

АЛЕСКЕРОВ ЭЛЬЧИН ШАХИН ОГЛЫ

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕНТАЛЬНОГО
ПЕРИИМПЛАНТИТА С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДА
ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ**

3.1.7. Стоматология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского» Министерства здравоохранения Московской области

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Амхадова Малкан Абдрашидовна**

Официальные оппоненты:

Тарасенко Светлана Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Институт стоматологии имени Е.В. Боровского, кафедра хирургической стоматологии, заведующая кафедрой.

ИОРДАНИШВИЛИ Андрей Константинович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, кафедра челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, профессор кафедры

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Защита диссертации состоится « 15 » февраля 2023 года в 10 часов на заседании диссертационного совета 21.2.016.07, созданного на базе ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, по адресу: 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4, лекционный зал им. Н.А. Семашко.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (127206, г. Москва, ул. Вучетича, д. 10а) и на сайте <http://dissov.msmsu.ru>.

Автореферат разослан « _____ » _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

кандидат медицинских наук, доцент

Дашкова Ольга Павловна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В настоящее время дентальная внутрикостная имплантация получила широкое и повсеместное применение в стоматологической практике, благодаря чему открылись новые возможности в повышении качества комплексной реабилитации пациентов [Кулаков А.А. с соавт., 2017; J.G.S. Souza, et al., 2020]. Однако, несмотря на несомненный успех современной имплантологии, наиболее сложными для практического здравоохранения остаются вопросы лечения воспалительных осложнений, возникших после дентальной имплантации, появление которых негативно влияет на сохранность самих имплантатов. В последние годы в различных областях медицины с успехом применяется метод фотодинамической терапии (ФДТ). Для изучения эффективности использования ФДТ в составе стандартной консервативной терапии периимплантита недостаточно опираться только на клинические показатели, важно определить, насколько изменяются патогенетические звенья заболевания. В связи с вышеизложенным, проведение исследования по изучению антимикробной и защитной эффективности фотодинамической терапии при лечении осложнений дентальной имплантации актуально и своевременно.

Степень разработанности темы исследования

В литературе имеются данные, подтверждающие антимикробную эффективность метода фотодинамической терапии при воздействии на патогенную микрофлору инфекционного очага [Гельфанд Б.Р., 2001; Яшунский Д.В., 2002; Maisch T. et al., 2004]. Выявленные антибактериальные эффекты фотодинамической терапии легли в основу использования данного метода в стоматологии, в частности, в пародонтологии [Кречина Е.К., Ефремова Н.В., Маслова В.В., 2006], а также при лечении кариеса зубов [Рабинович И.М., Щербо С.Н., Величко И.В., 2010]. Публикации о применении метода фотодинамической терапии при лечении периимплантита единичны [Furst U., 2008; Bergmann F., 2010, Bombecari G. et al., 2013] и не носят научно

обоснованного подхода. В связи с этим, возникла необходимость обобщения клинического, лабораторно- иммунологического исследования для уточнения эффективности фотодинамической терапии при периимплантитах.

Цель исследования

Повышение эффективности комбинированного лечения дентального периимплантита с применением метода фотодинамической терапии по данным клинических, микробиологических и иммунологических исследований.

Задачи исследования

1. Определить клиническую эффективность фотодинамической терапии в составе комплексного лечения дентальных периимплантитов.
2. Выявить бактериальную обсемененность периимплантационной области до и после лечения методом фотодинамической терапии.
3. По показателям концентрации фактора некроза опухоли-а и интерлейкина-б в периимплантационной жидкости определить активность фотодинамического воздействия для подавления локальной секреции провоспалительных медиаторов.
4. По результатам исследования концентрации биохимических маркеров метаболизма костной ткани (щелочная фосфатаза, тартрат-резистентная кислая фосфатаза, катепсин К) определить активность фотодинамического воздействия для подавления остеодеструктивных процессов в периимплантационной зоне.
5. Разработать и внедрить тактику использования фотодинамической терапии для лечения периимплантитов в составе комплексного лечения осложнений дентальной имплантации.

Научная новизна исследования

1. Доказано, что применение фотодинамической терапии при лечении периимплантитов с глубиной карманов до 6 мм сокращает частоту неблагоприятных исходов лечения с последующим удалением имплантата с 45% до 5%.
2. Проведенные исследования выявили снижение микробной

обсемененности периимплантационных карманов, ограничение локальной секреции провоспалительных медиаторов фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкина-6 (ИЛ-6), снижение концентрации маркеров активации остеокластов в содержимом периимплантационной борозды.

3. Впервые в жидкости периимплантационной борозды было определено содержание катепсина К, секретирующегося активированными остеокластами, что позволило оценить диагностическую информативность нового маркера активности деструктивных процессов в костной ткани при развитии периимплантитов и их лечении.

Теоретическая и практическая значимость

В работе доказана высокая клиническая эффективность фотодинамической терапии при лечении периимплантитов путем комплексного анализа клинических, бактериологических и лабораторно-иммунологических показателей в динамике по окончании лечения в ранний и отдаленный периоды. Была разработана тактика включения ФДТ в базовую терапию периимплантитов после оценки активности воспалительно-деструктивных процессов в периимплантационной области по концентрации ИЛ-6 и катепсина К в содержимом периимплантационной борозды. В работе найдены прогностически значимые величины концентрации ИЛ-6 и катепсина К в содержимом периимплантационной борозды, сопряженные с высоким риском неблагоприятного течения периимплантита, требующим удаления имплантата. Доказана высокая диагностическая информативность измерения концентрации ИЛ-6, катепсина К, тартрат-резистентной кислой фосфатазы в содержимом периимплантационной борозды для оценки активности воспалительно-деструктивных процессов пародонта.

Методология и методы исследования

В работе была использована методология проведения сравнительного проспективного исследования с применением наблюдения и прогнозирования, а также эмпирический подход, основанный на методах отслеживания объекта – обследование, мониторинг, изучение и обобщение опыта. Объектом

изучения были 40 пациентов с периимплантитом I и II степени после дентальной имплантации. Предмет исследования – жидкость периимплантационной борозды, провоспалительные цитокины ИЛ-6 и ФНО- α , маркеры костного метаболизма – костная щелочная фосфатаза (КЩФ), тартрат-резистентная кислая фосфатаза (ТРКФ), катепсин К, фотодинамическая терапия, эффективность лечения.

