

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ РАННЕЙ ФОРМЫ ПЕРИИМПЛАНТИТА И ВЛИЯНИЕ ТОПИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ НА САЛИВАТОРНЫЙ УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ

© 2019 г. Л. С. Латышина*, А. В. Пиотрович, Л. Ю. Мальшева,
Т. В. Артюхевич, Е. В. Кузьмина

*E-mail: Latyushinal@mail.ru

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия

Поступила: 19.05.2019. Принята: 27.06.2019

В настоящее время для замещения отсутствующих зубов широко применяется протезирование с опорой на дентальные имплантаты и, соответственно, растет число осложнений, связанных с возникновением воспаления окружающих тканей – периимплантитом. Цель работы – провести анализ уровня цитокинов полости рта у пациентов при проведении закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией, завершившейся развитием ранней формы периимплантита, и оценить влияние топической иммунотерапии на концентрацию цитокинов слюны при данном методе имплантации. 105 пациентов, получивших имплантологическое лечение, были комплексно обследованы с использованием лабораторных и иммунологических методов – оценивали динамику концентраций IL-1 β , IL-1Ra, IL-8, IL-2 и IL-10 слюны на 6-е, 12-е и 24-е сутки послеоперационного периода. На основании анализа саливакторного уровня цитокинов у пациентов с ранней формой периимплантита был выявлен дисбаланс системы про- и противовоспалительных цитокинов ротовой полости. Топическая цитокинотерапия беталейкином и ронколейкином нивелировала обнаруженные иммунологические изменения и способствовала предотвращению хронизации воспалительной реакции в раннем послеоперационном периоде.

Ключевые слова: цитокины, ранний периимплантит дентальная имплантация, топическая иммунотерапия, беталейкин, ронколейкин

DOI: 10.31857/S102872210007255-5

Адрес: Челябинск, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Латышина Лариса Сергеевна. Тел.: +79048166773. E-mail: Latyushinal@mail.ru

Авторы:

Латышина Л. С., д.м.н., доцент, заведующий кафедрой Хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск, Россия;

Пиотрович А. В., к.м.н., доцент кафедры Хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск, Россия;

Мальшева Л. Ю., к.м.н., доцент кафедры Хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск, Россия;

Артюхевич Т. В., ассистент кафедры Хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск, Россия;

Кузьмина Е. В., ассистент кафедры Хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск, Россия.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время для замещения отсутствующих зубов широко применяется протезирование с опорой на дентальные имплантаты. Однако, с количественным ростом установленных имплантатов, увеличивается и процентное соотношение осложнений, связанных с возникновением воспаления окружающих тканей – периимплантитом [1]. Известно, что периимплантит в раннем послеоперационном периоде возникает как следствие воспалительного поражения инфекционной природы, которое может быть связано, в том числе, с близким расположением имплантата к очагу периапикального поражения. В результате контаминации поверхности имплантата может происходить утрата костной

ткани в его апикальной или средней части [1]. Исход – потеря дентального имплантата, формирование функциональных и структурных нарушений [2]. Число подобных ранних осложнений варьирует в пределах от 3 до 10% [3]. Даже строгое соблюдение всех рекомендаций по показаниям и противопоказаниям для проведения дентальной имплантации, усовершенствование её хирургической техники не всегда гарантирует удовлетворительный результат лечения.

Данные о распространенности раннего периимплантита малочисленны, встречаются единичные публикации отечественных и зарубежных авторов по теоретическому обоснованию единой системы прогнозирования исходов дентальной имплантации. В частности, имеются работы по исследованию физических показателей биологических сред организма человека с целью возможности прогнозирования заболеваний, в том числе осложнений дентальной имплантации [4]. В ряде исследований приводятся сведения о возможном прогнозе осложнений дентальной имплантации за счет разработки объективных скрининговых методов ранней диагностики, основанных на выявлении количественно-качественного уровня продуктов свободнорадикального окисления [5]. Тем не менее, публикаций, определяющих роль и выявляющих особенности иммунологической составляющей в развитии ранней формы периимплантита не обнаружено.

Одной из наиболее сложной клинической ситуацией, связанной с высокой вероятностью развития инфекционно-воспалительных осложнений, является установка одиночного имплантата методикой закрытого синус-лифтинга в дистальных отделах верхней челюсти. Исход лечения при данном оперативном вмешательстве во многом зависит от особенностей иммунологической резистентности верхнечелюстного синуса и полости рта. Известно, что содержание цитокинов в биологических жидкостях свидетельствует о выраженности эффективности воспалительного ответа [6].

