

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛОКАЛЬНОЙ ИММУНОКОРРЕКЦИИ БЕТАЛЕЙКИНОМ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ С «ЗАКРЫТЫМ» СИНУС-ЛИФТИНГОМ

Пиотрович А.В.¹, Латюшина Л.С.¹, Долгушин И.И.¹, Финадеев А.П.¹, Павлиенко Ю.В.¹

¹ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, e-mail: kanc@chelsma.ru

Для увеличения высоты кости в дистальных отделах верхней челюсти при проведении дентальной имплантации широко применяется методика «закрытого» синус-лифтинга. Манипуляция считается малоинвазивной остеотомией, но, несмотря на это, она сопряжена с высокой частотой осложнений, которые могут привести к утрате дентального имплантата. Цель работы - анализ оценки эффективности локального применения препарата беталейкин в качестве терапии сопровождения при проведении дентальной имплантации с «закрытым» синус-лифтингом. Проведено клиническое рандомизированное исследование, в котором приняли участие 70 пациентов в возрасте от 30 до 57 лет, разделенных на две группы: 1) сравнения, n = 35 (установлены имплантаты с манипуляцией «закрытого» синус-лифтинга по стандартной методике); 2) группа «Беталейкин», n = 35 (помимо хирургического лечения проводили локальную иммунотерапию рекомбинантным ИЛ-1β. В течение 10-12 суток после операции использовали гидрогелевый «Колетекс-Бета» для местного воздействия на слизистую оболочку полости рта в области установленного имплантата). Эффективность локальной иммунокоррекции оценивали по клиническим и цитологическим критериям, изучали ряд признаков, позволяющих проследить динамику послеоперационного течения процесса и интеграции имплантатов, а также проводили исследование носового секрета, оценивая относительное содержание нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов и эозинофилов, которое отражает особенности патологического процесса в полости носа и придаточных пазух. Установлено, что местная цитокиноterapia оказала позитивное влияние на динамику клиники и позволила избежать развития воспалительных осложнений, в том числе при наличии непредвиденных перфораций слизистой оболочки верхнечелюстного синуса, и потерю имплантатов в раннем послеоперационном периоде.

Ключевые слова: закрытый синус-лифтинг, дентальная имплантация, осложнения дентальной имплантации, беталейкин, иммунокорректор.

CLINICAL AND LABORATORY EFFICIENCY OF LOCAL IMMUNOCORRECTION BY BETALEYKIN DURING DENTAL IMPLANTATION WITH "CLOSED" SINUS LIFT

Piotrowicz A.V.¹, Latyushina L.S.¹, Dolgushin I.I.¹, Finadeev A.P.¹, Pavlienko Y.V.¹

¹South Ural state medical University, Chelyabinsk, e-mail: kanc@chelsma.ru

In order to increase the bone height in the distal portions of the maxilla during dental implantation the method of "closed" sinus lift is widely applied. Manipulation is considered minimally invasive osteotomy but despite this fact, it is associated with a high complication rate that might lead to a loss of the dental implant. The purpose of the project is to analyze evaluating the effectiveness of topical application Betaleukin drug as maintenance therapy during dental implant with a "closed" sinus lift. A clinical randomized trial was held which was attended by 70 patients aged 30 to 57 years old, divided into two groups: comparisons, n = 35 (fitted implants with manipulation of closed sinus lift by the standard method); betaleukin group, n = 35 (in addition to the surgery performed local immunotherapy with recombinant IL-1β). Within 10-12 days after surgery hydrogel "Koleteks Beta" was used for local effects on the oral mucosa in the installed implant. The effectiveness of local immune evaluated on clinical and cytological criteria, a number of features that allow to assess the dynamics of post-operative course of the process and the integration of implants were studied, a study of nasal secretions assessing the relative content of neutrophils, macrophages, lymphocytes and eosinophil which reflects the characteristics of the pathological process in the nasal cavity and paranasal sinuses were also conducted. It was found that the local Cytokine therapy had a positive influence on the dynamics of the clinic and allowed to avoid the development of inflammatory complications, including, if unforeseen perforation of the mucous membrane of the maxillary sinus and the loss of the implants in the early postoperative period.