Положения, выносимые на защиту

1. Использование фотодинамической терапии в комплексе стандартной консервативной терапии периимплантитов способствует повышению эффективности лечения в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения;

2. На основании диагностических данных исследования, доказана высокая диагностическая информативность определения концентрации ИЛ-6, и катепсина К в содержимом периимплантационных карманов для характеристики выраженности локальных воспалительно-деструктивных процессов.

Степень достоверности и апробация результатов

Высокая степень достоверности полученных результатов обеспечивалась грамотной организацией исследования, формированием клинической группы сравнения, использованием современных и часто используемых на текущий момент диагностических методов, утвержденных современными клиническими стандартными принципами лечения периимплантитов, грамотной обработкой результатов исследования с помощью различных статистических методов анализа. Материалы диссертации были доложены на Первой Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновационные исследования молодых специалистов в медицине» (Москва 23 - 24 апреля 2020 года).

Диссертация доложена, обсуждена и одобрена на совместном заседании сотрудников кафедр хирургической стоматологии и имплантологии, челюстно-лицевой хирургии и госпитальной хирургической стоматологии,

ортопедической стоматологии, терапевтической стоматологии ФУВ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского 13.10.2021 г, Протокол №1.

По материалам диссертации опубликовано 4 печатные работы, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации результатов диссертационных исследований, из которых 2 статьи в журнале, индексируемом в базе данных Scopus и тезис.

Внедрение результатов в практику

Практические рекомендации выполненной работы внедрены в клиническую практику кафедры хирургической стоматологии и имплантологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Материалы используются при обучении ординаторов и аспирантов.

Личный вклад автора в выполнение работы

Автором самостоятельно продуман дизайн научного исследования, проанализированы источники российской и зарубежной литературы (181 источник), на основании которых подготовлен литературный обзор по проблематике работы. Диссертантом разработаны методологические аспекты работы с последующим выполнением клинических и лабораторных исследований. Автор принимал непосредственное участие в формировании выборки пациентов (40 пациентов), их лечении, систематизации и анализе полученных материалов исследования. Диссертант самостоятельно обобщал полученные результаты, участвовал в подготовке публикаций, написании глав работы. Анализ полученных данных позволил автору сформулировать основные положения, выводы.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературных источников (глава 1) и описания собственных результатов: глава 2 – материал и методы, глава 3 – результаты собственных исследований, глава 4 – обсуждение полученных результатов и заключение. Имеется список использованных сокращений и список литературы. Текст диссертации изложен на 136 страницах, иллюстрирован 38 рисунками, имеются 29 таблиц. Список

литературы содержит 181 источника, из них отечественных – 35, иностранных – 146.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

На начальном этапе исследования формировали общую группу из 40 пациентов в возрасте старше 18 лет с диагнозом дентального периимплантита I и II степени (МКБ К 10.2). Постановка диагноза и последующее наблюдение имело место в ближайший период после имплантации (3-6 месяцев после операции) до этапа ортопедической реабилитации постоянными конструкциями.

Критерии включения пациентов в исследование: дентальный периимплантит (МКБ К 05.3) I и II степени; возраст больных старше 18 лет; периимплантационные карманы глубиной от 3 до 5 мм; рецессия костной ткани на ортопантомограммах в пределах 3-4 мм; пациенты, подписавшие добровольное информированное согласие на участие и полностью информированные о цели исследования. *Критерии невключения пациентов в исследование:* пациенты с глубиной периимплантационных карманов ≥ 6 мм; с тяжелой общесоматической патологией – ВИЧ, СПИД, онкологические заболевания, сахарный диабет; -пациенты, системно принимающие медикаментозные препараты общего или местного действия, в том числе стероидные или нестероидные противовоспалительные, иммуномодуляторы, противоопухолевые в течение исследования или менее чем за 3 месяца до начала исследования; беременность или период лактации; пациенты, имеющие в анамнезе аллергическую реакцию на Гелеофор или на какой-либо из его компонентов. *Критерии исключения пациентов из исследования:* отказ пациента от динамического наблюдения в указанные сроки наблюдения; -развившаяся аллергическая реакция на Гелеофор.

В зависимости от тактики лечения среди пациентов выделяли две группы:

1 группа (n=20) – стандартное лечение периимплантита, включающее проведение профессиональных гигиенических мероприятий, антисептическую

обработку, применение антибактериальных средств;

2 группа ($n=20$) в состав комплексного лечения вместо антибактериальной терапии включали фотодинамическое воздействие с 1% гелем Гелеофор. Методика проведения фотодинамической терапии: после механической обработки в периимплантационную борозду вводили фотосенсибилизатор «Гелеофор» 1% гель на 3 мин, затем смывали и проводили световое воздействие 3 мин., длина волны 660 нм, плотность излучения 0,4 кВт с помощью фототерапевтического аппарата «Гармония».

Клинико-рентгенологическую эффективность фотодинамической терапии в составе комплексного лечения дентальных периимплантитов определяли с помощью изучения динамики гигиенического индекса Green-Vermillion, индекса кровоточивости Мюллемана в модификации Коуэлла, величины рецессии десны, глубины периимплантационных карманов по результатам ортопантограммы и анализа внутриротовых снимков. Кроме того, до и после лечения в содержимом периимплантационного кармана проводили качественно-количественное определение пародонтопатогенных бактерий, измерение концентрации провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-6 и остеомаркера катепсина К, активности фермента щелочной фосфатазы как индикатора метаболизма в костной ткани, маркера выраженности остеокластической резорбции костной ткани тартрат-резистентной кислой фосфатазы. В результате биохимических и иммунологических исследований оценивали влияние фотодинамического воздействия для подавления локальной секреции провоспалительных медиаторов, а также ограничения остеодеструктивных процессов в периимплантационной зоне. На заключительном этапе оценивали эффективность фотодинамической терапии в составе комплексного лечения дентальных периимплантитов и формировали клинические рекомендации по лечению периимплантитов.

