В. Коррекция иммунитета в комплексной терапии вялотекущих и хронических гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-

- лицевой области / Е.В. Фомичев, М.В. Кирпичников, А. Салех, А.С. Сербин, Е.В. Ефимова // Научно информационный журнал. – 2010. - №5 (37). – С. 21-26.
144. Фурманова, Е. А. Особенности иммуноцитокинового статуса слюны при патологии адено tonsиллярной системы у часто болеющих детей / Е. А. Фурманова, Т. А. Нагаева, И. И. Балашева [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7. – С. 798-802.
145. Хабиев, К. Н. Использование остеотомов для проведения, закрытого синус-лифтинга / К. Н. Хабиев // Дентальная имплантология и хирургия. – 2014. – № 1 (14). – С. 40 - 41.
146. Харламов, А. А. Влияние реконструктивных операций на альвеолярном отростке на состояние верхнечелюстных пазух: дис. ... канд. мед. наук / А. А. Харламов. – Москва, 2011. – 125 с.
147. Хирургическая стоматология и челюстно-лицевая хирургия. Национальное руководство / под ред. А. А. Кулакова, Т. Г. Робустовой, А. И. Неробеева. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 928 с.
148. Хомутова, Е. Ю. Современный клинико-рентгенологический подход к диагностике одонтогенных синуситов / Е. Ю. Хомутова, Ю. Т. Игнатъев, А. Н. Демянчук [и др.] // Стоматология. – 2015. – № 5. – С. 25-30.
149. Хоружая, Р. Е. Использование оригинальной лекарственной композиции в комплексном лечении альвеолита / Р. Е. Хоружая, М. Е. Хоружий, Д. К. Калиновский // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Т. 2 (108), Вип. 2. – С. 203-207.
150. Царапкин, Г.Ю. распространенность ретенционных кист верхнечелюстной пазухи и предпочтительная методика хирургического вмешательства / Г.Ю. Царапкин, С.Г. Арзамазов, П.Л. Чумаков, К.М. Федоткина // Российская оториноларингология. – 2016. - №3 (82). – С. 218-219.
151. Чапуис, В. Миграция имплантата в верхнечелюстную пазуху / В. Чапуис, В. Сатер, М. Борнштейн // Perio iQ. – 2010. – № 18. – С. 63-68.



152. Чибисова, М. А. Планирование и анализ хирургического этапа дентальной имплантации на панорамном рентгеновском аппарате «Orthophos XG Plus DS/ Сeph» (фирмы «Sirona») / М. А. Чибисова, Г. Т. Салеева, З. И. Ярулина [и др.] // Медицинский бизнес. – 2008. – № 4 (166). – С. 24-26.
153. Чибисова, М. А. Трехмерный дентальный компьютерный томограф GALILEOS (The Dental Company SIRONA) в амбулаторной практике MEDI / М. А. Чибисова // Институт стоматологии. – 2008. – № 1 (38). – С. 130-131.
154. Шалаби, М. Мета-анализ 4,5-летней выживаемости имплантатов, установленных с помощью остеотомов / М. Шалаби, П. Мендерс, Я. Малдер [и др.] // Perio iQ. – 2008. – № 13. – С. 40-49.
155. Шаран, А. Пневматизация верхнечелюстной пазухи после удаления верхних зубов рентгенологическое исследование / А. Шаран, Д. Маджар // Perio iQ. – 2008. – № 15. – С. 93.
156. Щепляков, Д.С. Клиническая эффективность выполнения симультанных операций на верхнечелюстной пазухе при открытом синус-лифтинге / Д.С. Щепляков, С.Ю. Максюков, А. Фан, Е.С. Ефремова, А.В. Борзилов // Фундаментальные исследования. – 2014. - №4. – с. 194- 197.
157. Шустова, И. В. Комплексный подход к проблеме одонтогенных синуситов / И. В. Шустова // Российская оториноларингология. – 2013. – № 1 (62). – С. 230-234.
158. Югай, Ю. В. Оценка цитокинового профиля у пациентов до и после дентальной имплантации / Ю. В. Югай, В. Е. Толмачев, Е. В. Маркелова [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2013. – № 1. – С. 31-33.