Keywords: "closed" sinus floor lift, dental implantation, complications of dental implantation, Betaleukin immunocorrector.

Уже не надо доказывать, что на сегодняшний день дентальная имплантация является наиболее перспективным методом лечения по реабилитации пациентов с частичным и полным отсутствием зубов. Во время установки внутрикостных имплантатов решается проблема восстановления нарушенных функций зубочелюстной системы. При этом достаточно часто возникают затруднения в дистальных отделах верхней челюсти, когда вследствие продолжительного отсутствия зубов имеются выраженная атрофия костной ткани и сложные анатомические условия [8; 11; 12; 14]. Среди хирургических вмешательств, направленных на увеличение объема костной ткани в проекции дна верхнечелюстного синуса, большое распространение получила операция синус-лифтинг [1; 11; 12; 14]. На сегодняшний день в клинической практике применяют варианты синус-лифтинга: 1) закрытый – внутренний или не прямой «синус-лифт»; 2) внешний или прямой «синус-лифт» с открытым доступом через латеральное костное окно [9].

С 1994 года, когда Summers была предложена остеотомная методика (посредством доступа через альвеолярный гребень), операция неоднократно модифицировалась и совершенствовалась. Теперь, используя набор специальных инструментов, «мягкий» или «закрытый» синус-лифтинг является рутинным вмешательством для опытного имплантолога [9]. Методика применяется при минимальной высоте кости в зоне верхнечелюстных пазух, равной 7 мм, перемещение дна осуществляется без дополнительных разрезов, через сформированное ложе для имплантата, посредством остеотома [11; 12; 14]. Недостаток «закрытого» синус-лифтинга заключается в себе невозможность визуального контроля, поскольку сложно соотнести протяженность отслаивания слизистой верхнечелюстного синуса без ее перфорации [1; 14]. При перфорации оболочки Шнайдера может происходить бактериальная контаминация поверхности имплантата после его инсталляции, что затруднит образование зоны контакта «кость - имплантат», что, в свою очередь, может приводить к его несостоятельности и потере в раннем послеоперационном периоде.

Известно, что в ответ на повреждение тканей развивается определенный комплекс реакций, направленных на локализацию очага воспаления, в том числе синтез провоспалительных цитокинов, которые регулируют развитие местных защитных реакций с участием различных типов клеток крови, усиливают направленную миграцию лейкоцитов в очаг воспаления и их фагоцитоз, продукцию кислородных радикалов, способствующих элиминации патогена [2]. Одним из провоспалительных цитокинов является интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), который продуцируется макрофагами и моноцитами. Он стимулирует пролиферацию как остеобластов, так и остеокластов, поэтому ИЛ-1 β может индуцировать процессы образования соединительной и костной ткани, но, с другой стороны, способствовать резорбции хряща и костной ткани. Таким образом, интерлейкин-1 β

регулирует общий процесс перестройки соединительной ткани, а в фазе образования грануляционной ткани может стимулировать ее рост и метаболизм [5; 10].

Локальное применение рекомбинантного ИЛ-1 β активно внедряется в клиническую практику [5; 7], однако данных по применению беталейкина на хирургическом этапе имплантологического лечения недостаточно.

Цель настоящей работы - исследовать клинико-лабораторную эффективность местного применения рекомбинантного интерлейкина 1- β (беталейкина) у пациентов, которым проводилась дентальная имплантация с «закрытым» синус-лифтингом.