Указанные предпосылки определили **цель работы** – провести анализ уровня цитокинов полости рта у пациентов при проведении закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией, завершившейся развитием ранней формы периимплантита, и оценить влияние топической иммунотерапии на концентрацию цитокинов слюны при данном методе имплантации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на клинической базе кафедры Хирургической стоматологии и ЧЛХ и в НИИ иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России – 105 пациентов, получивших имплантологическое лечение (установка дентального имплантата в дистальных отделах верхней челюсти с дополнительной манипуляцией закрытый синус-лифтинг), были комплексно обследованы с использованием лабораторных и иммунологических методов. Средний возраст больных составил 43 [37; 49] года, среди обследуемых было 74 женщины (70%) и 31 мужчина (30%). Диагноз определялся в соответствии с МКБ-10 (1997) – К 08.1. Проводимое исследование характеризовалось двухкомпонентным дизайном. На первом этапе проводилось изучение и ретроспективный сравнительный анализ саливаторного уровня цитокинов у 35 пациентов (мужчины – n=10 (29%), женщины – n=25 (71%), средний возраст 43 [37; 49] года). У 29 обследуемых из этой группы был положительный исход лечения (1-я подгруппа), во 2-й подгруппе (n=6) было зарегистрировано развитие раннего периимплантита, и, как следствие, – потеря имплантата. В рамках второго этапа проводилось краткосрочное, проспективное, сравнительное, «простое слепое» рандомизированное исследование по оценке эффективности локального применения рекомбинантных цитокинов IL-1β (беталейкин – регистрационное удостоверение № Р N000222/01 от 20.12.2007, производитель ФГУП «ГНИИ Особо чистых биопрепаратов», СПб., Россия, гидрогелевый «Колетекс-Бета» – ТУ 9393-018-58223785-2011, производитель ООО «Колетекс», Москва, Россия) и IL-2 (ронколейкин – регистрационный номер ЛС-001810-270711, «Биотех», СПб., Россия), по разработанным в ходе исследования схемам (патент № 2600867 РФ на изобретение). Методом простой рандомизации было сформировано три, сопоставимых по гендерным и возрастным признакам, группы: две основные – группа «Беталейкин» (ГБ), (n = 35) и группа «Ронколейкин» (ГР), (n = 35) – пациентам которых на фоне оперативного вмешательства проводилась топическая цитокинотерапия, а также группа сравнения (ГС), (n = 35), в которой были установлены имплантаты по общепринятой методике без применения иммунопрепаратов.

Концентрацию цитокинов (IL-1β, IL-1-RA, IL-8, IL-2, IL-10) в нестимулированной сме-

шанной слюне определяли методом ИФА (тест системы ООО «Цитокин», СПб, РФ). Слюна забиралась до начала операции, затем на 6-е, 12-е, 24-е сутки послеоперационного периода. Результаты расчета получали в пкг/мл и сравнивались с показателями контрольной группы (КГ) – 10 клинически здоровых людей, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных компьютерных программ SPSS Statistics 17,0, используя критерии Манна-Уитни, Крускал-Уоллиса, при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке полученных на первом этапе работы данных был выявлен ряд статистиче-

ски значимых различий между показателями здоровых лиц, пациентов с положительным исходом хирургического этапа имплантологического лечения и с больными, у которых установленный дентальный имплантат был утрачен в результате ранней формы периимплантита (Таблица 1). В динамике у всех пациентов обеих подгрупп было определено статистически значимое с контролем повышение уровней всех изучаемых медиаторов. Наиболее выраженное увеличение концентрации IL-1 β было отмечено в подгруппе пациентов с неблагоприятным исходом хирургического лечения: на 6-е сутки 8,5 раз в сравнении с показателями контроля; на 12-е сутки – семикратное превосходство. В то же время в первой подгруппе увеличение показателей IL-1 β в сравнении с клинически здоровыми лицами составили на 6-е сутки 6,5 раз,

Таблица 1. Показатели концентрации цитокинов смешанной слюны у пациентов с различным исходом закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией

Цитокины (пкг/мл)	Сроки (сутки)	1) 1-я подгруппа (n= 29)	2) 2-я подгруппа (n= 6)	3) группа контроля (n=10)
IL-1 β	д/о	43 [9;75]	40 [26;75]	32 [15;58]
	6-е	208 [169; 276]*	272 [264;364]*	
	12-е	189 [151; 281]*	230 [109;276]*	
	24-е	208 [169; 276]*	209 [149;371]*	
IL-1-RA	д/о	669 [160; 958]	691 [234; 958]	579 [430; 1025]
	6-е	2045 [1156; 3575]*	2115 [1275; 2727]*	
	12-е	1585 [1309; 1735]*	1594 [1169; 2437]*	
	24-е	2256 [1169; 3000]*	2598 [1320; 2609]*	
IL-8	д/о	303 [262; 333]	269 [265; 308]	304 [261;423]
	6-е	1152 [1126; 1406]* **	1673 [1486; 2141]*	
	12-е	392 [304; 405]	449 [333; 1169]	
	24-е	1054 © [889; 1258]*	1160 [963; 1554]*	
IL-10	д/о	21 [17; 33]	32 [19; 42]	24 [13;34]
	6-е	51 [41; 68] *	86 [58; 130]*	
	12-е	34 [19; 39]	33 [18; 55]	
	24-е	21 [19; 28]	16 [12; 32]	
IL-2	д/о	10 [8; 11]	12 [10; 17]	10 [9; 12]
	6-е	21 [18; 24]*	23 [19; 26]*	
	12-е	13 [12; 15]	12 [10; 17]	
	24-е	16 [10; 21]	16 [12; 28]	

Примечание: *Статистически значимые различия между группами пациентов с группой контроля ($p \leq 0,05$); ** Статистически значимые различия между группами пациентов ($p \leq 0,05$).

а на 12-е — до 5,7 раз. На 24-е сутки во второй подгруппе пациентов сохранялось увеличение показателя (до 6,5 раз в сравнении с данными здоровых лиц), а в первой подгруппе был отмечен повторный рост концентрации медиатора.

Нарастание уровня IL-1-RA на 6-е сутки также было выражено во второй подгруппе обследуемых — разрыв составил 3,7 раза (первая подгруппа — 3,5). К 12-му дню в обеих подгруппах уровень антагониста IL-1 β незначительно снижался, к последним срокам исследования концентрация IL-1-RA опять нарастала — синхронно с увеличением продукции IL-1 β в первой подгруппе пациентов и на фоне снижения уровня IL-1 β во второй.

Анализ содержания IL-8 слюны показал статистически значимое в сравнении с контролем его увеличение, которое было более выражено в подгруппе пациентов с неблагоприятным исходом имплантации — на 6-е сутки разрыв с контролем составил 5,5 раза и статистически отличался от показателя концентрации исследуемого медиатора в первой подгруппе. На 12-е сутки в обеих подгруппах было зафиксировано снижение уровня хемоаттрактанта, но к 24-м — уровень IL-8 опять нарастал, более выражено во второй подгруппе пациентов.

На 6-й день обследования определялся высокий уровень IL-2 у пациентов второй подгруппы (в 2,3 раз относительно контрольных значений), но в последующие сроки наблюдения его концентрация восстанавливалась. К 24-м суткам значения медиатора вновь повысились в обеих группах, но опять же статистически значимое во второй подгруппе исследуемых пациентов. Оценка динамики концентрации IL-10 показала достоверно более значимое его увеличение к 6-м суткам у пациентов второй подгруппы (в 3,6 раз в сравнении с контролем, в 2,1 раз в сравнении с первой подгруппой), снижение до первоначальных цифр в обеих подгруппах пациентов было зарегистрировано к 24-му дню наблюдения.

На втором этапе изучалось влияние топической цитокинотерапии на уровни изучаемых цитокинов слюны. Ко второму сроку исследования были выявлены повышенные концентрации IL-1 β , его ингибитора IL-1Ra и хемокина IL-8 у всех обследуемых, но наибольшие значения в группе получавших терапию беталейкином ($p=0,00...$ с показателями ГР, ГС, КГ). На 12-е сутки наблюдения отмечено снижение содержания вышеуказанных медиаторов во всех группах

пациентов. К 24-му дню исследования у пациентов основных групп была зарегистрирована нормализация уровней IL-1 β и его антагониста, при этом концентрация основного хемоаттрактанта восстановилась только у пациентов группы «Ронколейкин», в то же время у пациентов, пролеченных беталейкином, продолжалось его снижение, в группе сравнения был отмечен новый скачок роста.