159. Ямамичи, Н. Отдаленные результаты имплантации после проведения синус-лифтинга. Клиническое исследование / Н. Ямамичи, Т. Итоши, Р. Нейва // Perio iQ. – 2008. – № 15. – С. 53-60.
160. Яременко, А. И. Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение как осложнение при выполнении операции аугментации костной ткани в области дна верхнечелюстной пазухи трансальвеолярным

- доступом / А. И. Яременко, С. А. Карпищенко, Д. В. Галецкий [и др.] // Институт стоматологии. – 2012. – № 2. – С. 87-89.
161. Яременко, А. И. Особенности планирования и выполнения операций увеличения объема костной ткани (аугментации) и дентальной имплантации с использованием 3D-диагностики / А. И. Яременко, Д. В. Галецкий, В. О. Королев // X-RAY ART. – 2012. – № 1 (01). – С. 37-40.
162. Яременко, А. И. Проведение операции поднятия дна верхнечелюстной пазухи при его хроническом воспалении / А. И. Яременко, С. Ю. Виноградов // Институт стоматологии. – 2008. – № 1. – С. 68-70.
163. Яременко, А. И. Фармакологическая поддержка больных при имплантологическом лечении [Электронный ресурс] / А. И. Яременко, С. Ю. Виноградов // Стоматологический вестникъ. – 2006. – № 4. – Режим доступа: <http://stom-vest.ru/lnks/implan~5.htm> (Дата обращения 06.08.2015).
164. Ярилин, А. А. Основы иммунологии / А. А. Ярилин. – Москва: Медицина, 1999. – 602 с.
165. Asawa, N. Angulated Implants: An Alternative to Bone Augmentation and Sinus Lift Procedure: Systematic Review / N. Asawa, N. Bulbule, D. Kakade [et al.] // J. Clin. Diagn. Res. – 2015. – Vol. 9, № 3. – P. 10-13.
166. Balaji, S. M. Direct v/s Indirect sinus lift in maxillary dental implants / S. M. Balaji // Ann. Maxillofac. Surg. – 2013. – Vol. 3, № 2. – P. 148-153.
167. Beadling, C. DNA array analysis of interleukin-2-regulated immediate/early genes / C. Beadling, K.A. Smith // Med. Immunol. – 2002. – Vol. 1, № 1. – P. 2.
168. Bert, M. Management der Implantat-Komplikationen / M. Bert, P. Missika, J.L. Giovannoli. – Berlin: Quintessenz Verlags-GmbH, 2005.
169. Better, H. Minimally invasive sinus lift implant device: a multicenter safety and efficacy trial preliminary results / H. Better, D. Slavescu, H. Barbu [et al.] // Clin. Implant Dent. Relat. Res. – 2014. – Vol. 16, № 4. – P. 520-526.
170. Boyne, P. J. Analysis of performance of root- form endosseous implants placed in the maxillary sinus / P. J. Boyne // J. Long. Term Eff. Med. Implants. – 1993. – Vol. 3, № 2. – P. 143-159.

171. Boyne, P.J. Grafting of maxillary sinus floor with autogenous marrow and bone / P.J. Boyne, R.A. James // *J. Oral Maxillofac.* – 1980. – Vol. 38, № 8. – P. 613-617.
172. Bran, S. Sinus lift and dental implant treatment as an option for enhancing the quality of life of our patients / S. Bran, Fl. Onișor-Gligor, D. Lucaciu [et al.] // *Rom. J. Morphol. Embryol.* – 2013. – Vol. 54, № 1. – P. 121-124.
173. Brunelli, G. Sinus lift tissue engineering using autologous pulp micro-grafts: A case report of bone density evaluation / G. Brunelli, A. Motroni, A. Graziano [et al.] // *J. Indian Soc. Periodontol.* – 2013. – Vol. 17, № 5. – P. 644-647.
174. Capelli, M. Immediate rehabilitation of the completely edentulous jaw with fixed prostheses supported by either upright or tilted implants: a multicenter clinical study / M. Capelli, F. Zuffetti, M. D. Fabbro [et al.] // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* – 2007. – Vol. 22, № 4. – P. 639-644.