На клинической базе кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии (стоматологическое отделение ЗАО «Медицинский центр ЧТПЗ») и НИИ иммунологии Южно-Уральского государственного медицинского университета проводилось краткосрочное проспективное сравнительное «простое слепое» рандомизированное исследование. Под наблюдением находилось 70 пациентов в возрасте от 30 до 57 лет (средний возраст 44 [36;51] года). Критерии включения в исследование: 1) наличие включенного и концевое дефекта зубных рядов на верхней челюсти на уровне группы премоляров и моляров; 2) высота кости между краем альвеолярного гребня и дном верхнечелюстного синуса не меньше 6-8 см; 3) добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критерии исключения: 1) воспалительные заболевания и пролиферативные процессы верхнечелюстной пазухи; 2) гормональные нарушения; 3) онкологические заболевания; 4) аутоиммунные заболевания; 5) беременность, лактация; 6) отказ пациента от участия в обследовании. Методом простой рандомизации было сформировано две сопоставимые по гендерным и возрастным признакам группы: 1) группа сравнения (ГС) (n = 35; мужчин - n=10, 29%; женщин – n=25, 71%; средний возраст 43 [37;49] года), пациентам этой группы были установлены имплантаты с манипуляцией закрытого синус-лифтинга по стандартной методике; 2) группа «Беталейкин» (ГБ) (n = 35; мужчин - n =11, 31%; женщин – n=24, 69%; средний возраст 45 [36;53] лет), в которой помимо хирургического лечения проводили локальную иммунотерапию рекомбинантным ИЛ-1 β (препаратом беталейкин, регистрационное удостоверение № Р N000222/01 от 20.12.2007, производитель ФГУП «ГНИИ Особо чистых биопрепаратов», СПб., Россия). Местная иммунотерапия беталейкином проводилась в интра- и послеоперационном периодах: применялся раствор препарата, которым орошали костное ложе имплантата вблизи слизистой оболочки гайморовой пазухи, и в течение 10-12 суток после операции использовался гидрогелевый «Колетекс-Бета» с альгинатом натрия, димексидом и интерлейкином-1 бета (ТУ 9393-018-58223785-2011, производитель ООО «Колетекс», Москва, Россия) (патент РФ на изобретение, заявка № 2015137337(057107) от 01.09.2015).

Во время операций использовались самонарезающие винтовые имплантаты одного производителя, диаметр которых 3,8 [3,4;4,3] мм, длина составила 10 [8;10] мм во всех группах. Все оперативные вмешательства проводились под инфльтрационной анестезией 4%-ным раствором артикаина по стандартной остеотомной методике закрытого синус-лифтинга, при которой поднятие дна верхнечелюстного синуса осуществлялось через остеотомический канал, сформированный для установки имплантата. Имплантат закрывался заглушкой, затем проводилось измерение устойчивости его в кости прибором «Периотест С» (PERIOTEST S, фирма «Сименс», Германия). Спустя четыре месяца, в момент открытия имплантата и установки формирователя десневого контура, для оценки его стабильности измерение повторялось: изучали объективную устойчивость имплантата для подтверждения его интеграции в момент раскрытия.

В процессе исследования у всех больных изучали ряд клинических признаков, позволяющих оценивать динамику послеоперационного течения процесса интеграции имплантатов и общего состояния больных по 3-балльной сенсорно-аналоговой шкале (0 – отсутствие, 2 – умеренная выраженность; 3 – значительная выраженность). Наблюдение в послеоперационном периоде проводилось на 3, 6, 12 и 28-е сутки. Оценивали: наличие отека мягких тканей в области оперативного вмешательства; боль в области операционной раны; отек слизистой оболочки в периимплантной зоне; состоятельность швов и процесс эпителизации слизистой оболочки в периимплантной зоне; затруднение носового дыхания на стороне оперативного вмешательства; наличие осложнений – образование свищевого хода в зоне установленного имплантата. Также, суммируя баллы по каждому клиническому признаку, вычисляли интегральный показатель - общий клинический балл.

Для объективизации клинических данных по эффективности локального действия иммуномодулятора проводилось исследование клеточного состава носового секрета, который обычно отражает особенности патологического процесса в полости носа и придаточных пазухах, дает возможность уточнить морфологический диагноз [6]. Подсчитывалось относительное содержание (%) нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов, эозинофилов до оперативного вмешательства, на 3, 6 и 12-е сутки методом взятия мазков слизи из носовой. Группу контроля (ГК) представили 10 жителей г. Челябинска, давших добровольное согласие на забор биологического материала, не курящих, с санированной полостью рта, сопоставимых с обследуемыми пациентами по полу и возрасту (мужчин - n = 2, 20%; женщин - n = 8, 80%; средний возраст 39 [37;45] лет).