Среди пациентов 1 группы число лиц женского пола было 14 (70%), мужского – 6(30%). Во 2 группе число женщин было 13 (65%), мужчин – 7 (35%). Различия между группами по гендерным признакам отсутствовали

($p=0,74$). Возраст пациентов 1 группы колебался от 31 до 62 лет, в среднем составив $45,8 \pm 2,24$ лет. Во 2 группе возраст пациентов находился в диапазоне от 18 до 62 лет, в среднем $42,6 \pm 2,6$ лет. Различие по возрастному аспекту между группами отсутствовало ($p=0,65$). На верхней челюсти дефекты зубных рядов с последующей имплантацией в 1 группе имели место у 6 (30%), а во 2 группе – у 8 (40%) пациентов. На нижней челюсти имплантация проводилась в 1 группе у 14 (70%) человек и во 2 группе у 12 (60%) человек. Различия по локализации оперативного вмешательства между группами отсутствовали ($p=0,51$).

В 1 и 2 группах чаще устанавливали внутрикостные дентальные имплантаты системы Astra Tech – у 13 (65%) и 14 (70%) пациентов, соответственно. У остального числа больных устанавливали имплантаты системы Thommen Medical: в 1 группе у 7 (35%) и во 2 группе у 6 (30%) пациентов. Длина установленных имплантатов в 1 группе колебалась от 3,8 до 4,5 мм, во 2 группе – от 4 до 4,5 мм. Высота имплантатов в 1 группе варьировала от 6 до 11 мм, во 2 группе – от 6 до 12,5 мм. Для качественно-количественного определения облигатно-анаэробных бактерий (*Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Tannerella forsythensis*) в содержимом периимплантационной борозды использовали панель «Дентоскрин» (ООО НПФ «Литех», Россия) и амплификатор CFX 96 (БиоРад, США).

Концентрацию изучаемых микроорганизмов в биоматериале определяли по формуле

$$K = \frac{1,7 * (Nst * E * (Cst - Ct))}{V}$$

где K - концентрация микроорганизмов, копий ДНК/мл; Nst - стандартная начальная концентрация ДНК; E – эффективность реакции ПЦР в режиме реального времени - число, показывающее, во сколько раз за один цикл изменится количество фрагментов ДНК; Cst - значение порогового цикла стандартного образца; Ct - значение порогового цикла опытного образца; V - объем исследуемой пробы, мл; 1,7 – коэффициент пересчета.

Для измерения концентрации в содержимом периимплантационной борозды провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-6, остеомаркера катепсина K

использовали термошейкер ST3 (Латвия), для оценки результатов применяли фотометр Multilabel Counter 1420 Victor (Финляндия), набор реактивов «ИЛ-6-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ», г. Новосибирск), тест-систему «Фактор некроза опухоли альфа (TNF-alpha)» (BENDER MEDSYSTEMS GMBH, Австрия), набор реактивов Cathepsin K (CTSK)(Human) ELISA Kit (Cloud-Clone Corp., США), систему Bone TRAP (TRAP5b) Assay (Immunodiagnostic Systems, IDS, Англия). Активность щелочной фосфатазы в биологической жидкости определяли путем измерения скорости гидролиза эфира фосфорной кислоты – *n*-нитрофенилфосфата с получением *n*-нитрофенола и фосфорной кислоты. Скорость гидролиза субстрата прямо пропорциональна активности фермента и измерялась фотометрически при длине волны 405 нм. Статистический анализ результатов был выполнен с использованием программы Statistica 12.0 (StatSoft, США). Были использованы критерии Шапиро-Уилка, Манна-Уитни, Вилкоксона. Тесноту корреляционной связи оценивали с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена. Все тесты были выполнены при уровне значимости $p < 0,05$. Исследование соответствовало этическим стандартам биоэтического комитета, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 г. № 266. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Диссертационное исследование одобрено Комитетом по этике ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

При клиническом стоматологическом осмотре у пациентов с периимплантитом отмечали наличие отека, кровоточивости, гиперемии, грануляций в периимплантационных мягких тканях. До лечения у пациентов двух групп имело место плохое состояние гигиены полости рта (индекс Green-

Vermillion в 1 группе $3,95 \pm 0,4$, во 2 группе $3,87 \pm 0,3$ баллов), повышенная кровоточивость десен (индекс Мюллемана в мод. Коуэлла в 1 группе $2,23 \pm 0,18$, во 2 группе $2,11 \pm 0,22$ баллов), воспалительно-деструктивные изменения пародонта в области периимплантата с формированием карманов 3-6 мм, повышение концентрации пародонтопатогенных микроорганизмов в периимплантационной борозде. В 1 группе коэффициент степени обсемененности пародонтопатогенными бактериями, независимый от степени деструкции пародонта, до лечения составил $4,95 \pm 0,47$, а во 2 группе – $5,06 \pm 0,32$. У пациентов двух групп до лечения имело место многократное повышение воспалительных медиаторов в экссудате периимплантных карманов. Значения концентрации ФНО- α в содержимом периимплантационной борозды в группах до лечения в среднем составили в 1 группе $111,6 \pm 5,2$ пг/мл, во 2 группе $107,8 \pm 4,8$ пг/мл. В 1 группе концентрация ИЛ-6 соответствовала $25,3 \pm 1,5$ пг/мл, во 2 группе $26,7 \pm 1,3$ пг/мл. Об активности остеорезорбции в периимплантационной области судили по концентрации катепсина К и ТРКФ, поскольку эти маркеры освобождаются при активации остеокластов. У здоровых доноров в десневой жидкости концентрация катепсина К как маркера активности остеокластов была минимальной – $1,7 \pm 0,3$ пмоль/л. При периимплантите в экссудате в 1 группе катепсин К возрастал в 2,8 раза ($p < 0,05$), а во 2 группе в 2,9 раза ($p < 0,05$). Концентрация ТРКФ в периимплантационном экссудате относительно аналогичного показателя в десневой жидкости у здоровых доноров в 1 группе была выше на 59% ($p < 0,05$), а во 2 группе на 51% ($p < 0,05$). Кроме того, имело место усиление продукции активированными остеобластами костной щелочной фосфатазы. Итак, до лечения у пациентов двух групп наблюдали повышение концентрации в экссудате воспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО- α , маркеров остеорезорбции ТРКФ и катепсина К. Пациенты не отличались между группами как по стоматологическому статусу, так и по величине лабораторно-иммунологических показателей, микробиологическому

статусу, что позволило стандартизировать ситуацию в двух группах перед началом традиционного и оптимизированного лечения. При консервативном лечении периимплантита (1 группа) применялся комплекс мер, включающий гигиенические мероприятия, местную антисептическую обработку хлоргексидин-содержащими растворами, местную антибактериальную терапию. Нами в качестве дополнительного этиотропного антимикробного воздействия при лечении периимплантита во 2 группе больных использовали фотодинамическую терапию.

У всех пациентов 2 группы после ФДТ через 21 день, 3 и 6 мес. после окончания лечения отмечалось улучшение местного стоматологического статуса: отсутствовала гиперемия десны, ткани десневой манжетки уплотнились, выделений экссудата, кровоточивости десен не наблюдалось, продуктивно снижалась глубина костных карманов. На рентгенограмме через 6 месяцев после окончания лечения не отмечалось увеличения деструкции костной ткани. Контур альвеолярного отростка челюстей были более четкими, отсутствовали очаги остеопороза. В области дефектов наблюдался прирост костной ткани. После лечения в двух группах гигиеническое состояние полости рта улучшалось. По сравнению с исходным уровнем до лечения индекс гигиены Green-Vermillion на 21 день после окончания терапии в 1 и 2 группах снижался ($p < 0,05$) на 72,1% и 76,7%, через 3 мес. на 51,9% и 66,4% и 6 мес. на 34,2% и 38%. Статистически значимое различие индекса гигиены между группами сформировалось в период наблюдения 3 мес (рисунок 1). Во 2 группе использование ФДТ в комплексе с другими терапевтическими мероприятиями через 3 месяца после окончания лечения привело к более выраженному снижению индекса гигиены по сравнению с 1 группой (рисунок 1).

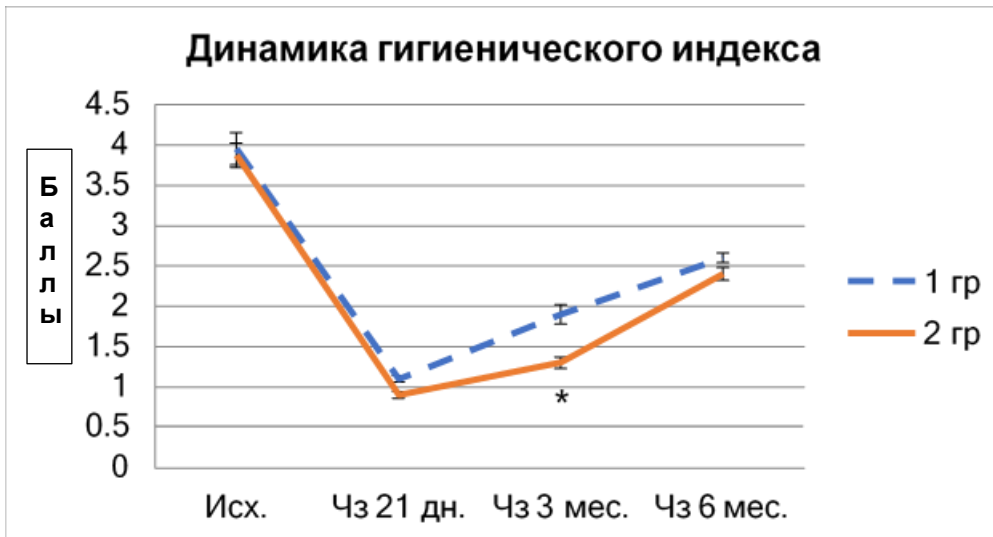


Рисунок 1. Динамика гигиенического индекса Green-Vermillion (ОИ-S) у пациентов 1 и 2 групп после лечения. * - статистически значимые различия между группами при $p < 0$

Индекс кровоточивости Мюллемана в мод. Коуэлла во 2 группе по сравнению с 1 группой с большей эффективностью снижался уже через 21 день после окончания лечения: на 62% против 36% (рисунок 2). Более благоприятный эффект ограничения симптома кровоточивости десен во 2 группе сохранялся и через 3 мес. после окончания лечения. В отдаленный период наблюдения величины индекса кровоточивости не отличались между двумя группами (рисунок 2). Более благоприятный эффект ограничения симптома кровоточивости десен во 2 группе сохранялся и через 3 мес. после окончания лечения. В отдаленный период наблюдения величины индекса кровоточивости не отличались между двумя группами. (рисунок 2).

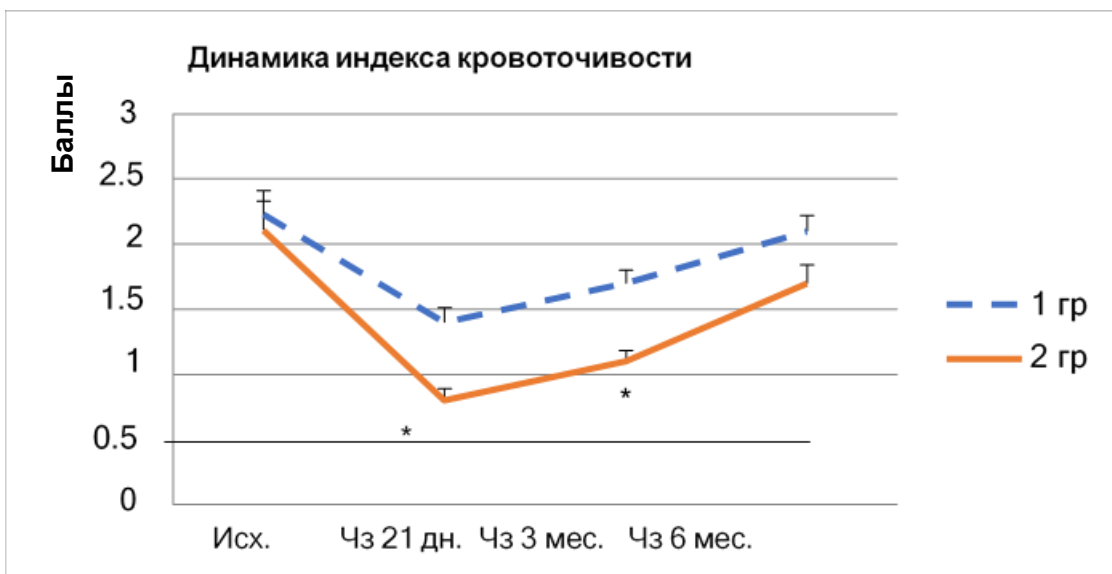


Рисунок 2. Динамика индекса кровоточивости Мюллемана в модификации Коуэлла у пациентов 1 и 2 групп после лечения. * - статистически значимые различия между группами при $p < 0,05$.