175. Das Neves, F. D. Short implants an analysis of longitudinal studies / F. D. Das Neves, D. Fones, S. R. Btrnades [et al.] // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* – 2006. – Vol. 21, № 1. – P. 86-93.
176. Davarpanah, M. The modified osteotome technique / M. Davarpanah, H. Martinez, J.F. Tecucianu [et al.] // *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* – 2001. – Vol. 21, № 6. – P. 599-607.
177. Degidi, M. Immediately loaded short implants: Analysis of a case series of 133 implants / M. Degidi, A. Piattelli, G. Lezzi [et al.] // *Quintessence Int.* – 2007. – Vol. 38, № 3. – P. 198-201.
178. Del Fabbro, M. Implant survival rates after osteotome-mediated maxillary sinus augmentation: a systematic review / M. Del Fabbro, S. Corbella, T. Weinstein [et al.] // *Clin. Implant Dent. Relat. Res.* – 2012. – Vol. 14, № 1. – P. 159-168.
179. Drago, C. Volumetric determination of the amount of misfit in CAD/CAM and cast implant frameworks: a multicenter laboratory study / C. Drago, R. L. Saldarriaga, D. Domagala [et al.] // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* – 2010. – Vol. 25, № 5. – P. 920-929.

180. Emmrich, D. Sinus floor elevation using osteotomes: A systematic review and meta-analysis / D. Emmrich, W. Att, C. Stappet // *J. Periodontol.* – 2005. – Vol. 76, № 8. – P. 1237-1251.
181. Esposito, M. Effectiveness of sinus lift procedures for dental implant rehabilitation: a Cochrane systematic review / M. Esposito, M. G. Grusovin, J. Rees [et al.] // *Eur. J. Oral Implantol.* – 2010. – Vol. 3, № 1. – P. 7-26.
182. Fermergard, R. Osteotome sinus floor elevation without bone grafts – a 3-year retrospective study with Astra Tech implants / R. Fermergard, P. Astrand // *Clin. Implant Dent. Relat. Res.* – 2012. – Vol. 14, № 2. – P. 198-205.
183. Fokkens, W. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps / W. Fokkens, V. Lund, J. Mullol [et al.] // *Rhinol. Suppl.* – 2012. – Vol. 50, № 23. – P. 1-198.
184. Grellner, W. Time-dependent immunohistochemical detection of proinflammatory cytokines (IL-1beta, IL-6, TNF-alpha) in human skin wounds / W. Grellner // *Forensic Sci. Int.* – 2002. – Vol. 130, № 2-3. – P. 90-96.
185. Hao, L. Application of interleukin-1 genes and proteins to monitor the status of chronic periodontitis / L. Hao, J. L. Li, Y. Yue [et al.] // *Int. J. Biol. Markers.* – 2013. – Vol. 28, № 1. – P. 92-99.
186. Hieu, P. D. A radiographical study on the changes in height of grafting materials after sinus lift: a comparison between two types of xenogenic materials / P. D. Hieu, J. H. Chung, S. B. Yim [et al.] // *J. Periodontal Implant Sci.* – 2010. – Vol. 40. – P. 25-32.
187. Inchingolo, F. Regenerative surgery performed with platelet-rich plasma used in sinus lift elevation before dental implant surgery: an useful aid In healing and regeneration of bone tissue / F. Inchingolo, M. Tatullo, M. Marrelli [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2012. – Vol. 16, № 9. – P. 1222-1226.
188. Jung, J. H. The effects of exposing dental implants to the maxillary sinus cavity on sinus complications / J. H. Jung, B. H. Choi, S. J. Zhu // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* – 2006. – Vol. 102, № 5. – P. 602-604.

189. Jung, J.-H. Bone-added osteotome sinus floor elevation with simultaneous placement of non-submerged sand blasted with large grit and acid etched implants: a 5-year radiographic evaluation / J. H. Jung, S. H. Choi, K. S. Cho [et al.] // J. Periodontal Implant Sci. – 2010. – Vol. 40, № 2. – P. 69-75.