Полученные данные обработаны методом вариационной статистики и корреляционного анализа. О достоверности различий судили при помощи непараметрических критериев Вилкоксона, Манна-Уитни для количественных переменных и

точного критерия Фишера для качественных переменных. Данные считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Результаты исследования обрабатывались на ПЭВМ с использованием пакета прикладных программ STATISTIKA 10.0.

Результаты исследования

Проведенный анализ изучаемых клинических показателей позволил выявить в группе пациентов, локально получавших в качестве терапии сопровождения рекомбинантный ИЛ - 1 β , и в более ранние сроки зарегистрировать купирование признаков воспаления в зоне оперативного вмешательства (таблица 1), что особенно четко демонстрирует общий клинический балл. На 3-и сутки в клинике у пациентов обеих групп присутствовал умеренный отек мягких тканей лица, отечность и гиперемия слизистой оболочки полости рта в зоне имплантации, беспокоила боль невыраженной интенсивности. В ГБ у 5 (14%) и у 9 (26%) больных ГС регистрировалось затруднение носового дыхания, характерный признак для воспалительного процесса в верхнечелюстном синусе, сохраняющийся к 6-м суткам лечения у 6 (17%) пациентов в ГС. На 6-е сутки показатели динамики у обеих групп статистически значимо отличались: в ГБ только у 1 (3%) пациента сохранялся реактивный отек мягких тканей на лице, который был связан с большим объемом проведенного вмешательства, а 4 (11%) из 35 беспокоили кратковременные боли в зоне имплантации, и у 10 (29%) - отек слизистой оболочки по альвеолярной части. В ГС – у 7 (20%) человек еще сохранялся отек мягких тканей на лице; 11 (32%) - предъявляли жалобы на боль в имплантируемой зоне, которая к 12-м суткам оставалась только у 1 (3%) пациента; отек слизистой оболочки полости рта на уровне установленных имплантатов определялся у всех пациентов в разной степени распространенности, к 12-м суткам данный клинический признак регистрировался у 16 (46%) человек. Также в ГС на 6-е сутки у 7 (20%) пациентов регистрировалось расхождение краев раны, экссудативная реакция по линии швов, что привело к замедлению процесса эпителизации, который самопроизвольно разрешился на фоне антибактериальной и противовоспалительной терапии. К 24-м суткам лечения в ГС определялись свищи в зоне имплантации, что указывает на возникшее осложнение в виде ограниченного остеомиелита верхней челюсти и потерю 6 (17%) имплантатов, тогда как в ГБ таких признаков не наблюдалось и все раны зажили первичным натяжением. При этом стоит отметить, что во всех группах пациентов при проведении закрытого синус-лифтинга были зарегистрированы непредвиденные перфорации слизистой оболочки верхнечелюстного синуса в момент формирования костного ложа под имплантат: в ГС – у 8 пациентов (23%); в ГБ – в 8 случаях (23%).

Таблица 1

Динамика общего клинического балла в послеоперационном периоде

у пациентов с дентальной имплантацией и закрытым синус-лифтингом
при различных схемах местного лечения

Сроки наблюдения	Группа сравнения (n = 35)	Группа «Беталейкин» (n = 35)
3-е сутки	5 [4; 6]	5 [4; 5]
6-е сутки	3 [2; 4]	2 [2; 3] *
<i>Примечание: критерии Манна-Уитни и Вилкоксона; $p \leq 0,005$; * статистическая значимость различий между данными пациентов группы «Беталейкин» и группы сравнения.</i>		

Изучаемые значения периотеста являются показателем биофизического параметра объективности устойчивости имплантата. Воспроизводимая величина подтверждает его интеграцию в кости: чем меньше показатель, тем выше стабильность имплантата. При сопоставлении полученных цифр на момент раскрытия имплантатов была зарегистрирована более выраженная статистически значимая степень остеоинтеграции в группе пациентов, получавших цитокинотерапию (таблица 2).

