

АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТОПИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ РЕКОМБИНАНТНЫМ ИЛ-1 β И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА САЛИВАТОРНЫЙ ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЗАКРЫТОГО СИНУС-ЛИФТИНГА С ОДНОМОМЕНТНОЙ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИЕЙ

Латюшина Л.С.¹, Пиотрович А.В.¹, Долгушин И.И.¹, Кузьмина Е.В.¹, Артюхевич Т.В.¹

¹*ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, e-mail: kanc@chelsma.r*

Достаточно часто установку дентального имплантата в дистальных отделах верхней челюсти при наличии одиночного включенного дефекта на уровне жевательной группы зубов, проводят в сопровождении методики «закрытый синус-лифтинг», что позволяет увеличить высоту кости для оптимальной его поддержки. Близость прилегания имплантата к поверхности синуса, перфорация слизистой оболочки верхнечелюстного синуса, часто возникающая вовремя формирования костного ложа, в значительной степени определяют течение процесса регенерации или деструкции кости, которое может способствовать развитию ранней формы периимплантита и отторжению имплантата. Цель работы — изучить влияние локального действия рекомбинантного ИЛ-1 β (беталейкина) у пациентов, получивших имплантологическое лечение. Методом простой рандомизации было сформировано две сопоставимых по гендерным и возрастным признакам группы: основная, n = 35 (при проведении хирургического вмешательства осуществлялась топическая цитокиноterapia беталейкином) и сравнения, n = 35 (установлены имплантаты с манипуляцией закрытого синус-лифтинга по стандартной методике). Группу контроля (n=10) составили клинически здоровые добровольцы, сопоставимые по полу и возрасту с пациентами исследуемых групп. Оценка клиники, забор биологического материала осуществлялись на 3-и, 6-е, 12-и и 24-е сутки послеоперационного периода. Полученные клинические и иммунологические данные свидетельствовали о положительном влиянии локального применения рекомбинантного ИЛ-1 β на течение раннего послеоперационного периода и исход хирургического этапа имплантации. Топически применяемый беталейкин инициировал кратковременное повышение секреции флогогенных цитокинов в раннем послеоперационном периоде, что, вероятно, способствовало купированию воспаления, усилению процессов регенерации поврежденных тканей и приводило к положительному клиническому результату лечения.

Ключевые слова: топическая иммунотерапия, беталейкин, дентальная имплантология, ранний периимплантит

THE ANALYSIS OF CLINICAL EFFICIENCY OF TOPICAL THERAPY BY RECOMBINANT IL-1 β AND ITS INFLUENCE OVER THE SALIVATOR CYTOKINE PROFILE DURING THE PROCEDURE OF CLOSED SINUS-LIFTING WITH SINGLE-STAGE DENTAL IMPLANTATION

Latyushina L.S.¹, Piotrovich A.V.¹, Dolgushin I.I.¹, Kuzmina E.V.¹, Artyukhevich T.V.¹

¹*FGBOU VO South Ural State Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, e-mail: kanc@chelsma.r*

The dental implant installation in the distal segments of the maxilla with the single included defect at the level of chewing group of teeth with manipulation of closed sinus-lifting is often accompanied by closed sinus floor elevation method, because it allows to increase bone height for its desirable support. The proximity of the implant to a sinus surface and the perforation of mucosa maxillary sinus, which often occurs during bone cavity shaping, quite a bit identifies the flow process of regeneration or bone necrosis, which may develop the early form of bone destruction and implant loss. Purpose. To study the effect of local action of recombinant IL-1 β (betaleukin) on the patients who received implantological treatment. Two comparable in gender and age groups of people were formed by simple randomization: 1) index group, n = 35 (during surgical intervention, topical cytokine therapy was performed with betaleukin) 2) comparison group, n = 35 (implants with manipulation of closed sinus-lifting by standard method were installed). The control group (n = 10) was comprised of clinically healthy volunteers, comparable in sex and age with the study population. The assessment of clinical state and the withdrawal of biological material were carried out on the 3rd, 6th, 12th and 24th day of the postoperative period. The data indicated positive effect of local using of recombinant IL-1 β on the course of the early postoperative period and the result of surgical stage of implantation. The use of topical betaleukin initiated the short-term increase of secretion proinflammatory cytokines in the early postoperative period that probably conducted to the resolution of infection and the increase regenerative process of damaged tissues, it also took the

positive clinical treatment effect.

Keywords: topical immunotherapy, betaleukin, dental implantation, bone losses periimplants zone

В современных условиях проведение полной комплексной стоматологической реабилитации пациентов невозможно без применения денальных имплантатов. Помимо восстановления целостности зубного ряда её главной задачей является полноценное возмещение жевательной функции [1].

Зачастую, сложным клиническим вариантом является установка имплантата в дистальных отделах верхней челюсти при наличии одиночного включенного дефекта на уровне жевательной группы зубов. Достаточно часто одновременно с имплантацией проводится методика закрытого синус-лифтинга, при которой перемещение дна синуса осуществляется через сформированное ложе для имплантата, посредством остеотома [2]. К наиболее частым возможным осложнениям данного оперативного вмешательства относят возникшую непредвиденную перфорацию оболочки слизистой синуса (35-40% случаев) с последующим развитием послеоперационного воспаления, причиной которого, в том числе, может быть тесное соприкосновение поверхности денального имплантата с оболочкой Шнайдера. Наличие данного фактора в значительной степени оказывает влияние на процесс регенерации или деструкции костной ткани вокруг имплантата, развитию ранней формы периимплантита с последующим его отторжением [3-5]. Количество потери имплантатов при этом от 3% до 10%. Из вышесказанного следует, что актуальной остается задача решения вопроса, связанного с профилактикой осложнений, развитие которых регистрируется в раннем послеоперационном периоде при проведении установки денального имплантата методикой закрытого синус-лифтинга [6,7]. По данным литературы многие исследователи особое внимание уделяют местным ответным реакциям на имплантацию, при которой в локальном очаге синтезируются флогогенные цитокины, активирующие иммунокомпетентные клетки местного очага воспаления. При любых оперативных вмешательствах в ответ на повреждение тканей начинается синтез провоспалительных цитокинов, которые являются клеточными распознавателями структурных компонентов патогенов. В период острофазного ответа одним из ключевых является IL-1 β , играющий ключевую роль в регуляции неспецифической защиты. Острая фаза воспаления длится несколько дней, но при воздействии определенных неблагоприятных факторов может затянуться [8-10]. С целью снижения числа воспалительно-инфекционных осложнений в клинической практике многие авторы указывают на возможность локального (местного) применения иммуностропных препаратов - рекомбинантных цитокинов. Это обусловлено их широкой фармакотерапевтической активностью, препараты действуют на клетки, участвующие в воспалении, процессах регенерации и иммунном ответе. 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.

Цель исследования: изучить влияния локального применения рекомбинантного ИЛ-1 β (беталейкина) на клинические показатели раннего послеоперационного периода и уровень про- и противовоспалительных цитокинов слюны при проведении закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией.