190. Karabuda, C. Effects of sinus membrane perforations on the success of dental implants placed in the augmented sinus / C. Karabuda, V. Arisan, H. Özyuvaci // J. Periodontol. – 2006. – Vol. 77, № 12. – P. 1991-1997.
191. Kayabasoglu, G. A retrospective analysis of the relationship between rhinosinusitis and sinus lift dental implantation / G. Kayabasoglu, A. Nacar, A. Altundag [et al.] // Head Face Med. – 2014. – Vol. 10. – P. 53.
192. Kfir, E. Minimally invasive antral membrane balloon elevation followed by maxillary bone augmentation and implant fixation / E. Kfir, V. Kfir, T. Mijiritsky [et al.] // J. Oral Implantol. – 2006. – Vol. 32, № 1. – P. 26-33.
193. Kim, D. Y. Evaluation of the effectiveness of a water lift system in the sinus membrane-lifting operation as a sinus surgical instrument / D. Y. Kim, Y. Itoh, T. H. Kang // Clin. Implant Dent. Relat. Res. – 2012. – Vol. 14, № 4. – P. 585-594.
194. Kim, M.-S. Benign paroxysmal positional vertigo as a complication of sinus floor elevation / M. S. Kim, J. K. Lee, B. S. Chang [et al.] // J. Periodontal Implant Sci. – 2010. – Vol. 40, № 2. – P. 86-89.
195. Kirsch, A. Эффективное лечение на основе обратного планирования. Часть 2 // R. Nagel, G. Neuendorff, K.-L. Ackermann, J. Fiderschek // Новое в стоматологии. – 2010. – № 6. – С. 44-67.
196. Kluppel, L. E. Implant migration into maxillary sinus: description of two asymptomatic cases / L. E. Kluppel, S. E. Santos, S. Olate [et al.] // Oral Maxillofac. Surg. – 2010. – Vol. 14, № 1. – P. 63-66.
197. Lee, J. Commentary to “Survival rate of Astra Tech implants with maxillary sinus lift” / J. Lee // J. Korean. Assoc. Oral Maxillofac. Surg. – 2014. – Vol. 40, № 2. – P. 96-97.

198. Li, H. Induction of heme oxygenase-1 attenuates Lipopolysaccharide-induced inflammasome Activation in human gingival epithelial cells / H. Li, X. Zhou, J. Zhang // *Int. J. Mol. Med.* – 2014. – Vol. 34, № 4. – P. 1039-1044.
199. Maillet, M. Cone-beam computed tomography evaluation of maxillary sinusitis / M. Maillet, W. R. Bowles, S. L. McClanahan [et al.] // *J. Endod.* – 2011. – Vol. 37, № 6. – P. 753-757.
200. Mantovani, M. The ENT's role in sinus lift management doesn't need misleading messages / M. Mantovani // *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* – 2012. – Vol. 32, № 6. – P. 404.
201. Maridati, P. Alveolar antral artery isolation during sinus lift procedure with the double window technique / P. Maridati<sup>1</sup>, E. Stoffella<sup>1</sup>, S. Speroni<sup>1</sup> [et al.] // *Open Dent. J.* – 2014. – Vol. 8. – P. 95-103.
202. Ma, L. The Protective Effect of Recombinant FomA-expressing *Lactobacillus acidophilus* Against Periodontal Infection / L. Ma, Q. Ding, X. Feng [et al.] // *Inflammation.* – 2013. – Vol. 36, № 5. – P. 1160-1170.
203. Nocini, P. F. Implant placement in the maxillary tuberosity: the Summers technique performed with modified osteotomes / P. F. Nocini, M. Albanese, A. Fior [et al.] // *Clin. Oral Implants Res.* – 2000. – Vol. 11, № 3. – P. 273-278.
204. Nowzari, H. Microbiology and cytokine levels around healthy dental implants and teeth / H. Nowzari, J. E. Botero, M. DeGiacomo [et al.] // *Clin. Implant. Dent. Relat. Res.* – 2008. – Vol. 10, № 3. – P. 166-173.
205. Olive, J. Periotest method as a measure of osseointegrated oral implant stability / J. Olive, C. Aparicio // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* – 1990. – Vol. 5, № 4. – P. 390-400.
206. Onișor-Gligor, F. Experimental study on histological changes in the sinus membrane following sinus lift / F. Onișor-Gligor, O. Lucaciu, R. Câmpian [et al.] // *Rom. J. Morphol. Embryol.* – 2011. – Vol. 52, № 4. – P. 1293-1297.
207. Pal, U. S. Direct vs. indirect sinus lift procedure: A comparison / U. S. Pal, N. K. Sharma, R. K. Singh [et al.] // *Natl. J. Maxillofac. Surg.* – 2012. – Vol. 3, № 1. – P. 31-37.

208. Parthasaradhi, T. An Alternative Maxillary Sinus Lift Technique / T. Parthasaradhi, B. Shivakumar, T. S. S. Kumar [et al.] // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2015. – Vol. 9, № 3. – P. 33-37.
209. Peintinger, G. Новая техника внутреннего синуслифтинга / G. Peintinger // *Новое в стоматологии.* – 2012. – № 6. – С. 18-20.
210. Peñarrocha, M. Benign paroxysmal positional vertigo as a complication of interventions with osteotome and mallet / M. Peñarrocha, B. Garcia // *J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2006. – Vol. 64, № 8. – P. 1324.
211. Peñarrocha-Diago, M. Osteotomy in direct sinus lift. A comparative study of the rotary technique and ultrasound / M. Peñarrocha-Diago, M. Peñarrocha-Diago, C. Sanchez-Recio [et al.] // *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* – 2012. – Vol. 17, № 3. – P. 457-461.
212. Peñarrocha-Diago, M. Transcrestal sinus lift and implant placement using the sinus balloon technique / M. Peñarrocha-Diago, S. Galán-Gil, C. Carrillo-García [et al.] // *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* – 2012. – Vol. 17, № 1. – P. 122-128.
213. Pignataro, L. ENT assessment in the integrated management of candidate for (maxillary) sinus lift / L. Pignataro, M. Mantovani, S. Torretta [et al.] // *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* – 2008. – Vol. 28, № 3. – P. 110-119.
214. Pikos, M. A. Complications of maxillary sinus augmentation / M. A. Pikos // *The Sinus Bone Graft* / ed. O. T. Jensen. – 2 ed. – Chicago: Quintessence, 2006. – P. 103-113.
215. Pretzl, B. IL-1-polymorphism and severity of periodontal disease / B. Pretzl, El. Sayed, R. Cosgarea [et al.] // *Acta Odontol. Scand.* – 2012. – Vol. 70, № 1. – P. 1-6.
216. Raghoobar, G. M. Rhino-sinusitis related to endosseous implants extending into the nasal cavity. A case report / G. M. Raghoobar, R. Weissenbruch, A. Vissink // *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2004. – Vol. 33, № 3. – P. 312-314.
217. Raja, S. V. Management of the posterior maxilla with sinus lift: Review of techniques / S. V. Raja // *J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2009. – Vol. 67, № 8. – P. 1730-1734.

218. Rinsel, R. P. Retrospective analysis of 56 edentulous using an immediate loading fixed provisional protocol: Statistical predictors of implant failure / R. P. Rinsel, M. Liss // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* – 2007. – Vol. 22, № 5. – P. 823-830.
219. Rosen, P. S. The bone-added osteotome sinus floor elevation technique: multicenter retrospective report of consecutively treated patients / P. S. Rosen, R. Summers, J. R. Mellado [et al.] // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* – 1999. – Vol. 14, № 6. – P. 853-858.
220. Rosenligh, J. Синус-лифтинг [Электронный ресурс] / J. Rosenligh. – Режим доступа: [http://www.dental-azbuka.ru/pub/articles/PDF/Sinuslift\\_Rosenlicht.pdf](http://www.dental-azbuka.ru/pub/articles/PDF/Sinuslift_Rosenlicht.pdf) (Дата обращения 29.09.2015).