Таблица 2

Показатели периотеста (у.е.) у пациентов после проведения дентальной имплантации с закрытым синус-лифтингом при различных схемах местного лечения

Показатели периотеста, у.е.	Группа сравнения (n = 35)	Группа «Беталейкин» (n = 35)
При установке имплантата	-6 [-5; -6]	-6 [-5; -7]
Через 4 месяца	-6 [-4; -7]	-7 [-8; -7] *
<i>Примечание: критерии Манна-Уитни и Вилкоксона; $p \leq 0,005$; * статистическая значимость различий между данными пациентов группы «Беталейкин» и группы сравнения.</i>		

При цитологическом исследовании мазков носового секрета у всех пациентов, включая контрольную группу добровольцев, исходно выявилось преобладание нейтрофилов и относительно большой процент содержания эозинофилов (ГС – 7 [5;12] %; ГБ – 10 [5;13] %; ГК - 7,5 [5;10] %). Анализ данных цитологических исследований показал разноплановую динамику для каждой группы пациентов относительного содержания клеточного состава секрета из носовой полости, вероятно, как следствие локальной иммуотропной терапии (рис. 3-5).

На 3-и сутки послеоперационного периода у всех пациентов регистрировалось увеличение нейтрофильных гранулоцитов, особенно в ГБ, что свидетельствовало о цитологических признаках усиления воспаления в зоне оперативного вмешательства (рис. 3) и, вероятно, связано с механизмом действия ИЛ-1 β [4; 5; 7]. В дальнейшем у пациентов, получавших беталейкин, яркая нейтрофильная реакция сменилась нарастанием числа макрофагов, особенно значимого к 6-м суткам послеоперационного периода. Известно, что макрофаги, помимо участия в процессах элиминации патогена, играют важную роль в регенерации поврежденных тканей [4; 5; 7]. Также к 6-м суткам лечения у пациентов этой

группы отмечен рост относительного числа лимфоцитов, но к 12-му дню после операции их количество снижалось, но оставалось выше контрольных значений.

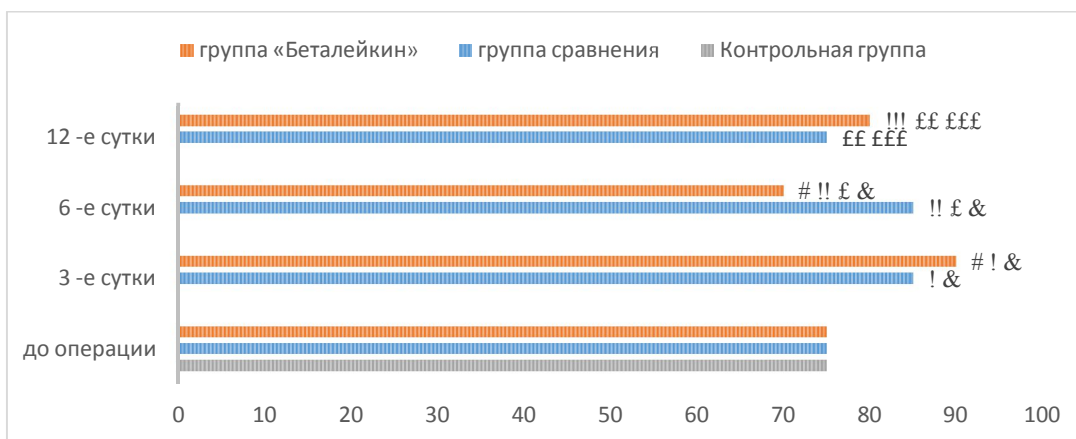


Рис. 1. Динамика относительного содержания нейтрофилов (%) отделяемого носового хода у пациентов с денальной имплантацией с одномоментным синус-лифтингом

Примечания: критерии Манна-Уитни и Вилкоксона, $p < 0,005$; # статистическая значимость различий между данными пациентов группы «Беталейкин» и группы сравнения; & статистическая значимость различий между данными пациентов и группы контроля; ! статистическая значимость различий внутри группы между «до лечения» и «3-ми сутками»; !! 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 «3-ми сутками» и «6-ми сутками»; ££ статистическая значимость различий внутри группы между «3-ми сутками» и «12-ми сутками»; £££ статистическая значимость различий внутри группы между «6-ми сутками» и «12-ми сутками».