ФДТ обеспечивала более эффективное и пролонгированное снижение глубины периимплантационных карманов. Во 2 группе по сравнению с 1 группой глубина периимплантационных карманов была статистически значимо ниже ($p < 0,05$) по сравнению с 1 группой через 3 мес. и 6 мес. после лечения (рисунок 3).

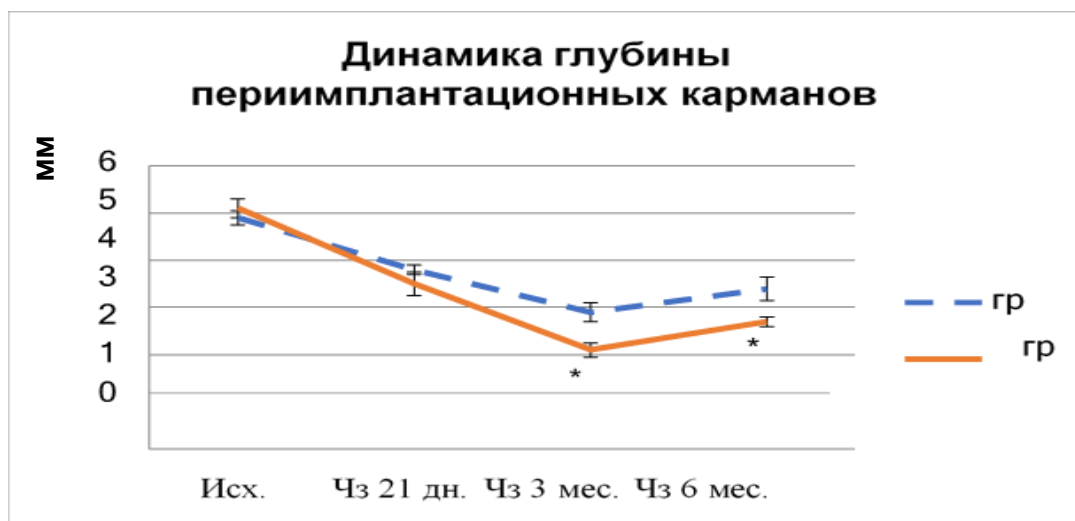


Рисунок 3. Динамика глубины периимплантационных карманов у пациентов 1 и 2 групп послелечения. * - статистически значимые различия между группами при $p < 0,05$.

Итак, использование ФДТ в дополнение к стандартному лечению периимплантита сказывалось на эффективном ограничении кровоточивости десен в короткоотставленные периоды наблюдения и пролонгированному длительному ограничению воспалительно-деструктивных процессов в периимплантационной зоне. На количество зубного налета и зубного камня использование ФДТ влияло так же, как и при стандартной терапии. В двух группах лечение периимплантита сопровождалось снижением провоспалительных медиаторов в экссудате периимплантационной борозды. В 1 группе по сравнению с исходным уровнем процент снижения изучаемого цитокина через 21 день после окончания лечения составил 15,6%, через 3 мес. – 20% ($p < 0,05$), 6 мес. – 30,6% ($p < 0,05$). Во 2 группе градиент снижения провоспалительного медиатора был более выраженным: через 21 день после окончания лечения процент снижения ФНО- α составил 18% ($p < 0,05$), через 3 мес. – 32% ($p < 0,05$), 6 мес. – 34% ($p < 0,05$). Данное обстоятельство привело к

статистически значимому различию концентрации ФНО- α в 1 и 2 группах через 3 мес. после окончания лечения (таблица 1).

Снижение концентрации ИЛ-6 в содержимом периимплантационной борозды в ранний и отдаленный этапы наблюдения в двух группах пациентов было многократным. При этом, во 2 группе снижение ИЛ-6 в содержимом периимплантационной борозды происходило с большей интенсивностью по сравнению с 1 группой. Это привело к формированию выраженного различия концентрации медиатора между группами во все изучаемые периоды: через 21 день после окончания терапии во 2 группе по сравнению с 1 группой концентрация ИЛ-6 была ниже на 55,4%, через 3 мес. на 66% и через 6 мес. на 60% (таблица 1).

Таблица 1

Динамика лабораторных показателей в содержимом периимплантационной борозды у пациентов 1 и 2 групп с различной тактикой лечения периимплантита

	Группа	Исходно	Через 21 день	Через 3 мес.	Через 6 мес.
ФНО- α (пг/мл)	1 (n=20)	111,6 \pm 5,2	94,2 \pm 6,2	89,4 \pm 5,2°	77,5 \pm 4,6°
	2 (n=20)	107,8 \pm 4,8	88,5 \pm 5,8°	73,1 \pm 4,2°	71,2 \pm 4,4°
	p	p=0,87	p=0,74	p=0,038	p=0,77
ИЛ-6 (пг/мл)	1 (n=20)	25,3 \pm 1,5	14,8 \pm 1,2°	12,4 \pm 1,5°	8,5 \pm 0,84°
	2 (n=20)	26,7 \pm 1,3	6,6 \pm 1,0°	4,2 \pm 0,36°	3,4 \pm 0,45°
	p	p=0,90	p=0,001	p<0,0001	p=0,002
Катепсин К (пмоль/л)	1 (n=20)	4,7 \pm 0,4	4,8 \pm 0,6	3,9 \pm 0,22°	4,1 \pm 0,42
	2 (n=20)	4,9 \pm 0,5	3,2 \pm 0,4°	3,0 \pm 0,25°	2,4 \pm 0,21°
	p	p=0,92	p=0,037	p=0,044	p=0,026
ТРКФ (Ед/л)	1 (n=20)	5,9 \pm 0,65	5,4 \pm 0,6	4,8 \pm 0,3°	5,3 \pm 0,5
	2 (n=20)	5,6 \pm 0,5	4,7 \pm 0,4	4,0 \pm 0,3°	3,8 \pm 0,2°
	p	p=0,87	p=0,26	p=0,038	p=0,032
КЩФ (мкмоль/л)	1 (n=20)	9,6 \pm 0,8	9,2 \pm 0,7	10,4 \pm 1,1	11,3 \pm 0,9
	2 (n=20)	9,1 \pm 0,6	8,8 \pm 0,5	9,6 \pm 0,8	11,5 \pm 1,2
	p	p=0,82	p=0,93	p=0,89	p=0,97

Примечание: доверительная вероятность различия 1 и 2 групп рассчитана по критерию Манна-Уитни. ° - статистически значимые отличия от исходного уровня при p<0,05.