221. Rotter, B. E. Testing progressive loading of endosteal implants with the Periotest: A pilot study / B. E. Rotter, R. Blackwell, G. Dalton // *Implant Dent.* – 1996. – Vol. 5, № 1. – P. 28-32.
222. Sánchez-Recio, C. Maxillary sinus lift performed using ultrasound. Evaluation of 21 patients / C. Sánchez-Recio, M. Peñarrocha-Diago, M. Peñarrocha-Diago [et al.] // *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* – 2010. – Vol. 15, № 2. – P. 371-374.
223. Santagata, M. Immediate loading of dental implant after sinus floor elevation with osteotome technique: a clinical report and preliminary radiographic results / M. Santagata, L. Guarniello, R. Rauso [et al.] // *J. Oral Implanol.* – 2010. – Vol. 36, № 6. – P. 485-489.
224. Shetty, M. An indirect sinus lift with ridge splitting procedure for implant placement: A case report / M. Shetty, N. Thulasidas, R. Hegde [et al.] // *IJMDS.* – 2016. – Vol. 5, № 1. – P. 1088-1092.
225. Shlomi, B. The effect of sinus membrane perforation and repair with Lambone on the outcome of maxillary sinus floor augmentation: a radiographic assessment / B. Shlomi, I. Horowitz, A. Kahn [et al.] // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* – 2004. – Vol. 19, № 4. – P. 559-662.



226. Sisti, A. Crestal minimally-invasive sinus lift on severely resorbed maxillary crest: prospective study / A. Sisti, L. Canullo, M. P. Mottola [et al.] // *Biomed. Tech.* – 2012. – Vol. 57, № 1. – P. 45-51.
227. Summers, R. B. The osteotome technique: part 3 – Less invasive methods of elevating the sinus floor / R. B. Summers // *Compendium.* – 1994. – Vol. 15, № 6. – P. 698-710.
228. Sun, X. Automated dental implantation using image-guided robotics: registration results / X. Sun, F. D. McKenzie, S. Bawab [et al.] // *Int. J. CARS.* – 2011. – Vol. 6, № 5. – P. 627-634.
229. Tan, W. C. A systematic review of the success of sinus floor elevation and survival of implants inserted in combination with sinus floor elevation. Part II: Transalveolar technique / W. C. Tan, N. P. Lang, M. Zwahlen // *J. Clin. Periodontol.* – 2008. – Vol. 35, № 8. – P. 241-254.
230. Taschieri, S. Osteotome-Mediated Sinus Lift without grafting material: a review of literature and a technique proposal [Electronic resource] / S. Taschieri, S. Corbella, M. Saita [et al.] // *Int. J. Dentist.* – 2012. – Vol. 2012. – Mode of access : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3391935/pdf/IJD2012-849093.pdf> (Date of access 09.11.2016).
231. Tatum, H. Jr. Maxillary and sinus implant reconstructions / H. Jr. Tatum // *Dent. Clin. North Am.* – 1986. – Vol. 30, № 2. – P. 207-229.
232. Testori, T. Immediate occlusal loading and tilted implants for the rehabilitation of the atrophic atrophic maxilla: 1-year interim results of a multicenter prospective study / T. Testori, M. del Fabbro, M. Capelli [et al.] // *Clin. Oral Implants Res.* – 2008. – Vol. 19, № 3. – P. 227-232.
233. Timmenga, N. M. Maxillary sinusitis after augmentation of the maxillary sinus floor: a report of 2 cases / N. M. Timmenga, G. M. Raghoobar, R. Weissenbruch // *J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2001. – Vol. 59, № 2. – P. 200-204.
234. Topalo, V. Short dental implants in the maxillary sinus floor transcrestal elevation / V. Topalo, F. Atamni // *Rom. J. Oral Rehabilitation.* – 2011. – Vol. 3, № 1. – P. 49-56.

235. Troedhan, A. Транскрестальный гидродинамический ультразвуковой синуслифтинг: результаты двухлетнего проспективного мультицентрового исследования / А. Troedhan, А. Kurrek, М. Wainwright [et al.] // Дентальная имплантология и хирургия. – 2014. – № 1 (14). – С. 18-29.