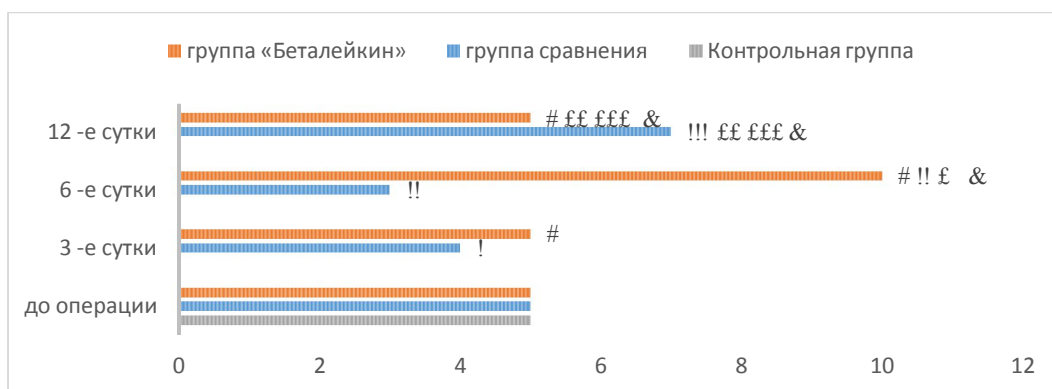


Рис. 2. Динамика относительного содержания лимфоцитов (%) отделяемого носового хода у пациентов с денальной имплантацией с одномоментным синус-лифтингом

Примечания: см. рис. 1.

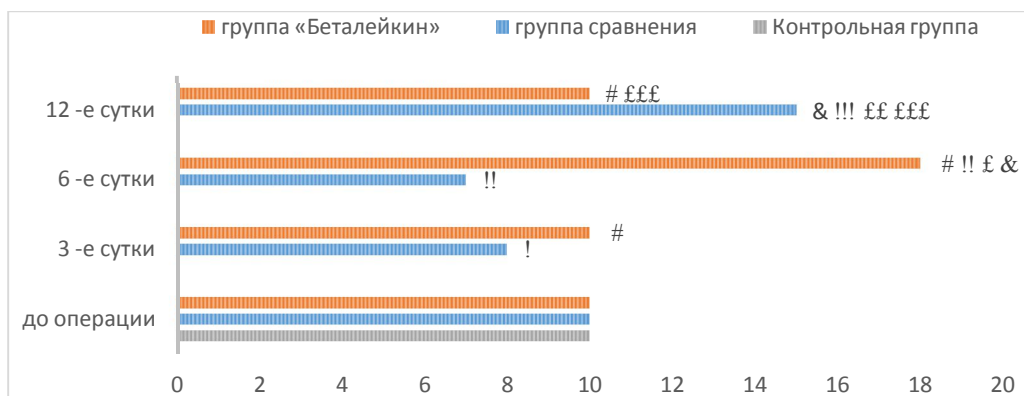


Рис. 3. Динамика относительного содержания макрофагов (%) отделяемого носового хода у пациентов с дентальной имплантацией с одномоментным синус-лифтингом
Примечание: см. рис. 1.

В ГС наблюдалось увеличение количества нейтрофильных гранулоцитов начиная с 3-х суток послеоперационного периода, к 6-м их число несколько снижалось, но на 12-е сутки опять был отмечен рост данных фагоцитов, что, при сопоставлении с клиническими данными, свидетельствует о более затяжном восстановительном периоде, а также может быть связано со вторичным инфицированием. Относительное число макрофагов увеличивалось только к 12-м суткам, и данный факт может отражать слабую функциональную активность этих клеток и фагоцитарной реакции в целом у пациентов группы сравнения. Ведь известно, что нейтрофилы ответственны за самый ранний этап защиты, осуществляемый с помощью фагоцитоза, проходящего интенсивно, но кратковременно [13]. Аналогичная клеточная динамика была выявлена при подсчете относительного числа лимфоцитов.

Заключение

Анализируя полученные данные, можно заключить, что локальное применение препарата беталейкин в качестве терапии сопровождения при проведении дентальной имплантации с закрытым синус-лифтингом оказало позитивное влияние на динамику послеоперационного периода и позволило избежать развития воспалительных осложнений, в том числе при наличии непредвиденных перфораций слизистой оболочки верхнечелюстного синуса.