Таким образом, использование ФДТ, дополнительно к стандартной терапии, сопровождалось более эффективным снижением ИЛ-6 в ранний и отдаленный периоды наблюдения и ограничением накопления ФНО- α в экссудате через 3 мес. после окончания лечения. В работе было установлено, что ограничение накопления провоспалительных медиаторов ИЛ-6 и ФНО- α в

периимплантационной области за счет оптимизации терапии периимплантита сказывалось на активности остеокластов и воспалительно- индуцированной убыли костной ткани. При активации остеокластов происходит выделение ими в межклеточное пространство протеолитических ферментов - тартрат-резистентной кислой фосфатазы, катепсина К, лизирующих матричные белки, а также соляной кислоты, растворяющей гидроксиапатит. В результате образуются резорбционные полости. Тартрат-резистентная кислая фосфатаза и катепсин К, с одной стороны, являются индикаторами активности остеокластов, а с другой, принимают непосредственное участие в остеорезорбции – гидролизе фосфопротеинов, сиалопротеинов. Активность остеокластов регулирует система RANKL– RANK–Остеопротегерин. Все три белка этой системы относятся к семейству ФНО- α . ИЛ-6 также относится к мощному стимулятору дифференцировки остеокластов. Таким образом, между провоспалительными медиаторами ИЛ-6 и ФНО- α и маркерами активности остеокластов могут выстраиваться сочетанные изменения при протекании воспалительно-деструктивных процессов в периимплантационной области.

В 1 группе снижение концентрации катепсина К в содержимом периимплантационной борозды по сравнению с исходным уровнем имело место только через 3 мес. после окончания лечения на 17% ($p < 0,05$). Во 2 группе эффективное снижение катепсина К наблюдалось уже через 21 день после окончания лечения на 34,6% ($p < 0,05$) и продолжалось через 3 мес. на 39% ($p < 0,05$) и через 6 мес. на 51% ($p < 0,05$). Статистически значимое снижение ($p < 0,05$) концентрации катепсина К в содержимом периимплантационной борозды во 2 группе по сравнению с 1 группой имело место во все эпохи наблюдения (таблица 1). Активность ТРКФ начинала снижаться в 1 и 2 группе по сравнению с исходным уровнем через 3 мес после окончания лечения. Если в 1 группе на следующем этапе наблюдения (6 мес. после лечения) активность ТРКФ вновь повышалась, то во 2 группе – продолжала последовательно снижаться. Через 3 и 6 мес. после лечения активность ТРКФ во 2 группе по сравнению с 1 группой была ниже, соответственно, на 17% ($p = 0,038$) и 28%

($p=0,032$). Через 3 мес. после окончания лечения частота выявления и превышений КЗК пародонтопатогенных бактерий в содержимом периимплантационного борозды у пациентов 1 и 2 групп резко снизилась (таблица 2-3).

Таблица 2

Частота выявления и превышений КЗК пародонтопатогенных бактерий в содержимом периимплантационного борозды в 1 группе до и после лечения

Число	Качественное выявление		Превышение КЗК	
	Исх.	Чз 3 мес	Исх.	Чз 3 мес
Этап наблюдения				
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	18 (90%)	6 (30%)	17 (85%)	4 (20%)
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	10 (50%)	1 (5%)	10 (50%)	1 (5%)
<i>Treponema denticola</i>	15 (75%)	4 (20%)	14 (70%)	3 (15%)
<i>Prevotella intermedia</i>	13 (65%)	3 (15%)	11 (55%)	2 (10%)
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	12 (60%)	2 (10%)	10 (50%)	2 (10%)
<i>Tannerella forsythensis</i>	20 (100%)	4 (20%)	17 (85%)	3 (15%)

Примечание: КЗК – клинически значимая концентрация

Таблица 3

Частота выявления и превышений КЗК пародонтопатогенных бактерий в содержимом периимплантационного борозды в 1 группе до и после лечения

Число	Качественное выявление		Превышение КЗК	
	Исх.	Чз 3 мес	Исх.	Чз 3 мес
Этап наблюдения				
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	17 (85%)	4 (20%)	16 (80%)	3 (15%)
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	11 (55%)	0	10 (50%)	0
<i>Treponema denticola</i>	14 (70%)	2 (10%)	13 (65%)	2 (10%)
<i>Prevotella intermedia</i>	12 (60%)	1 (5%)	10 (50%)	1 (5%)
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	11 (55%)	2 (10%)	10 (50%)	2 (10%)
<i>Tannerella forsythensis</i>	19 (95%)	3 (15%)	18 (90%)	2 (10%)

Примечание: КЗК – клинически значимая концентрация

Различий частоты выявления и превышений КЗК пародонтопатогенных бактерий в 1 и 2 групп через 3 мес. после окончания лечения не наблюдалось. Однако, градиент снижения относительного коэффициента содержания пародонтопатогенных бактерий в периимплантационных карманах был более выраженным во 2 группе, что привело к меньшей величине показателя во 2