236. Troedhan, A.C., Kurrek, A., et al. Hydrodynamic ultrasonic sinus floor elevation-an experimental study in sheep / A.C. Troedhan, A. Kurrek, M. Wainwright [et al.] // J. Oral Maxillofac. Surg. – 2010. – Vol. 68, № 5. – P. 1125-1130.
237. Troedhan, A. Biological Principles and Physiology of Bone Regeneration under the Schneiderian Membrane after Sinus Lift Surgery: A Radiological Study in 14 Patients Treated with the Transcrestal Hydrodynamic Ultrasonic Cavitational Sinus Lift (Intralift) [Electronic resource] / A. Kurrek, M. Wainwright // Int. J. Dent. – 2012. – Vol. 2012. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3382962/pdf/IJD2012-576238.pdf> (Date of access 09.11.2016).
238. Urdanetf, R. A. Factors associated with crestal bone gain in single-tooth locking-taper implants. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs / R. A. Urdanetf, S. Daher, J. Leary [et al.] // Int. J. Oral Maxillofac. Implants. – 2011. – Vol. 26, № 5. – P. 1063-1078.
239. Van den Bergh, J. P. Anatomical aspects of sinus floor elevations / J. P. Van den Bergh, C. M. ten Bruggenkate, F. J. Disch [et al.] // Clin. Oral Implants Res. – 2000. – Vol. 11, № 3. – P. 256-265.
240. Vel´azquez-Cayon, R. Hydrodynamic ultrasonic maxillary sinus lift: review of a new technique and presentation of a clinical case / R. Vel´azquez-Cayon, M. M. Romero-Ruiz, D. Torres-Lagares [et al.] // Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal. – 2012. – Vol. 17, № 2. – P. 271-275.
241. Vernamonte, S. An unusual complication of osteotome sinus floor elevation: benign paroxysmal positional vertigo / S. Vernamonte, V. Mauro, S. Vernamonte [et al.] // Int. J. Oral Maxillofac. Surg. – 2011. – Vol. 40, № 2. – P. 216-218.

242. Viña-Almunia, J. Influence of perforation of the sinus membrane on the survival rate of implants placed after direct sinus lift. Literature update / J. Viña-Almunia, M. Peñarrocha-Diago, M. Peñarrocha-Diago // *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* – 2009. – Vol. 14, № 3. – P. 133-136.
243. Wainoright, M. A. Одномоментное проведение операции закрытого синус-лифтинга и имплантации с применением минимально инвазивной гидродинамической техники / M. A. Wainoright, A. Froedyan, A. Kurrek // *INTRALIFT. Dental Life.* – 2008. – Vol. 2. – P. 12.
244. Wallace, S. S. Effect of maxillary sinus augmentation on the survival of endosseous dental implants. A systematic review / S. S. Wallace, S. J. Froum // *Ann. Periodontol.* – 2003. – Vol. 8, № 1. – P. 328-343.
245. Wilk, R. M. Physiology of the maxillary sinus / R. M. Wilk // *Oral & Maxillofac. Surg. Clin. of North Am.* – 1999. – Vol. 11. – P. 15-19.
246. Wörtche, R. Альтернативный метод синус-лифтинга / R. Wörtche // *Новое в стоматологии.* – 2014. – № 5 (201). – С. 38-40.
247. Yoon, W. J. Survival rate of Astra Tech implants with maxillary sinus lift / W. J. Yoon, K. I. Jeong, J. S. You [et al.] // *J. Korean Assoc. Oral Maxillofac. Surg.* – 2014. – Vol. 40, № 1. – P. 17-20.
248. Yue, Y. Comparative evaluation of cytokines in gingival crevicular fluid and saliva of patients with aggressive periodontitis / Y. Yue, Q. Liu, C. Xu [et al.] // *Int. J. Biol. Markers.* – 2013. – Vol. 28, № 1. – P. 108-112.
249. Zhou, Y. Capsaicin inhibits *Porphyromonas gingivalis* growth, biofilm formation, gingivomucosal inflammatory cytokine secretion, and in vitro osteoclastogenesis / Y. Zhou, X. Guan, W. Zhu [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 33, № 2. – P. 211-219.