Материалы и методы исследования. На клинической базе ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России кафедры Хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии и НИИ иммунологии было проведено краткосрочное, проспективное, сравнительное, «простое слепое» рандомизированное исследование. В планируемое исследование включили 70 пациентов, средний возраст которых составил 44 [36;51] года. Всем пациентам было проведено стоматологическое лечение с целью восстановления одиночных включенных дефектов зубного ряда в дистальных отделах верхней челюсти дентальными имплантатами с последующим протезированием. Отбор пациентов проводился в соответствии с показаниями к проведению дентальной имплантации. При обследовании использовались стандартные схемы на основе рекомендации ВОЗ (1985). Пациенты распределялись на две сопоставимых по гендерным и возрастным признакам группы методом фиксированной простой выборки: 1) основная (ОГ, n=35), в которой хирургическое лечение осуществлялось с проведением локальной иммунокоррекции беталейкином; 2) сравнения (ГС, n=35), пациентам которой были установлены имплантаты с методикой закрытого синус-лифтинга остеотомной техникой, без иммунотерапии. В контрольную группу были включены 10 клинически здоровых людей (ГК), сопоставимых по полу и возрасту с пациентами. Топическая иммунотерапия осуществлялась во время проведения оперативного вмешательства препаратами рекомбинантного ИЛ-1 β : беталейкин (регистрационное удостоверение № Р N000222/01 от 20.12.2007, производитель ФГУП «ГНИИ Особо чистых биопрепаратов», СПб., Россия); гель «Колетекс – Бета» (ТУ 9393-018-58223785-2011, производитель ООО "Колетекс", Москва, Россия), по разработанной в ходе исследования схеме (патент РФ на изобретение № 2600867 от 27.10.2016 г.).

Течение послеоперационного периода анализировали по срокам купирования клинических признаков воспаления, которые оценивались по 3-х бальной сенсорно-аналоговой шкале, а также по клиническим признакам течения раневого процесса и развития раннего периимплантита. Баллы по каждому клиническому признаку суммировались и вычислялся интегральный показатель - общий клинический балл. Для объективизации клинических данных проводилась оценка динамики состояния костной структуры вокруг

апикальной части имплантата на границе с верхнечелюстным синусом. Анализировались рентгенологические данные по компьютерной томографии. С помощью объемной визуализации слоя фиксировалась величина оптической плотности костной ткани [11]. В нестимулированной смешанной слюне методом ИФА (тест системы ООО «Цитокин», СПб, РФ) определяли уровень флоготенных цитокинов (IL-1 β , IL-1-RA, IL-8, IL-10). Результаты расчета получали в пкг/мл. Биологический материал забирался перед проведением операции, затем на 6-ой, 12-ый дни раннего послеоперационного периода и 24-е сутки. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных компьютерных программ SPSS Statistics 17,0.

Результаты исследования и их обсуждение. При сравнении клинических параметров раннего послеоперационного периода выявлено статистически значимое благоприятное действие топической терапии беталейкином. На 3-е сутки в обеих группах у пациентов наблюдалось незначительное исчезновение отека мягких тканей на стороне оперативного вмешательства, к 6-му дню исследования его сохранение в ОГ регистрировалось только у 3 (9%) человек, тогда как в ГС - у 8 (20%) пациентов ($p=0,01$). К 6-м суткам наблюдения отмечалось статистически значимое ($p=0,02$) купирование болевого синдрома у пациентов ОГ, с сохранением его у 20%, а в ГС он наблюдался в 34% случаев. Значительное проявление отека слизистой оболочки полости рта в области установленного имплантата на 3-и сутки отмечалось в ГС у 18 пациентов (51%), в ОГ только у 7 (20%) исследуемых ($p=0,04$). На 6-й день в ОГ наблюдалась положительная динамика эпителизации раневой поверхности, которая протекала без осложнений. В этот период у пациентов ГС регистрировалось замедление процесса эпителизации слизистой оболочки полости рта в зоне имплантации. Отмечалось расхождение краев раны и экссудативная реакция по линии швов на 6-е сутки ($p=0,006$) с продолжительностью до 12-го дня ($p=0,0002$). К концу первого месяца послеоперационного периода у 6-ти исследуемых (17%) ГС были выявлены свищи в области установленных имплантатов. Данная клиническая картина соответствует проявлению как осложнение в виде первично-хронического очагового остеомиелита верхней челюсти (К.10.2). Опираясь на современную трактовку описаний клиники осложнений хирургического лечения дентальной имплантации в раннем послеоперационном периоде, этот вид воспалительно-инфекционного осложнения называется ранний периимплантит, который стал причиной потери 6-ти имплантатов [10].

Затруднение носового дыхания, являющееся характерным клиническим признаком воспалительного процесса в верхнечелюстном синусе, до 6-х суток обследования отмечался у 5-ти (14%) пациентов ГС, в ОГ на протяжении всего периода наблюдения данное проявление выявлено не было ($p=0,001$). Анализ денситометрического индекса показателя

плотности костной ткани, которая образуется в изолированном пространстве на границе имплантат - верхнечелюстная пазуха, выявил статистически более значимое образование кости у пациентов основной группы. Изучение влияния локальной иммунокоррекции беталейкином на сливаторный уровень цитокинов пациентов при проведении им закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией (таблица) определило статистически значимые отличия от контрольной группы, которое выразилось в повышении концентрации IL-1 β , его ингибитора IL-1Ra и хемокина IL-8 к 6-м суткам у обследуемых. Наибольшие значения были зарегистрированы в группе, получавших сопроводительную иммунотерапию беталейкином. На 12-е сутки раннего послеоперационного периода была выявлена тенденция к снижению содержания концентрации провоспалительной группы цитокинов в обеих группах. К 24-му дню исследования у пациентов ОГ была зарегистрирована нормализация показателей концентрации IL-1 β , IL-1Ra и IL-8 в слюне, в это время, у пациентов, пролеченных без иммунокоррекции, значения данных цитокинов сохранялись выше показателей контрольной группы. Проведенный анализ динамики противовоспалительного цитокина IL-10, который вырабатывается Т-хелперами 2-го типа (Th2) для поддержания баланса про- и противовоспалительных цитокинов, показал увеличение его концентрации к 6-м суткам в ОГ в 2,2 раза, в ГС в 3,5 раза. К 12-м суткам в ОГ отмечено постепенное снижение значений цитокина IL-10, а в ГС значительное его уменьшение до контрольных значений, которое не менялось на протяжении до 24-го дня наблюдения.

Показатели динамики цитокинов смешанной слюны пациентов при проведении закрытого синус-лифтинга с одномоментной дентальной имплантацией (пг/мл)

Наименование	Сроки исследования	1) основная группа (n= 35)	2) группа сравнения (n= 35)	3) группа контроля (n=10)	Статистическая значимость различий
IL-1 β	д/о	37,7 [14,1; 60,3]	44,3 [26,1; 59,1]	32,3 [15,3; 58,9]	
	6-е	612,5 [571,2; 636,2]	279,1 [266,5; 312,5]		p1-2=0,00 p1-3=0,00 p2-3=0,00
	12-е	281,1 [208,2; 501,9]	167,0 [144,5; 200,7]		p1-2=0,00 p1-3=0,00 p2-3=0,00
	24-е	74,8 [36,1; 85,4]	220,6 [117,9; 255,5]		p1-2=0,00 p1-3=0,02 p2-3=0,002
IL-1Ra	д/о	533 [286; 1128]	669 [160; 958]	579 [430; 1025]	
	6-е	3563 [2601; 3834]	2016 [1486; 2879]		p1-2=0,00 p1-3=0,00 p2-3=0,0004

	12-e	1692 [1283; 2195]	2015 [1169; 3021]		p1-3=0,00 p2-3=0,0002
	24-e	881 [425; 1202]	2601 [1216; 3605]		p1-2=0,00 p2-3=0,0002
IL-8	д/о	292,5 [226,2; 383,7]	298,1 [226,2; 365,7]	304,2 [261,3;423,1]	
	6-e	1532,2 [1160,5; 2320,7]	1301,5 [963,2; 1335,1]		p1-3=0,00 p2-3=0,00
	12-e	799,7 [624,0; 839,8]	527,1 [448,2; 1012,5]		p1-2=0,02 p1-3=0,00 p2-3=0,0002
	24-e	441,1 [387,3; 476,9]	1044,6 [661,0; 1518,8]		p1-2=0,00 p1-3=0,01 p2-3=0,0001
IL-10	д/о	24,1 [17,0; 32,2]	21,7 [14,7; 31,6]	24,1 [13,5;34,5]	
	6-e	53,7 [50,9; 72,7]	86,1 [58,8; 130,2]		p1-2=0,00 p1-3=0,00 p2-3=0,00
	12-e	44,1 [36,7; 52,0]	36,1 [31,1; 46,9]		p1-2=0,01 p1-3=0,0002 p2-3=0,02
	24-e	33,3 [31,1; 42,4]	30,5 [19,4; 35,6]		p1-3=0,04
<i>Примечание: p ≤ 0,05 - статистическая значимость различий между данными пациентов всех групп</i>					

Заключение. Таким образом, полученные клинические и иммунологические данные свидетельствовали о положительном влиянии локального применения рекомбинантного IL-1 β на течение раннего послеоперационного периода, что определило удовлетворительный исход хирургического этапа имплантации при установке дентального имплантата с методикой закрытого синус-лифтинга. Известно, что IL-1 β , запуская каскад цитокиновых реакций, стимулирует функциональную активность нейтрофилов и пролиферативные процессы. Топически применяемый беталейкин инициировал кратковременное повышение секреции флогенных цитокинов в локальном очаге, что, вероятно, способствовало купированию воспаления, усилению процессов регенерации поврежденных тканей и приводило к положительному клиническому результату лечения. Выявленный саливаторный дисбаланс в системе про- и противовоспалительных цитокинов в группе пациентов, пролеченных традиционно, без сопровождения иммунотерапией, возможно, создавал предпосылки для формирования хронизации воспаления в зоне оперативного вмешательства, таким образом, создавались условия для развития послеоперационных воспалительных осложнений – раннего периимплантита, и, в конечном итоге, к неудовлетворительному результату дентальной имплантации.

Список литературы

1. Ешиев А.М., Алиев А.М. Комплексное лечение периимплантитов с применением синего света и иммуномодулятора тималина // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 2. [Электронный ресурс]. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26275> (дата обращения: 15.12.2018).
2. Taschieri S., Cjrbella S., Saita M., Tsesis I., Del Fabbro M. Osteotome-Mediated Sinus Lift without Grafting Material: A Review of Literature and a Technique Proposal. Hindawi Publishing Corporation International Journal of Dentistry Volume 2012. Article ID 849093, 9 p. DOI:10.1155/2012/849093.
3. Бедрак Е.Ю. Обоснование методов профилактики вторичных воспалительных осложнений дентальной имплантации: дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2017. 129 с.
4. Горобец С.М., Романенко И.Г., Джерелей А.А. Факторы риска развития воспалительных осложнений дентальной имплантации // Таврический медико-биологический вестник. 2017. Т. 2 (12). С. 208-214.
5. Долгушин И.И., Латюшина Л.С., Пиотрович А.В., Никушкина К.В. Влияние локальной иммунокоррекции на цитокиновый профиль слюны при «закрытом» синус-лифтинге с одномоментной дентальной имплантацией // Цитокины и воспаление. 2016. Т. 15. № 2. С. 198-203.
6. Мустафьева Ф.М. Комплексная профилактика и прогнозирование развития осложнений дентальной имплантации: дис. ... канд. мед. наук. Нальчик, 2016. 131 с.
7. 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. № 1(57). С. 76-82.
8. 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. С. 15-18.
9. Tsarev V.N., Nikolaeva E.N., Ippolitov E.V., Tsareva T.V. Expression of cytokines in dentogingival sulcus in patients after dental implantation and during development of peri-implantitis. Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol. 2012. No.6. P. 110-114.
10. Москалёв А.В. Общая иммунология с основами клинической иммунологии: учеб. Пособие. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 352 с.
11. Рogaцкий Д.В. Радиодиагностика челюстно-лицевой области. Конусно-лучевая компьютерная томография. Основы визуализации. Львов: «ГалДент», 2010. 146 с.