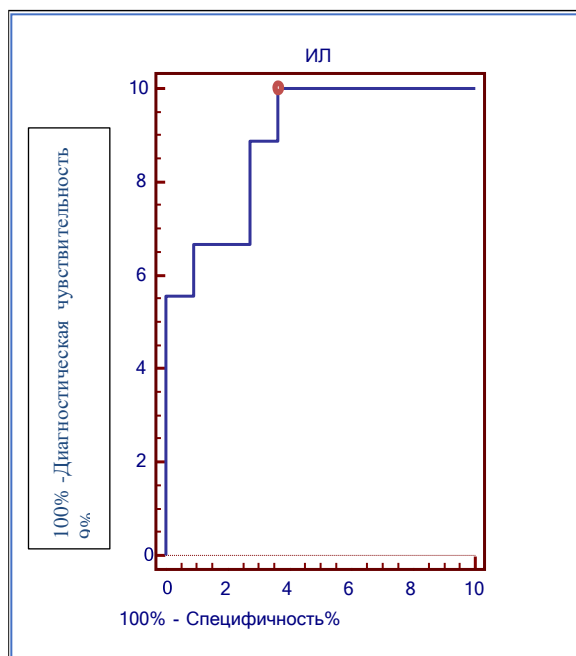
группе по сравнению с 1 группой через 21 день ($0,84 \pm 0,19$ против $1,34 \pm 0,30$, $p=0,047$), 3 мес. ($1,51 \pm 0,27$ против $2,11 \pm 0,21$, $p=0,039$) и 6 мес. ($2,08 \pm 0,21$ против $2,95 \pm 0,17$, $p=0,041$). В результате проведенного лечения у пациентов с периимплантитом было установлено, что при применении ФДТ наблюдались не только более результативные клинические эффекты лечения осложнения дентальной имплантации, но и более благоприятная динамика клинико-лабораторных и микробиологических показателей. В целом анализ полученных результатов показал, что влияние ФДТ связано не только с его способностью в большей степени угнетать патогенную микрофлору, но и вызывать стойкое снижение провоспалительных медиаторов, локальное угнетение костной резорбции в альвеолярных отростках челюстей. Нами было установлено, что консервативное лечение периимплантита в 1 группе было неэффективным у 9 (45%) человек из 20, а во 2 группе только у 1 (5%) пациента. При неэффективном лечении периимплантита имплант удаляли. О статистически значимом влиянии ФДТ на эффективность консервативного лечения периимплантита свидетельствовал высокий коэффициент контингенции, равный 0,318 и критерий Пирсона ($\chi^2=4,51$), соответствующая доверительная вероятность сопряжения ($p=0,033$). Следовательно, ФДТ осуществляла весомый и прямой вклад в успешность лечения периимплантита. Учет эффективности лечения периимплантита при оценке исходных изучаемых показателей позволил выявить, что при низкой эффективности лечения по сравнению с высокой эффективностью исходно концентрация интерлейкина-6 в периимплантационной борозде и катепсина К была выше, соответственно, на 17% ($p=0,006$) и 21,4% ($p=0,034$) (таблица 4). Остальные изучаемые показатели не отличались по величине в зависимости от эффективности лечения.

Таблица 4

Концентрация в периимплантационной борозде лабораторно-иммунологических показателей у пациентов в зависимости от эффективности лечения периимплантита

Показатель	Эффективность лечения периимплантита		p
	низкая	высокая	
ФНО- α , пг/мл	115,3 \pm 4,2	108,4 \pm 3,5	0,26
ИЛ-6, пг/мл	25,2 \pm 1,1	21,6 \pm 0,8	0,006
Катепсин К, пмоль/л	5,16 \pm 0,3	4,25 \pm 0,2	0,034
ТРФК, Ед/л	6,3 \pm 0,6	5,5 \pm 0,4	0,38
Активность щелочной фосфатазы, мкмоль/л	9,4 \pm 0,7	10,3 \pm 0,9	0,87

Учитывая выявленное обстоятельство, далее были разработаны прогностические модели, которые позволили оценить риск развития низкой эффективности консервативного стандартного лечения периимплантита после оценки исходной концентрации ИЛ-6 и катепсина К в жидкости периимплантационной борозды до лечения. В нашем исследовании с помощью ROC-анализа были установлены диагностически значимые уровни ИЛ-6 и катепсина К для прогноза эффективности лечения периимплантита. Для концентрации ИЛ-6 такой уровень соответствовал 21,7



борозды уровня 21,7 пг/мл сопровождалось усилением риска развития низкой эффективности лечения с диагностической чувствительностью 99,5% и диагностической специфичностью 63,6% (рисунок 4).

Рисунок 4. ROC-кривая соотношения диагностической чувствительности (%) и специфичности (%) при определении риска низкой эффективности лечения периимплантита по концентрации ИЛ-6 в жидкости периимплантационной борозды. Точкой указано соотношение чувствительности и специфичности при разделительном уровне.

Для концентрации катепсина К в жидкости периимплантационной борозды такой уровень соответствовал 4,5 пмоль/л. Его превышение сопровождалось усилением риска развития низкой эффективности лечения с диагностической чувствительностью 77,8% и диагностической специфичностью 90,9%. Площадь под ROC-кривой соответствовала $0,884 \pm 0,08$ ($z=4,773$, $p<0,0001$), что соответствовало хорошему качеству прогноза.

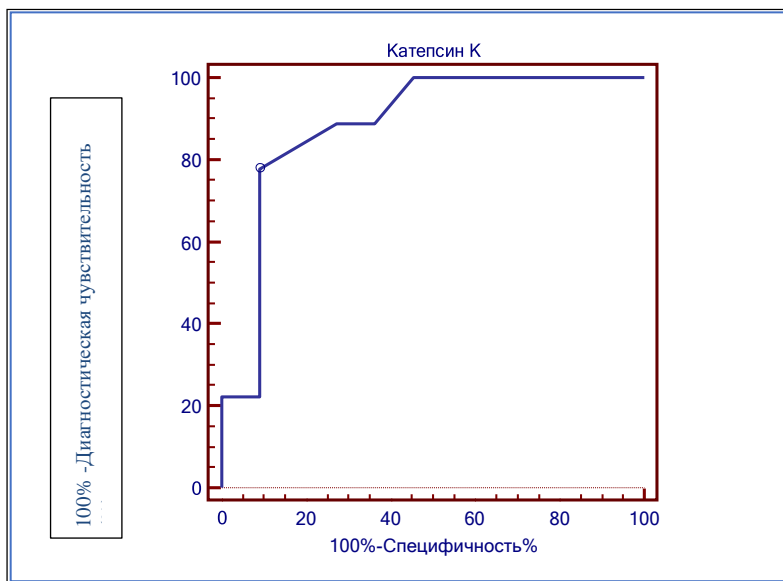


Рисунок 5. ROC-кривая соотношения диагностической чувствительности и специфичности при определении риска низкой эффективности лечения периимплантата по концентрации катепсина К в жидкости периимплантационной борозды. Точкой указано соотношение чувствительности и специфичности при разделительном уровне.

ВЫВОДЫ

1. Добавление фотодинамической терапии дополнительно к комплексу стандартных терапевтических мер эффективно влияет на успешность лечения периимплантитов: снижается частота удаления имплантатов после лечения с 45% до 5% ($p=0,033$), происходит снижение глубины периимплантационных карманов, кровоточивости десен, в ранний и отдаленный периоды после окончания лечения по сравнению с контрольной группой.

2. Микробная обсемененность пародонтогенными бактериями периимплантационных карманов после лечения периимплантитов с дополнительным применением фотодинамической терапии по сравнению с контрольной группой снижается с большей выраженностью. Величина относительного коэффициента содержания бактерий в содержимом периимплантационных карманов после лечения при использовании ФДТ ниже по сравнению со стандартной терапией: через 21 день $0,84\pm 0,19$ против $1,34\pm 0,30$ ($p=0,047$), через 3 мес. $1,51\pm 0,27$ против $2,11\pm 0,21$ ($p=0,039$) и 6 мес. $2,08\pm 0,21$ против $2,95\pm 0,17$ ($p=0,041$).

3. Введение фотодинамической терапии дополнительно к общей терапии периимплантита сопровождается более выраженным подавлением секреции провоспалительных медиаторов. Через 21 день после окончания терапии при использовании фотодинамической терапии по сравнению с группой сравнения концентрация ИЛ-6 в экссудате периимплантационных карманов ниже на 55,4% ($p=0,001$), через 3 мес. на 66% ($p<0,0001$) и 6 мес. на 60% ($p=0,002$). Различие концентрации ФНО- α в содержимом периимплантационной борозды между группами через 3 мес. после окончания лечения составляет 18,2% ($p<0,05$).

4. При наличии фотодинамической терапии в составе комплексного лечения периимплантита концентрация маркеров активности остеокластов катепсина К и тартрат-резистентной кислой фосфатазы в содержимом периимплантационной борозды прогрессивно снижается по сравнению с пациентами со стандартной терапией, что способствует подавлению

остеодеструктивных процессов в периимплантационной зоне. Диагностическая информативность измерения концентрации катепсина К в экссудате периимплантационной борозды для контроля костного ремоделирования выше по сравнению с оценкой динамики тартрат-резистентной кислой фосфатазы и костной щелочной фосфатазы.

5. Для повышения эффективности лечения периимплантита фотодинамическую терапию следует назначать, если исходно в содержимом периимплантационной борозды концентрация ИЛ-6 превышает уровень 21,7 пг/мл, а катепсина К уровень 4,5 пмоль/л. Дополнительное назначение ФДТ снижает риск развития неэффективности терапии и удаления имплантатов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для исходного контроля выраженности локальных воспалительно- деструктивных процессов в периимплантационной области рекомендуется в содержимом борозды до лечения определять концентрацию интерлейкина-6 и катепсина К.

2. При организации консервативного лечения периимплантита в комплекс мероприятий рекомендуется включать фотодинамическую терапию, если концентрация ИЛ-6 в содержимом периимплантационной борозды превышает уровень 21,7 пг/мл, а концентрация катепсина К превышает уровень 4,5 пмоль/л.

3. Для контроля успешности лечения периимплантита и мониторинга состояния пародонта в периимплантационной области рекомендуется в содержимом кармана определять концентрацию провоспалительного медиатора ИЛ-6 и маркеров активности остеокластов катепсина К и тартрат-резистентной кислой фосфатазы.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Алескеров Э.Ш.** Современное представление о профилактике и лечении переимплантита. /Александрова Ю.А., Потривайло А., Прикулс В.Ф., **Алескеров Э.Ш.** //Медицинский Алфавит. -2020. - № 12(426). – С. 8-11

2. **Алескеров Э.Ш.** Особенности иммунологических аспектов остеорезорбции при периимплантите, хроническом пародонтите и раке альвеолярного отростка и альвеолярной части челюстей /Зорина О.А.,

Амхадова М.А., Хамукова А.А., **Алескеров Э.Ш.**, Айрапетов Г.А., Демидова А.А. // Стоматология. 2020;99(4): 27-32 DOI 10.17116/stomat20209904127

3. **Алескеров Э.Ш.** Диагностические возможности лабораторной оценки активности катепсина К в десневой и периимплантационной жидкости в норме и при периимплантите/ Зорина О.А., Амхадова М.А., Борискина О.А., **Алескеров Э.Ш.**, Поляков В.М. // Стоматология. 2021;100(3):55-59 DOI 10.17116/stomat202110003155

Тезисы в сборниках и материалах научных конференций:

1. Алескеров Э.Ш. Профилактика и лечение периимплантита / **Алескеров Э.Ш.**, Амхадова И.С., Борискина О.А. // Материалы первой Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновационные исследования молодых специалистов в медицине» Тезисы докладов. - Москва 23 - 24 апреля 2020. – С. 68-69.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИЛ - интерлейкин

КЩФ - костная щелочная фосфатаза

ТРЛФ - тартрат-резистентная кислая фосфатаза
ФДТ - фотодинамическая терапия

ФНО- α - фактор некроза

опухоли- α ФНО- α - фактор

некроза опухоли- α

ROC-анализ - аппарат для анализа качества моделей

RANKL - мембранный белок, цитокин семейства факторов

некроза опухоли Ki-67 - маркер пролиферативной активности

VEGF - фактор роста эндотелия сосудов

EGF - (англ. Epidermal Growth Factor) эпидермальный фактор роста

Подписано в печать 07.12.2022 Заказ № 18055
Тираж 100 экземпляров; объем п.л.: 1.0
Отпечатано в типографии «Реглет»
101000, г. Москва, Чистопрудный бульвар, д. 18
(495) 971-22-77; www.reglet.ru