За счет иммуностимулятора произошла активация процесса острого воспаления – увеличилось относительное содержание нейтрофильных гранулоцитов, а затем за счет макрофагов ускорилась регенерация в периимплантной зоне и в области верхнечелюстного синуса. Это нашло свое отражение в изучаемых клинических признаках на протяжении послеоперационного периода. Следует заметить, что в группе сравнения были зарегистрированы воспалительные осложнения и в результате произошло отторжение 6 (17%) из 35 установленных имплантатов. В настоящее время не оспаривается факт, что применение иммунокорректора способствует надежной фиксации металлоконструкции в костной ткани [3], что нашло отражение и в полученных в процессе данного исследования результатах. Стоит также обратить внимание на путь введения беталейкина – именно местная цитокинотерапия способна в большей степени активировать локальные защитные механизмы, за счет высокой концентрации в области применения, и избежать нежелательных системных проявлений острофазного ответа [4; 5; 7].

Список литературы

1. Аиметти М. Корреляция между фенотипом десны и толщиной слизистой верхнечелюстной пазухи / М. Джиампьеро, М. Морра, Э. Картези, Ф. Романо // *Periodi Q. Международный журнал по имплантологии и пародонтологии*. - 2010. - № 18. - С. 37-43.
2. Александрова Ю.Н. О системе цитокинов // *Педиатрия*. – 2007. – Т. 86. - № 3. – С. 124-128.
3. Бондаренко И.В. Современные подходы к иммунопрофилактике и иммунотерапии при операциях на лице и челюстях / С.П. Сысолятин, О.В. Бондаренко // *Российский стоматологический журнал*. - 2006. - № 6. - С. 7-11.
4. Бродовская О.Б. Эффективность местного применения Беталейкина (рекомбинантного интерлейкина 1β) у больных хроническим тонзиллитом / Е.А. Бачерикова, А.С. Симбирцев // *Цитокины и воспаление*. – Т. 2. - № 3. – С. 9-12.
5. Варюшина Е.А. Провоспалительные цитокины в регуляции процессов воспаления и репарации : дис. ... док. биол. наук. – СПб., 2012. – С. 7, 20-25.
6. Катинас Е.Б. Клинико-иммунологическое обоснование местного применения рекомбинантных интерлейкина-1β и интерлейкина-2 в лечении острых гнойных синуситов : дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2003. – С. 31-34, 49.
7. Латюшина Л.С. Клинико-иммунологическая оценка эффективности локальной иммунокоррекции в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области : дис. ... док. мед. наук. – Челябинск, 2009. - 372 с.
8. Лосев В.Ф. Костная пластика альвеолярного отростка верхней челюсти с использованием направленной тканевой регенерации и операции поднятия дна гайморовой пазухи // *Стоматология*. - 2009. - № 1. - С. 54-57.
9. Лянг М. Синус-лифт. От закрытого синус-лифта до синус-имплантат-стабилизатора / пер. с англ. под науч. ред. к.м.н. М.М. Угриня. – Львов : ГалДент, 2008. – 100 с.
10. Симбирцев А.С. Биология семейства интерлейкина – 1 человека // *Иммунология*. - 1998. - № 3. – С. 9-17.
11. Ушаков А.Р. Повышение эффективности операции синус-лифтинг при подготовке к дентальной имплантации : дис. ... канд. мед. наук. – М., 2012. – С. 9, 14-19.
12. Яременко А.И. Проведение операции поднятия дна верхнечелюстного синуса при его хроническом воспалении / С.Ю. Виноградов // *Институт стоматологии*. - 2008. - № 1. - С. 68.
13. Ярилин А.А. Основы иммунологии. - М. : Медицина, 1999. - 602 с.
14. Taschieri S. Osteotome-Mediated Sinus Lift without Grafting Material: A Review of Literature and a Technique Proposal / S. Cjrbella, M. Saita, I. Tsesis, M. Del Fabbro // *Hindawi Publishing Corporation International Journal of Dentistry*. - Volume 2012, Article ID 849093, 9 p.