На 6-й день послеоперационного периода было зарегистрировано повышение концентрации IL-2, слюны у пациентов всех групп, наиболее выраженное у пациентов, получавших терапию ронколейкином ($p=0,00$ с ГС, КГ), но уже к 12-м суткам было отмечено снижение его концентрации и к 24-му дню лечения только в группе сравнения сохранялись статистически значимые отличия с ГБ и ГР ($p=0,00...$), а также в КГ (0,0008). Профиль противовоспалительного IL-10 характеризовался подъемом концентрации у всех 105 пациентов ко второму сроку обследования и нормализацией к 24-м суткам в ГР и ГС (на фоне роста уровня флоготенных цитокинов у пациентов группы сравнения), при сохранении высоких концентраций у больных, получавших местное лечение беталейкином ($p=0,04$ с КГ).

ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследования в ходе изучения цитокинового профиля слюны у пациентов с различным исходом имплантологического лечения были определены иммунологические признаки хронизации послеоперационной воспалительной реакции у всех обследуемых, в значительно более выраженном варианте — у пациентов с ранней формой периимплантита. Выявленные особенности выражались преимущественно в дисбалансе про- и противовоспалительной системы и на это указывают, прежде всего, особенности динамики уровня IL-1 β и IL-1-RA — значительное повышение их концентрации на протяжении всего послеоперационного периода [7]. Обращает на себя внимание тот факт, что к концу исследования определялся рост уровня IL-8, в большей степени, у пациентов с неблагоприятным исходом хирургического лечения. Учитывая, что IL-8 является мощным хемоаттрактантом, можно предположить, что до 24-го дня исследования сохранялся послеоперационный воспалительный процесс, вероятно, связанный с повторной контаминацией. В пользу данного тезиса свидетельствует рост продук-

ции IL-2 к финальным срокам обследования. Также формирующуюся хронизацию воспалительной реакции в послеоперационном периоде косвенно подтверждает динамика уровня IL-10, соотношенная с показателями других цитокинов, а именно, отсутствие увеличения его концентрации (у пациентов с ранней формой периимплантита) на фоне нарастания показателей флогогенных медиаторов. Таким образом, на первом этапе работы были выявлены некоторые иммунологические предпосылки для развития раннего периимплантита и определены пути топической профилактики данного осложнения, приводящего к потере имплантата – местная цитокинотерапия, направленная на нормализацию локальной иммунологической составляющей.

На втором этапе исследования определяли влияние локальной иммунокоррекции беталейкином и ронколейкином на уровень цитокинов слюны у пациентов, которым проводилась установка дентальных имплантатов. Было определено различное действие препаратов на концентрацию изучаемых цитокинов, но обнаружен общий интегральный эффект, заключающийся в нивелировании обнаруженного ранее дисбаланса системы про- и противовоспалительных цитокинов и, соответственно, в предупреждении хронизации воспалительной послеоперационной реакции.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ранней формой периимплантита, пролеченных с применением дентальных имплантатов (установленных методом закрытого синус-лифтинга), на основании анализа слюваторного уровня цитокинов выявлены особенности иммунологических показателей – дисбаланс системы про- и противовоспалительных цитокинов ротовой полости.

2. Топическая цитокинотерапия беталейкином и ронколейкином способствует нивелированию изменений системы про- и противовоспалительных цитокинов, нормализуя их концентрации и, соответственно, предотвращает развитие хронизации воспалительной реакции в раннем послеоперационном периоде.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Кристианстад С. Р., Джованьоли Ж. Л.*, «Периимплантит». Азбука. Москва, Санкт-Петербург, Киев, Алматы, Вильнюс, 2014, 255. [*Kristianstad S. R., Giovagnoli J. L.*, Periimplats. ABC. Moscow, St. Petersburg, Kiev, Almaty, Vilnius, 2014, 255].
2. *Плюхин Д. В., Цейликман В. Э., Цейликман О. Б., Сеницкий А. И.* Особенности свободнорадикального окисления липидов и белков плазмы крови при дентальной имплантации и периимплантите. Казанский медицинский журнал 2015, 96,5, 756–759. [*Plyukhin D. V., Tseylikman O. B., Sinititskiy A. I.* Features of free radical lipid peroxidation and serum proteins at dental implants and peri-implantitis. Kazan medical magazine 2015, 96,5, 756–759].
3. *Михальченко Д. В., Яковлев А. Т., Бадрак Е. Ю.* Проблема воспаления в периимплантатных тканях и факторы, влияющие на его течение (обзор литературы) / Волгоградский научно-медицинский журнал. 2015, 4, 15–18. [*Mikhalchenko D. V., Yakovlev A. T., Badrak E. Yu.* The problem of inflammation in the periimplant tissues and the factors influencing its course (literature review) / Volgograd Medical Scientific Journal. 2015, 4, 15–18.]
4. *Походенько-Чудакова И. О., Карасюк Ю. В.* Прогнозирование осложнений дентальной имплантации по физическим показателям биологических сред организма человека на современном этапе. Вятский медицинский вестник 2018, 57,1, 76–82. [*Pokhodenko-Chudakova I. O., Karasyuk Yu. V.* Prediction of complications dental implantation according to physical indicators of biological media the human body at the present stage. Vyatka Medical Herald 2018, 57.1, 76–82.]
5. *Асташина Н. Б., Плюхин Д. В., Делец А. В.* Прогнозирование исходов дентальной имплантации на основе изучения уровня продуктов окислительной модификации белков слюны. Екатеринбург Проблемы стоматологии 2017, 13,3, 47–52. [*Astaschina N. B., Pluchin D. V., Delets A. V.* Forecasting outcomes of dental implantation on the basis of studying the level of products of oxidative modification of saliva proteins. The problems of dentistry, 2017, 13, 3, 47–52.]
6. *Вавилова Т. П., Янушевич Т. П., Островская И. Г.* Слюна. Аналитические возможности и перспективы. Москва, БИНОМ, 2014, 312. [*Vavilova T.P., Yanushevich T.P., Ostrovskaya I. G.* Saliva. Analytical capabilities and prospects. Moscow, BINOM, 2014, 312.]
7. *Москалёв А. В., Сбойчаков В. Б., Рудой А. С.* Общая иммунология с основами клинической иммунологии. ГЭОТАР-Медиа, Москва, 2015, 352. [*Moskalyov A. V., Sboychakov V. B., Rudoi A. S.* General Immunology with Fundamentals of Clinical Immunology. GEOTAR-Media, Moscow, 2015. 352. Russian.]

IMMUNOLOGICAL FEATURES OF THE DEVELOPMENT EARLY FORM PERIIMPLANTS AND THE TOPICAL IMMUNOTHERAPY EFFECT ON THE SALIVATOR LEVEL CYTOKINES DURING DENTAL IMPLANTATION

© 2019 L. S. Latyushina*, A. V. Piotrovich, L. J. Malysheva, T. V. Artyukhevich, E. V. Kuzmina

*E-mail: Latyushinal@mail.ru

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education South Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia

Received: 19.05.2019. Accepted: 27.06.2019

Currently, prosthetics based on dental implants is widely used for the replacement of missing teeth, and consequently the number of complications associated with the occurrence of inflammation surrounding tissues is growing. The object of the research is to conduct analysis the level oral cytokines in the patients with a closed sinus lift with simultaneous dental implantation, ending in the development of early form of periimplants, and to assess the topical immunotherapy effect on concentration saliva cytokines in this implantation method. 105 patients who received implant treatment were comprehensively examined using laboratory and immunological methods – the dynamics of concentrations of IL-1 β , IL-1Ra, IL-8, IL-2 and IL-10 of saliva on the 6th, 12th and 24 th day of the postoperative period was evaluated. Based on the analysis of the salivator level of cytokine in patients with early periimplants the imbalance of the pro- and anti-inflammatory cytokines of the oral cavity was diagnosed. The topical cytokine therapy with betaleukin and roncoleukin leveled out the revealed immunological changes and prevented the chronic inflammatory response in the early postoperative period.

Key words: dental implantation, closed sinus lift, bone losses periimplants zone, topical immunotherapy, betaleukin, roncoleukin

Authors:

Latyushina L. S., ✉ MD, Associate Professor, Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, FGBOU VO South Ural State Medical University of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia.

Chelyabinsk, FGBOU VO “South Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation.
Phone: +79048166773, **E-mail:** Latyushinal@mail.ru;

Piotrovich A. V., MD, Associate Professor of the Department of Surgical Dentistry and Oral and Maxillofacial Surgery, FGBOU VO South Ural State Medical University of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia;

Malysheva L. Yu., MD, Associate Professor of the Department of Surgical Dentistry and Oral and Maxillofacial Surgery, FGBOU VO South Ural State Medical University of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia;

Artyukhevich T. V., assistant professor of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, FGBOU VO South Ural State Medical University of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia;

Kuzmina E. V., assistant professor of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, FGBOU VO South Ural State Medical University of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia.