

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ
«МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ИМ. М.Ф. ВЛАДИМИРСКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ**

На правах рукописи

АЛЕСКЕРОВ ЭЛЬЧИН ШАХИН ОГЛЫ

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

3.1.7. Стоматология (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Малкан Абдрашидовна Амхадова

Содержание

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1 Периимплантит. Основные аспекты этиологии, патогенеза.....	10
1.2 Основные принципы лечения периимплантита.....	21
1.2.1 Консервативное лечение.....	22
1.2.2 Хирургическое лечение периимплантита.....	26
1.3 Фотодинамическая терапия.....	29
Заключение.....	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	32
2.1 Характеристика пациентов участвующих в исследовании.....	32
2.2 Характеристика обследованных пациентов.....	38
2.3 Клинические методы исследования.....	39
2.4 Рентгенологические методы исследования.....	42
2.5 Пробоподготовка и доаналитический этап исследования.....	42
2.6 Генетические исследования.....	47
2.7 Иммунологические исследование.....	49
2.8 Биохимические исследования.....	56
2.9 Статистический анализ результатов исследования.....	57
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	58
3.1 Характеристика обследованных лиц до лечения.....	58
3.2 Динамика клинических, лабораторно - иммунологических и микробиологических показателей у пациентов с периимплантитом после базового и оптимизированного путем фотодинамической терапии лечения	67
3.3 Разработка тактики подключения фотодинамической терапии в состав комплексного базового лечения периимплантита.....	81
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	94

Заключение.....	111
ВЫВОДЫ.....	112
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	113
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	114
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	115

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Сегодня происходит революция в дентальной внутрикостной имплантации, появляются новые материалы, способы обработки поверхности импланта [21], что в свою очередь способствуют профилактики воспалительных осложнений, возникших после дентальной имплантации, появление которых негативно влияет на сохранность самих имплантатов.

Многие авторы признают исходы дентальной имплантации при мукозите и периимплантите в 4% до 12% и более неудачными [8,91,114]. По результатам публикаций в российских журналах частота дентального периимплантита колеблется от 9 до 17%, что увеличивает вероятность отторжения имплантата [28]. По данным зарубежных авторов, частота периимплантитов составляет от 5 до 35% [86,95].

[32,33] описали успешное применение метода фотодинамической терапии (ФДТ) в различных областях медицины. Для изучения эффективности использования ФДТ в составе стандартной консервативной терапии периимплантита недостаточно опираться только на клинические показатели, важно определить, насколько изменяются патогенетические звенья заболевания. [7,95] объясняют появления условий для формирования патогенетического фона нарушениями биоценоза десны и локальной иммунной защиты для развития воспалительно-деструктивных процессов в периимплантационной зоне.

Показатели микробиоценоза периимплантационной зоны, локального иммунитета, маркеры активности остеокластической резорбции костной ткани альвеолярных отростков челюстей могут стать объективными критериями исходов дентальной внутрикостной имплантации.

Таким образом актуальность изучения эффективности фотодинамической терапии при периимплантитах несомненна.

Степень разработанности темы исследования

В основу выполнения данного исследования положена научная рабочая гипотеза о том, что фотохимическая реакция приводит к гибели

бактериальной клетки в области мягких тканях, окружающих имплант, за счет образования синглетного кислорода и высвобождением свободных радикалов. приводит к купированию воспалительных явлений в мягких тканях и, следовательно, к купированию заболевания.

Метод фотодинамического лечения в инфекционном очаге отмечен в научной литературе. Данные подтверждают успешность и эффективность в случае трофических язв [19], синуситов [9], пародонтологии, эндодонтии и кариесологии [20, 30]. Немногие публикации отражают применение этого метода при периимплантатах и четко разработанного протокола не представлено [53,56,86].

Таким образом необходимость обобщения клинического, лабораторно-иммунологического исследования для уточнения эффективности фотодинамической терапии при периимплантатах нами представляется своевременной.

Цель исследования

Повышение эффективности комбинированного лечения дентального периимплантата 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-а (ФНО-а), 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 ФДТ к стандартной терапии периимплантитов после оценки активности воспалительно-деструктивных процессов в периимплантационной области по концентрации ИЛ-6,

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. При этом использованы клинические, биохимические – кинетический метод, иммунологические – иммуноферментный анализ, генетические – ПЦР в режиме реального времени, статистические методы исследования – описательная статистика, корреляционный анализ, метод анализа временных рядов, модуль ROC-анализа.

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

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 секции «Стоматология» Учёного совета ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского от 13.10.2021 г. с участием кафедр стоматологии, хирургической стоматологии и имплантологии, ортопедической и ортодонтической стоматологии.

Внедрение результатов в практику

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

Личный вклад автора выполнение работы

Дизайн научного исследования, анализ подборки литературных источников российской и зарубежной литературы по системам eLIBRARY. RU, Pub Med. Все главы диссертации, публикации, автореферат выполнены непосредственно автором. Подобраны адекватные методы исследования, в том числе статистические, которые позволили получить оригинальные, интересные данные, легшие в основу выводов и практических рекомендаций.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 4 научные работы, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации результатов диссертационных исследований; 2 в

индексируемых в системе Scopus.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 136 страницах машинописного текста, включает введение, главу обзор литературы, главу материалы и методы исследования, главу результаты собственных исследований, главу обсуждение результатов исследования и заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Работа иллюстрирована 29 таблицами и 38 рисунками. Список литературы содержит 183 библиографических источника, из них 39 отечественных и 144 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Периимплантит. Основные аспекты этиологии, патогенеза.

Совокупность достижений в области медицины и научно-технической сферы открыла новые возможности для стоматологии. В 1965 году начались исследования компании Branemark в области инновационного метода восстановления утраченных зубов – внутрикостной имплантации, что явилось революцией в традиционном стоматологическом ортопедическом лечении. Сегодня этот метод является неотъемлемой частью комплексного подхода при реабилитации пациентов с потерей зубов благодаря многочисленным преимуществам, включая комфорт, эстетику, отсутствие необходимости включения соседних зубов для устранения дефекта и, как следствие, значительные клинические эффекты [177].

Очевидные успехи, достигнутые при этом способе восстановления утраченных зубов и накопленный клинический опыт, к сожалению, по-прежнему не гарантирует отсутствие осложнений, которые к тому же не всегда удается купировать [29].

Внутрикостный имплантат считается вышедшим из строя, если он не нефункционален. Однако этот процесс не происходит мгновенно и, хотя, имплантат может выйти из строя по нескольким причинам (механические повреждения – перелом имплантата и/или абатмента, которые могут сделать имплантат непригодным для фиксации протеза), основные клинические проблемы связаны с неудачами, вызванными биологическими факторами, такими как торможение процесса остеоинтеграции (ранние неудачи) или потеря ранее достигнутой остеоинтеграции (поздние неудачи) [67].

В прошлом широко исследовались две основные причины биологического разрушения имплантата: функциональная перегрузка и инфекционный фактор. Считалось, что функциональная перегрузка может вызвать резорбцию кости вокруг имплантата, в настоящее время

большинство авторов считает, что роль перегрузки при отсутствии воспаления сильно переоценена [64, 74].

Наиболее часто встречающимися проблемами, которым подвержены дентальные имплантаты после установки, являются мукозит и периимплантит (рис. 1) [154].

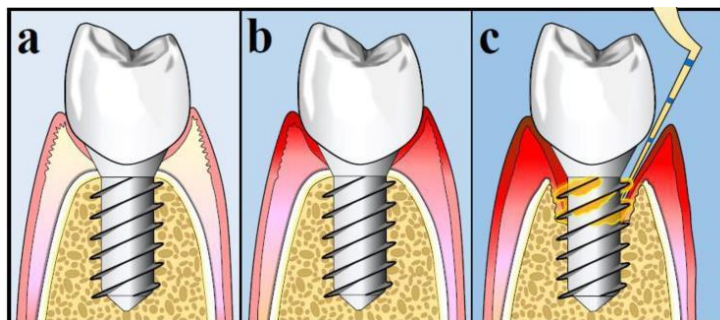


Рисунок 1. а – нормальное состояние имплантата и его ложа; б – мукозит; с – периимплантит.

В основе этих явлений лежит воспалительный процесс, развивающийся в окружающих имплантат тканях и приводящий к частичной или даже полной потере остеоинтеграции. По определению Европейской ассоциации стоматологических имплантологов, мукозит ограничивается поражением только окружающей слизистой оболочки, клинической характеристикой которого является кровотечение при осторожном зондировании и при котором также могут присутствовать гиперемия, отек и/или нагноение. [24,52] считают периимплантит прогрессирующей резорбцией костной ткани, вызванной и сопровождающейся воспалительным процессом мягких тканей в области имплантации. Правильный диагноз имеет решающее значение для разработки соответствующего плана лечения.

Периимплантит диагностируется на основании следующих критериев: наличие клинических признаков воспаления, рентгенологические признаки потери костной массы после первоначального заживления и увеличенная глубина зондирования по сравнению с глубиной зондирования после установки коронки. При отсутствии предыдущих рентгенограмм, такие

показатели как: рентгенологический уровень кости ≥ 3 мм в сочетании с кровоточивостью при зондировании и глубиной зондирования ≥ 6 мм – указывают на периимплантит [36,52,137,152].

По данным литературы, периимплантит выявляется у 20% пациентов с дентальными имплантатами, а частота его распространения увеличивается по мере удлинения срока использования имплантатов [135]. Таким образом, любые воспалительные изменения вокруг конструкции могут оказывать непосредственное влияние на качество остеоинтеграции, а значит на успешность и продолжительность ее использования. Следовательно, необходим эффективный метод лечения периимплантита, поскольку количество имплантатов постоянно увеличивается.

В настоящее время выделен целый ряд факторов риска развития периимплантных заболеваний: низкий уровень гигиены рта, пародонтит, курение, лучевая терапия и/или тяжелые соматические заболевания; конструкция имплантата и шероховатость поверхности трансмукозальной части, остатки фиксирующего цемента, угол выхода > 30 градусов, ширина ороговевшей десны и время функционирования имплантата, окклюзионная перегрузка, отказ имплантата, парафункциональные привычки пациентов и неправильное положение имплантата [4,99,119,141,163].

Среди других немаловажных факторов риска развития периимплантита играет роль тип соединения имплантат-абатмент: цементное или винтовое [4,146]. Потеря костной массы приблизительно на 1,5–2,0 мм может происходить при стыковых соединениях из-за микрозазора, который достаточно широк для проникновения бактерий и их колонизации.

На 11-м Съезде Пародонтологической Ассоциации по первичной профилактике периимплантных заболеваний, например, были сформулированы следующие позиции: если был выбран способ фиксации коронки на имплантат с использованием цемента – края коронки должны располагаться на краю слизистой оболочки, чтобы обеспечить тщательное удаление излишков цемента; установка имплантата на подслизистом уровне

(чтобы скрыть края коронки и добиться более высокого эстетического результата) является фактором высокого риска развития периимплантных заболеваний [96]. В тоже время в литературе встречаются мнения, что потеря маргинальной кости вокруг имплантатов должна рассматриваться как осложнение лечения, вызванное неправильным использованием имплантатов или установкой неадекватных клинической ситуации имплантатов, тогда как инфекция является вторичным явлением. Остеоинтеграция – это «сбалансированная реакция на инородное тело», которая, будучи нарушена осложняющим событием, вызывает потерю маргинальной кости, в то время как инфекционные события возникают позже [41,66].

Основные аспекты этиологии и патогенеза перимплантита

Принято считать, что в подавляющем большинстве воспалительных заболеваний полости рта и, в том числе, костного субстрата лежит целый комплекс реакций организма в ответ на развивающийся дисбаланс внутри микробиоты. К текущему моменту наиболее подробно этот аспект изучен и прослеживается при различных воспалительных поражениях пародонтального комплекса [17,38].

Известно, что пародонтит занимает одну из лидирующих позиций среди причин потери зубов, что в конечном итоге и приводит к необходимости ортопедического лечения, в том числе с использованием внутрикостных имплантатов [145]. И, несмотря на то что при имплантации не воссоздаётся анатомическая модель «зуб-связка-кость», долгое время мукозит и периимплантит считались проявлениями заболеваний пародонта, поражающих дентальные имплантаты [127].

Безусловно, существующее сходство между гингивитом и мукозитом, а также между пародонтитом и периимплантитом, является непосредственным доказательством, но это не означает, что эти заболевания являются идентичными. Понимание того, что микроорганизмы оказывают существенное влияние на развитие периимплантита и причинно-

следственная связь между биопленкой и развитием поражений вокруг имплантата сегодня не вызывает сомнений. Однако следует помнить, что и в основе пародонтита и перимплантита лежит большая совокупность факторов, общим из которых является микробный, что подтверждено экспериментальными и клиническими исследованиями [68,100,136,139].

В работе Кулакова А.А. с соавт. (2020) приводится вывод, что при перимплантите характер воспалительно-деструктивного процесса намного более «агрессивный» по сравнению с пародонтитом тяжелой степени, в том числе из-за иммунных реакций [22].

Таким образом, индивидуальная местная воспалительная реакция и дисбаланс взаимодействия «микробиота-хозяин» являются обязательными факторами инициации воспалительных заболеваний вокруг имплантата, но не решающими для характера течения. При этом установлено, что другие различные факторы риска – курение, наличие метаболических нарушений, генетических факторов риска, топография и поверхность имплантата, также оказывают влияние на развитие периимплантных поражений [106,120,166,179].

Интересно, что в работе Berglundh T. et al. (2011) авторы пришли к выводу, что пародонтит и периимплантит характеризуются критическими гистопатологическими различиями [51]. Кроме того, несколько исследований показали, что эти два заболевания могут значительно различаться также на микробиологическом уровне [117]. Связано это с вполне естественными причинами – дентальные имплантаты, изготовленные в основном из титана, состоят из внутрикостной части с шероховатой поверхностью, которая способствует остеоинтеграции, и части с гладкой поверхностью остающейся открытой для внутриротовой среды. Поскольку ожидается, что имплантаты компенсируют отсутствие естественных зубов и их физиологические функции, существует также тенденция воспринимать периимплантные инфекции как патологии, аналогичные гингивиту и пародонтиту. Тем не менее, фундаментальные гистологические и иммунофизиологические

различия с зубами делают дентальные имплантаты более восприимчивыми к эндогенным инфекциям полости рта [49]. Во-первых, отсутствие периодонтальной связки ограничивает кровоснабжение наднадкостничных сосудов, а значит, снижает количество питательных веществ и иммунных клеток, которые оказывают губительное действие на бактериальную инфекцию. Во-вторых, волокна супракрестальных соединительных тканей располагаются вокруг имплантатов по окружности, а не перпендикулярно, как при зубах. Такая анатомо-функциональная организация снижает физический барьер против бактериальной инвазии в подслизистую основу и помещает ткани вокруг имплантата в конформацию «открытой раны» [50].

В исследованиях было установлено, что бактериальная колонизация наблюдается уже через 30 минут после установки имплантата и следующие 2 недели прогрессирует в создании организованного сообщества биопленки в пространстве вокруг имплантата. Было показано, что в первые месяцы после установки имплантата биопленка вокруг имплантата демонстрирует лишь некоторые различия в таксономическом составе и меньшее разнообразие, чем таковая соседних зубов [128]. На этой стадии бактериальные сообщества, которые колонизируют нишу вокруг имплантата, могут достичь симбиотического равновесия с хозяином, не вызывая патологических изменений. Тем не менее, факторы, которые способствуют росту биопленок, также способствуют возникновению воспаления тканей и изменяют микроокружение периимплантной зоны. Изменения в микросреде, в свою очередь, вызывают дисбиотические сдвиги в микробиоте, которые усугубляют прогрессирование воспалительного процесса в тканях вокруг имплантата и его функциональность. В одной из работ было показано, что прекращение гигиены полости рта на период до 3-х недель увеличивает количество таких патогенов как *Tannerella*, *Prevotella*, *Fretibacterium* или *Treponema* spp., что в свою очередь коррелировало с региональным увеличением провоспалительных цитокинов [93,148].

В более ранней работе Charalampakis G. et al. (2012) сообщается, что при периимплантите очень часто встречаются *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, энтерококки и несколько грамотрицательных кишечных палочек, которые не относятся к типичным пародонтопатогенам [65]. Тем не менее, исследований, приводящих данные об обнаружении общих патогенов пародонта на участках перимплантита, существует достаточно. Однако стоит понимать, что они искажены концептуальными ограничениями: фактически, они продвигают парадигму, согласно которой среды обитания микроорганизмов пародонта и тканей вокруг имплантата схожи, что приводит к использованию молекулярных методов детекции микробиоты пародонта [140].

Необходимо также помнить, что пародонт – это целая система живых тканей, а значит, микробиота этого комплекса будет отличаться от такового в зоне соединения имплантат-абатмент-коронка со слизистой и костной тканью [129]. Методы культивирования позволили установить, что биопленка периимплантита отличается от пародонтальных: стафилококки, энтерококки, *P. aeruginosa*, кишечные бактерии и некоторые дрожжевые грибки встречаются так же часто, как и пародонтальные бактерии в местах имплантации [107].

При помощи секвенирования 16S-рДНК и пиросеквенирования было показано, что микробиом при пародонтите обладает большим видовым разнообразием по сравнению с таковым при интактном пародонте. Однако микроорганизмы связанные периимплантитом демонстрируют меньшее видовое разнообразие [161].

В ретроспективном исследовании Eick S. Et al. (2016) был проанализирован микробиологический состав примерно 500 образцов биопленки с имплантатов и прилегающего к ним пародонта через десять лет после загрузки имплантата с использованием ПЦР-амплификации и гибридизации [76]. В результате был измерен широкий диапазон конгруэнтности (6,2–78,4%) в образцах из периимплантных и

пародонтальных карманов. В образцах были тканей вокруг имплантатов были обнаружены более высокие уровни *T. forsythia*, *P. micra*, *F. nucleatum*, *Fusobacterium necrophorum* и *C. rectus* по сравнению с образцами из тканей пародонта. Более высокая распространенность *P. intermedia*, *T. denticola*, *C. rectus* и *Staphylococcus warneri* была выявлена в образцах биопленки из участков перимплантита по сравнению со здоровым пародонтом.

Благодаря различным микробиологическим исследованиям удалось установить, что в целом периимплантит представляет собой результат воздействия на ткани относительно простой комбинации микробиома, и это существенно отличает его от пародонтита [144].

Получение более детального представления о составе биопленки вокруг имплантата может инициировать разработку целевых подходов к лечению и, таким образом, улучшить прогноз лечения периимплантита.

Тем не менее, среди исследователей все еще существуют разногласия относительно того, действительно ли состав биопленки при периимплантите отличается от состава биопленок в пораженных пародонтитом участках или даже от микрофлоры вокруг здоровых зубных имплантатов [80,107,160].

В целом, можно сделать вывод, что микробиологический профиль периимплантита все же сложен и variabelен, с преобладанием грамотрицательных анаэробных бактерий, а также других условно-патогенных микроорганизмов. Ткани при перимплантите обсеменены агрессивными и устойчивыми к противомикробным препаратам микроорганизмов и представляют собой иную микробную экосистему по сравнению с таковой при пародонтите [125]. Поскольку подобный состав микрофлоры был обнаружен между здоровыми и больными участками имплантата, количественные, а не качественные характеристики микробиоты могут быть ключевым фактором для начала периимплантита.

Хотя воспалительная реакция организма, направленная на активацию иммунных функций и контроль роста микробов активно работает, этот

процесс также может приводить к гипервирулентной биопленке с множественной лекарственной устойчивостью. Такие биопленки сложно лечить из-за их сложного микробного состава и трехмерной структуры. Этот факт может объяснить отсутствие консенсуса в отношении эффективных стратегий лечения инфекций, связанных с дентальными имплантатами [46,92].

Биомаркеры при периимплантите

Как было указано выше, прогрессирование периимплантита происходит быстрее, чем пародонтит, поэтому возможность объективно оценить характер ситуации вокруг имплантата делает успех диагностики и лечения более предсказуемым. Биомаркеры обычно используются в медицине для объективного определения болезненного состояния или реакции на терапевтическое вмешательство.

В ответ на биопленку при заболеваниях пародонта происходит возникновение хронического воспалительного ответа. Это сопровождается изменениями в десневой жидкости. Благодаря многочисленным исследованиям уже удалось выявить целый перечень биомаркеров, содержащихся в ней. Кроме того, ряд исследователей говорит о потенциальном использовании этого биоматериала для обнаружения субклинических изменений тканевого метаболизма, воспалительных клеток и ремоделирования соединительной ткани [47,167].

В случае контаминации имплантата и окружающих его тканей происходит такой же ответ организма, что позволяет предположить использование такого подхода и при периимплантите. Сегодня известно, что цитокины и ферменты, расположенные в тканях десны, могут привести к деградации коллагена соединительной ткани и альвеолярной кости. Это и есть проявление местного ответа организма на биопленку [15].

Цитокины

В исследовании Recker E.N. et al. (2015) были выявлены значительные положительные корреляции между концентрациями цитокинов в жидкости из периимплантной зоны и их уровнями в десневой жидкости вокруг естественных зубов [134]. В другом исследовании сравнивали уровни цитокинов и бактерий вокруг имплантатов и зубов у одного и того же человека [88]. Были обнаружены некоторые различия в уровнях IL-1 β и растворимого активатора рецептора, ядерного фактора, лиганда каппа-B (sRANKL), а также различия видов бактерий между периимплантными и пародонтальными участками у одних и тех же людей.

Такие цитокины, такие как фактор некроза опухоли альфа (TNF α), интерлейкин-1-бета (IL-1 β) и интерлейкин-6 (IL-6), высвобождаются из клеток эпителия десен, дендритных клеток, фибробластов соединительной ткани, макрофагов и других нейтрофилов в ответ на бактериальную инвазию. Кроме того, ряд ферментов, таких как матриксные металлопротеиназы, также продуцируются нейтрофилами, фибробластами и остеокластами, что приводит к деградации коллагена соединительной ткани альвеолярной кости [47].

TNF α вызывает апоптоз фибробластов и снижение способности к регенерации тканей вокруг имплантатов. Статистические различия были выявлены при сравнении уровней IL-1 β и TNF α между здоровыми и пораженными участками вокруг имплантата [79].

В нескольких работах было доказано значительное повышение уровня TNF- α у пациентов с «неудачными» имплантатами по сравнению с пациентами со «здоровыми» имплантатами [68,72,83,138].

В литературе встречаются сведения о том, что провоспалительные цитокины IL-6 и IL-17 в десневой жидкости при периимплантите имеют более высокие значения по сравнению с жидкостью вокруг «здоровых» имплантатов [175,180]. Возможно что IL-6 опосредует врожденный и приобретенный иммунный ответ, в которых он индуцирует дифференцировку активированных В-клеток в клетки, продуцирующие

антитела, а также наивные CD4 + Т-клетки [87]. Уровни IL-6 в вышедших из строя имплантатах выше, чем в здоровых [45]. Хотя ранее в работе Severino V. O. et al. в 2011 году не было обнаружено существенной разницы при сравнении уровней IL-6 между здоровыми и периимплантитными состояниями [155].

Маркеры потери костной массы

Поскольку периимплантит характеризуется поражением костного субстрата логично предположить, что ключевые факторы костного метаболизма RANKL и OPG участвуют в деструкции альвеолярной кости и могут выступать в качестве маркеров процесса. Однако большинство исследований показывает отсутствие каких-либо существенных различий в уровнях маркеров метаболизма костной ткани между здоровыми участками и участками периимплантита [73]. Другое недавнее исследование и вовсе не обнаружило корреляции между показателями остеокальцина, остеопонтинина и остеоонектина в десневой жидкости при мукозите и периимплантите по сравнению со здоровыми пациентами [58].

Ферменты

Интересным с точки зрения информативности может быть Катепсин К (CatK) и тартрат-резистентная кислая фосфатаза (TRAP), которые участвуют в дифференцировке остеокластов.

Катепсин К избирательно экспрессируется в активных резорбирующихся остеокластах и представляет собой цистеиновую протеазу. Его основная функция – гидролиз белков внеклеточного матрикса кости. Было показано, что CatK повышен в десневой жидкости при пародонтите по сравнению со здоровыми участками [44]. Это предполагает его участие и в патогенезе периимплантита. Однако сведения о его информативности противоречивы. Так, некоторые исследования показали положительную корреляцию между клиническими параметрами периимплантита и уровнями

CatK, в то время как другие пришли к выводу, что CatK не показывал различий между группами здоровых и больных имплантатов [90].

Тартрат-резистентная кислая фосфатаза (TRAP) представляет собой металлофермент, содержащий биядерный железный (Fe^{3+}/Fe^{2+}) центр, который способствует гидролизу сложных эфиров фосфорной кислоты и образованию активных форм кислорода. TRAP существует в двух изоформах: 5a изоформа – мономер, в то время как 5b изоформа – димер. Известно, что остеокласты экспрессируют высокие уровни TRAP5b. Функция TRAP5b в кости широко изучалась в отношении ее ремоделирования. [104] доложил об активности TRAP опосредовать миграцию остеокластов.

В обзоре Veronesi F. et al (2017), направленном на выявление генов, экспрессия которых изменяется при остеоллизе (асептическое расшатывание из-за остеолиза является основной причиной отказа суставного протеза) авторы делают вывод, в том числе, об активации генов кодирующих IL6, TNF α , IL1 β и NF κ B для воспаления и NFATC1, катепсин K и TRAP для остеокластогенеза [172].

На сегодняшний день было выявлено более 90 различных молекулярных компонентов десневой жидкости для потенциальной диагностики заболеваний пародонта, в то время как, для жидкости вокруг имплантатов было проанализировано значительно меньше компонентов.

1.2 Основные принципы лечения периимплантита.

В связи с тем, что при ранних исследованиях была установлена схожесть в характере заболеваний тканей вокруг имплантата с заболеваниями пародонта (мукозит может перейти в периимплантит, аналогично прогрессированию гингивита в пародонтит), врачи-стоматологи пытались лечить периимплантные поражения, используя свой опыт и знания о заболеваниях пародонта [2,43].

Однако для успешного лечения сначала необходимо прояснить взаимосвязь между дентальным имплантатом и окружающими мягкими и твердыми тканями на клиническом уровне, а затем и на молекулярно-клеточном. При определении воспаления вокруг имплантата также важно различать потерю костной массы из-за инфекции и потерю, наблюдаемую во время ремоделирования [3,118].

К настоящему моменту существует несколько протоколов лечения периимплантита, включающих: механическую санацию, использование антисептиков, местных и/или системных антибиотиков, хирургический доступ, регенеративное и/или резективное хирургическое вмешательство. Тем не менее, нет четких критериев для обязательного хирургического вмешательства. Недавний метаанализ подтвердил, что можно добиться значительного снижения рентгенологического уровня маргинальной кости вокруг имплантата, используя любой из подходов к лечению [132].

Таким образом, без комплексного, многоступенчатого подхода к лечению убыли костной ткани в области имплантата справиться врачу будет затруднительно.

1.2.1 Консервативное лечение

Нехирургические методы лечения периимплантных заболеваний включают в себя механическую обработку, лазеры, местное использование антисептиков, применение в различных формах антибиотиков.

Механические способы обработки периимплантной зоны

Как и в случае с заболеваниями пародонта, механическое удаление биопленки оказалось наиболее эффективным методом лечения периимплантита. Поэтому используются ручные инструменты, такие как скелеры или кюретки, ультразвуковые насадки или аэроабразивные устройства, а также лазеры [158,164,165]. Однако существует ряд

сложностей, в частности, адекватный доступ для санации подслизистых областей и узких инфра-костных дефектов затруднен и не может быть выполнен в удовлетворительном объеме [111,143,164].

В литературе приводится оценка различных типов кюрет. По мнению нескольких авторов, кюреты из нержавеющей стали противопоказаны для поверхностей имплантатов из-за того, что твердость стали выше, чем у титана, что потенциально может привести к значительно большему повреждению поверхности имплантата [82,149].

Титановые кюретки имеют такую же твердость, что и поверхность имплантата, тогда как кюреты из углеродного волокна и тефлона более мягкие; следовательно, эти кюреты могут использоваться для обработки поверхности имплантата без риска ее повреждения [54]. Однако и тут существует недостаток – такие инструменты из углеродного волокна и тефлона легко ломаются.

В тоже время, анализ применения ручных инструментов для механической обработки при периимплантите позволяет сделать неоднозначный вывод о том, что любые кюреты так или иначе повреждают поверхность имплантата [158].

Как и в случае с терапией пародонтита ультразвуковые устройства также широко используются для очистки поверхности имплантата, и они так же эффективны, как и ручные инструменты при удалении бактериальной биопленки [149]. Несмотря на то, что возможно использование обычных ультразвуковых насадок, были предложены специальные, изготовленные из материалов, совместимых с имплантатами, которые используются для обработки поверхности имплантата, наиболее известными из которых являются ультразвуковые насадки из углеродного волокна, силикона или пластика. Кроме того, существует еще вариант вращающихся титановых щеток [158].

К видам механических инструментов, которые возможно использовать для гигиенической обработки поверхности имплантата также относят

аэроабразивные устройства. Однако эти устройства должны использоваться с осторожностью, чтобы не повредить мягкие ткани и не вызвать эмфизему тканей при поддесневом применении. Как и в случае с удалением биопленки из пародонтального кармана, в случае с периимплантитом малоабразивный порошок глицина является наиболее эффективным для обработки поддесневой зоны [151]. Вдобавок, за счет мелкой дисперсности порошок глицина меньше повреждает поверхность имплантата по сравнению с ультразвуковыми устройствами или ручными инструментами [27,101].

Несмотря на разнообразие инструментов для удаления одного из главенствующих факторов развития периимплантита – биопленки, этого может быть недостаточно для успешного купирования воспалительного процесса в тканях [153].

Лазеры при лечении периимплантита

Поскольку лазеры активно используются в пародонтологии, их применение оказалось актуальным и в имплантологии. Известно большое количество типов лазеров, среди которых: иттрий-алюминиевый гранат, легированный эрбием (Er: YAG); диоксид углерода (CO₂); диод из арсенида галлия и алюминия (GaAlAs); иттрий-алюминиевый гранат, легированный неодимом (Nd: YAG); иттрий-скандий-галлиевый гранат, легированный эрбием и хромом (Er, Cr: YSGG). Однако существуют нюансы, например, Er: YAG продемонстрировал наибольшую эффективность в бактериальной дезактивации в широком диапазоне настроек мощности, в то время как диодные лазеры на CO₂ и GaAlAs продемонстрировали далеко не лучший результат. Способность Nd: YAG-лазера обеззараживать поверхность имплантата все еще обсуждается в литературе. В целом, анализируя источники, можно сказать, что использование одних только лазеров показало вполне сопоставимые с воздушно-абразивными устройствами результаты [98].

В совокупности, комбинация механической и лазерной обработки зоны периимплантита продемонстрировала статистически значимо более высокую

эффективность лечения по сравнению с одним только механическим лечением [115].

Медикаментозная терапия

Схожесть воспалительных заболеваний пародонта с периимплантитом, безусловно, оказала влияние на тактику лечения последнего. Вполне разумно, что механическое удаление биопленки также может сочетаться с противомикробными средствами, такими как антисептики и антибиотики [18,174].

В идеале этапы терапии должны быть направлены на эффективную очистку имплантата, поддержание целостности его поверхности и недопущение создания благоприятной среды для бактерий. В ранних работах приводятся данные о том, что при мукозите полоскания антисептическими препаратами в качестве дополнения к нехирургической механической обработке могут усиливать успех лечения. Однако раствор хлоргексидина в различных концентрациях, известный как наиболее эффективный антисептик при лечении воспалительных заболеваний пародонта, не показал каких-либо значимых положительных результатов в качестве дополнения к механическому лечению периимплантита [59, 123].

Наряду с этим, в литературе приводятся данные о том, что использование антибиотиков как системно, так и местные снижало кровоточивость и глубину зондирования при безоперационном лечении периимплантита и, в целом, оказывало положительное влияние на успех терапии модифицированных поверхностей имплантатов, хотя и не повлияло на немодифицированные поверхности [142].

Тем не менее, встречаются и другие противоречивые данные, о введении в протокол лечения периимплантита системных антибиотиков. Так, комбинация амоксициллина и метронидазола в качестве дополнения к нехирургической санации для лечения периимплантита не продемонстрировала каких-либо дополнительных преимуществ в микробиологических и клинических результатах [157].

В другом систематическом обзоре был сделан вывод, что использование антибиотиков при лечении периимплантита не дает долгосрочного стабильного результата. Напротив, авторы приводят данные, что использование системных антибиотиков может вызвать суперинфекцию участка условно-патогенными микроорганизмами путем создания дисбиотической среды с подавленным локальным врожденным иммунным ответом. Кроме того, повышение устойчивости к антибиотикам делает эту локацию еще более восприимчивым к периимплантиту в будущем [170].

Сразу несколько исследований показали положительные результаты от дополнительного применения местных антибиотиков. Недавнее рандомизированное клиническое исследование показало улучшение клинического исхода и поддержание уровня костной ткани при периимплантите по сравнению с группой, получавшей плацебо, путем использования местной системы доставки на основе миноциклина в сочетании с хирургическим лечением [60,153].

Протокол консервативного лечения, включающего ирригацию хлоргексидином и местную доставку миноциклина гидрохлорида, также продемонстрировало многообещающие результаты при лечении поврежденных тканей вокруг имплантатов [94]. Тем не менее, в целом, использование системных, а также местных антибиотиков для лечения периимплантита недостаточно подтверждено литературой, и необходимы более рандомизированные контролируемые испытания, чтобы подтвердить их дополнительное применение [103].

1.2.2 Хирургическое лечение периимплантита

Хирургическое лечение периимплантита обязательно показано в случаях явной потери костной массы и образования карманов более 5 мм, а также когда консервативное лечение не принесло успеха и заболевание продолжает прогрессировать или же приводит к возникновению рецидива в ближайшие после лечения сроки. В литературе встречаются описания

различных методик хирургического лечения периимплантита, включая применение направленной регенерации, использование костных заменителей, методы детоксикации поверхностей имплантатов, использование противомикробных препаратов и тд.

В отчетной работе Khoury F. et al. (2019) авторы заключают: «хирургическое нерегенеративное лечение позволяет значительно уменьшить воспаление и глубину зондирования, и может привести к улучшению клинических и рентгенографических параметров на срок до 3-х лет после операции по сравнению с одной только механической обработкой раны». Анализ нескольких исследований показал, что в большинстве случаев, хирургическое лечение периимплантита привело к улучшению клинических и рентгенологических результатов лечения по сравнению с исходным уровнем с периодом наблюдения от 6 месяцев до 7-10 лет. Кроме того, не было обнаружено весомых доказательств, подтверждающих превосходство конкретного материала, продукта или мембраны с точки зрения долгосрочной клинической пользы. Таким образом, авторы отчета делают вывод, что наилучшим методом для увеличения ширины прикрепленной кератинизированной слизистой оболочки, снижения показателей воспаления, поддержания удовлетворительного уровня гигиены, а также для поддержания уровня маргинальной кости вокруг имплантата является использование апикального лоскута в сочетании со свободным десневым трансплантатом [102].

Резекционная хирургия

Целью резекционной хирургии является уменьшение глубины кармана с помощью остеопластики и/или остэктомии, исправление костного дефекта и улучшение адаптации лоскута. Помимо реконтурирования кости, может быть проведена имплантопластика (сглаживание) поверхности имплантата. Апикально смещенный лоскут в сочетании с остеопластикой и имплантопластикой оказался эффективным и надежным в лечении

периимплантита. Однако вероятность рецессии десны делает этот способ невозможным к применению в эстетически значимых зонах [77].

Имплантопластика

Имплантопластика – сглаживание и полировка открытой поверхности имплантата при хирургическом лечении. Не трудно заметить сходство со «*scaling and root planning*» в пародонтологии, особенно с учетом конечной цели процедуры – обеззараживание инфицированной поверхности имплантата и получение гладкой поверхности, что снижает прилипание зубного налета. Для сглаживания поверхности имплантата используют высокоскоростную алмазную фрезу, а затем с помощью арканзасской фрезы проводят ее полировку. Однако только лишь имплантопластика не позволяет добиться хорошего результата, поэтому как правило, эта процедура сопряжена с остео- и гингивопластикой. В результате происходит удаление этиологических факторов, воспалительного компонента и реконструкция ложа имплантата.

Однако и тут существует ряд недостатков, не позволяющих использовать этот способ широко. Металлическая стружка от имплантатов может оказывать цитотоксические эффекты. В результате манипуляции может происходить ослабление комплекса имплантат-абатмент, особенно при диаметре имплантата менее 3,75 мм. Исследование показало, что имплантопластика значительно снижает прочность на изгиб узких имплантатов, но не влияет на широкие. Таким образом, имплантопластика должна выполняться с осторожностью на узких и одиночных имплантатах, подвергающихся большей окклюзионной нагрузке [62,133,173]

Регенеративная хирургия

И в этом случае есть аналогия с пародонтологией, что неудивительно, ведь цель состоит в попытке восстановить утраченную кость вокруг имплантата. При этом спектр используемых материалов почти полностью аналогичен используемым в пародонтальной хирургии и представляет собой

костные трансплантаты с мембранами или без них, или только мембраны, факторы роста, морфогенные белки костей и тд. [121].

Интересно, что ряд исследований не продемонстрировал клинических преимуществ использования мембраны, несмотря на сохранение пространства под ней для регенерации кости. Кроме того, регенеративный подход к лечению дефекта вокруг имплантата остается непредсказуемым. Частичная регенерация возможна в дефектах имплантата с использованием различных трансплантатов с резорбируемыми мембранами после направленной регенерации кости. Однако недостатком нерассасывающихся мембран является то, что их необходимо удалить с помощью другой операции [70,154,156].

Тканевая инженерия – факторы роста, стволовые клетки, также остается предметом перспективных методик лечения проблем полости рта, в том числе периимплантита, однако пока не дают возможности к стабильному и широкому применению из-за небольшого количества исследований [112,168]. Несмотря на открытый доступ к пораженным тканям и большой спектр инструментов и материалов для хирургического лечения периимплантита, в некоторых случаях не удается добиться успеха и рекомендуется удаление имплантата и следует провести вторую имплантацию с имплантатом большего диаметра.

1.3 Фотодинамическая терапия

В последние годы все более активно в стоматологии стала применяться фотодинамическая терапия (ФДТ) – это терапевтический метод, который использует фотосенсибилизатор и источник энергии низкого уровня для воздействия на патогенные бактерии. Активация фотосенсибилизатора соответствующей длиной волны приводит к летальным изменениям в целевых бактериях за счет образования синглетного кислорода. Кроме того, такие преимущества ФДТ, как: высокая специфичность, биосовместимость со здоровыми клетками человека, низкий риск химических и/или термических

побочных эффектов и низкая вероятность микробной устойчивости – сделали этот способ лечения крайне привлекательным для врачей-стоматологов, которые впервые его применили в своей сфере в 1993 году [26,109].

К сегодняшнему моменту ФДТ нашло широкое применение в первую очередь в онкологии, где используется для диагностики и лечения различных злокачественных поражений кожи, опухолей челюстно-лицевой области, и в том числе слизистой оболочки рта. Кроме того, существует целый ряд работ, посвященных применению этого метода при лечении заболеваний пародонта [34,162].

В ранних работах указывается, что ФДТ приводит только к уменьшению тяжести воспаления, и нет достаточных доказательств в отношении влияния ФДТ на пародонтит. В работе Gursoy H, et al. (2013) указывается, что ФДТ может быть подходящим способом лечения и, хотя она не может быть альтернативой противомикробным средствам, она может облегчить лечение инфекций полости рта [89].

Тогда как, в более поздней обзорной работе по использованию ФДТ в пародонтологии авторы утверждают, что этот метод крайне эффективный, а за счет очевидных преимуществ позволяет добиться более значимых клинических, микробиологических, иммунологических результатов лечения в совокупности со стандартным протоколом лечения пациентов с пародонтитом [97].

Однако не все так однозначно в отношении периимплантита, несмотря на схожесть патогенеза с пародонтитом. Сегодня в литературе приводятся данные о почти аналогичном по силе эффекте фотодинамической терапии в комплексе с механической обработкой пораженного периимплантитом участка в сравнении с местными системами доставки антибиотиков [55]. Авторы не спешат делать обнадеживающие выводы и говорят о необходимости дальнейших клинических исследований эффективности этого метода лечения [61].

В недавней работе Самусенкова В.О. с соавт. (2019), на основании анализа использования метода на этапах до и после имплантации для снижения риска развития периимплантита показало высокую эффективность по сравнению с о стандартным протоколом ведения пациентов на этих этапах [31].

В целом следует отметить, что интерес к этому способу лечения в стоматологии растет, хоть и медленно. В основном это касается пародонтологии, тогда как имплантология только делает шаги в этом направлении.

Заключение

В основе лечения периимплантита в первую очередь лежит задача остановить прогрессирование болезни с помощью противовоспалительной терапии, чтобы предотвратить прогрессирующую потерю опорной кости. После этого можно приступать к восстановлению ткани вокруг имплантата для сохранения его функциональности [131].

Учитывая отсутствие предсказуемых и эффективных способов лечения периимплантита, поиск новых научно обоснованных алгоритмов продолжается.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика пациентов участвующих в исследовании

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 были следующими:

- 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) – базовое лечение периимплантита, включающее проведение профессиональных гигиенических мероприятий, антисептическую обработку, применение антибактериальных средств;

-2 группа (n=20) – в состав комплексного лечения 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. (рис. 2), затем смывали и проводили световое воздействие 3 мин., длина волны 660 нм, плотность излучения 0,4 кВт с помощью фототерапевтического аппарата «Гармония» (рис. 3).



Рисунок 2. Фотосенсибилизатор «Гелеофор» 1% гель.



Рисунок 3. Фототерапевтический аппарат «Гармония».

Дизайн исследования отражен на схеме 1.

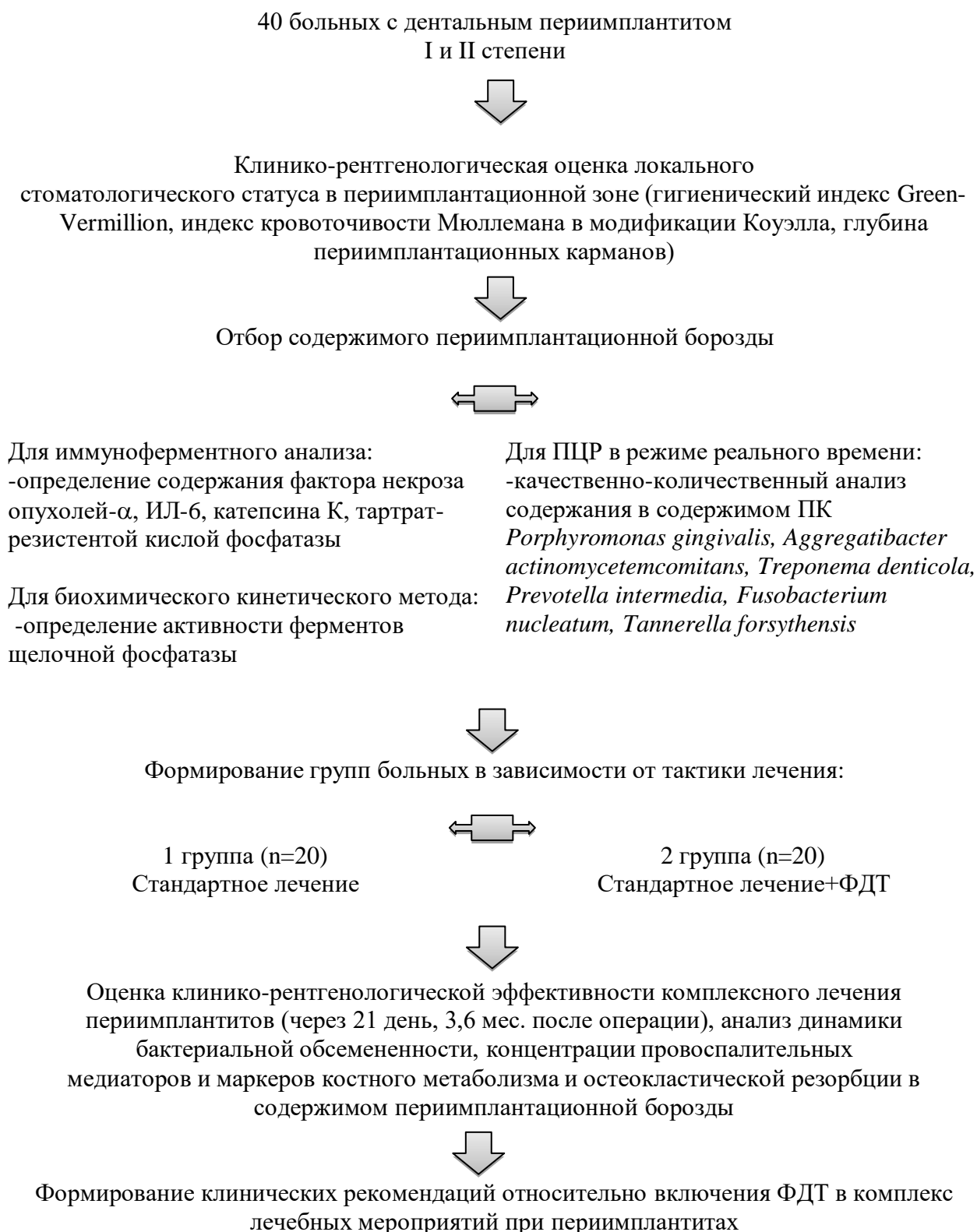


Схема 1. Дизайн исследования.

Характеристика проведенного объема исследований дана в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика исследований и их объем

№ п/п	Тип исследования	Объект обследования	Характер исследования	Количество
1	Клиническое стоматологическое	Полость рта, периимплантационная область	Определение величины гигиенического индекса Green-Vermillion, индекса кровоточивости Мюллемана в модификации Коуэлла, глубины периимплантационных карманов зондом до начала лечения и через 21 день, 3,6 месяцев после окончания лечения	160
2	Рентгенологическое исследование	Периимплантационная область	Ортопантомография, внутриворотовые снимки в периимплантационной зоне до начала лечения и через 3, 6 месяцев после окончания лечения	120
3	ПЦР в режиме реального времени	Содержимое периимплантационной борозды	Качественное и количественное определение соотношения облигатно-анаэробных бактерий <i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> , <i>Treponema denticola</i> , <i>Prevotella intermedia</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>Tannerella forsyth</i> до начала лечения и через 3 мес. после окончания исследования	80
4	Иммунологическое исследование	Содержимое периимплантационной борозды	Иммуноферментный метод определения концентрации ФНО- α , ИЛ-6, катепсина К, тартрат-резистентной кислой фосфатазы до начала лечения и через 21 день, 3, 6 месяцев после окончания лечения	160
5	Биохимическое исследование	Содержимое периимплантационной борозды	Кинетический метод определения активности ферментов щелочной фосфатазы до начала лечения и через 21 день, 3, 6 месяцев после окончания лечения	160

При оформлении результатов исследования пациентов врачом заполнялась индивидуальная регистрационная карта, представленная в таблице 2

Таблица 2

Индивидуальная регистрационная карта пациента

ФИО пациента						
Пол						
Возраст						
№ карты						
Использование ФДТ в лечении	Да/Нет (подчеркнуть)					
Диагноз: Периимплантит	<input type="checkbox"/>					
I степень тяжести	<input type="checkbox"/>					
II степень тяжести	<input type="checkbox"/>					
Этап наблюдения	До лечения	Чз 21 дн после оконч. лечения	Чз 3 мес после оконч. лечения	Чз 6 мес после оконч. лечения		
Гигиенический индекс Green-Vermillion						
Индекс кровоточивости Мюллемана						
Глубина периимплантационного кармана, мм						
ИЛ-6 в содержимом периимплантационной борозды, пг/мл						
ФНО- α в содержимом периимплантационной борозды, пг/мл						
Катепсин К в содержимом периимплантационной борозды, нг/мл						
Активность щелочной фосфатазы, Ед/л						
Активность тартрат-резистентной кислой фосфатазы, Ед/л						
Содержимое периимпл. борозды	Кач.		IgKOE		>КЗК	
Этап наблюдения	Исх.	Чз 3 мес	Исх.	Чз 3 мес	Исх.	Чз 3 мес
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Treponema denticola</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Prevotella intermedia</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Tannerella forsythia</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Далее первичные данные пациентов заносили в электронную таблицу в табличном процессоре Microsoft Excel с последующим экспортированием их в программу STATISTICA 12.0 (StatSoft, США) для реализации статистического анализа.

2.2. Характеристика обследованных пациентов

1 группа пациентов включала 14 (70%) женщин, мужчин – 6 (30%). Во 2 группе число женщин было 13 (65%), мужчин – 7 (35%). Различия между группами по гендерным признакам не было ($p=0,74$).

Различия по возрастному аспекту между группами не отмечено ($p=0,65$). Возраст пациентов 1 группы колебался от 31 до 62 лет, в среднем составив $45,8 \pm 2,24$ лет (медиана 46 лет). Во 2 группе возраст пациентов находился в диапазоне от 18 до 62 лет, в среднем $42,6 \pm 2,6$ лет (медиана 41 год) (рис. 4).

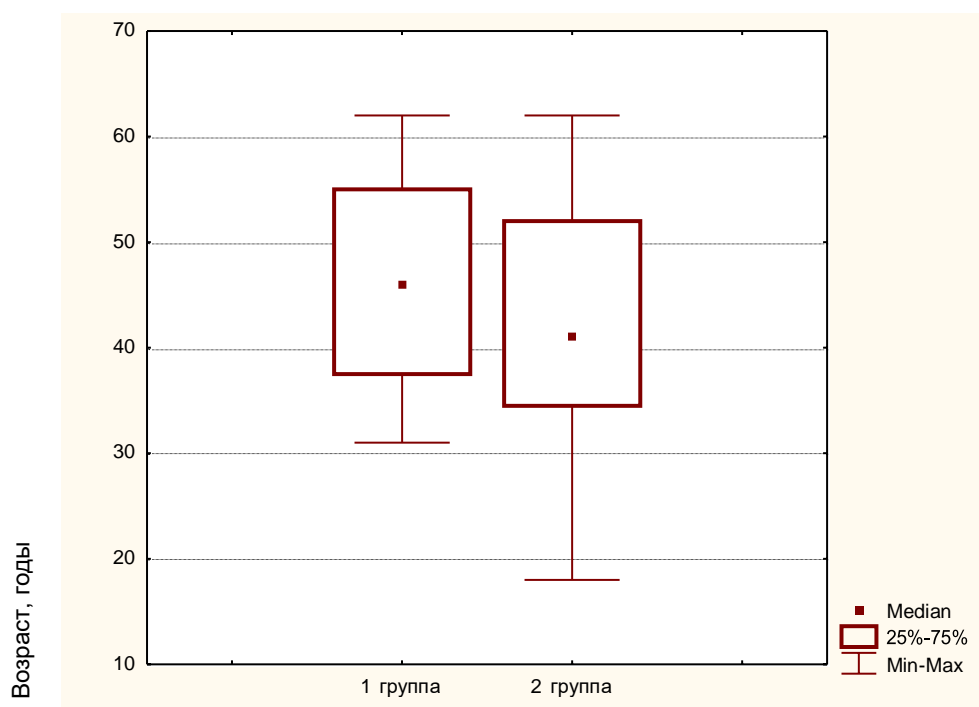


Рисунок 4. Медиана, межквартильный диапазон и размах возраста пациентов в 1 и 2 группах.

Пациентам обеих групп проводили имплантацию на обеих челюстях. В 1 группе у 6 (30%) и 14 (70%) человек на верхней и нижней челюсти соответственно, во 2 группе у 8 (40%) и 12 (60%) пациентов на верхней и нижней челюсти соответственно. Различия по локализации оперативного вмешательства между группами отсутствовали ($p=0,51$). Применяли две системы дентальных имплантатов Astra Tech и Thommen Medical. 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.

2.3. Клинические методы исследования

При клиническом обследовании опрос жалоб, сбор анамнестических особенностей и стоматологический осмотр полости рта проводили по базовому протоколу, рекомендованному ВОЗ, для стоматологического обследования. Основной причиной для имплантации выступало удаление зуба из-за различных объективных причин разрушения и невозможности его сохранения при терапевтическом или ортопедическом лечении.

При стоматологическом осмотре фиксировали состояние кариесогенного и пародонтологического статуса: наличие запломбированных и/или пораженных кариесом зубов, ортопедических конструкций, а также наличие зубов антагонистов в проекции отсутствующего зуба. Помимо базовых манипуляций при осмотре определяли гигиенический индекс Green-Vermillion, индекс кровоточивости Мюллемана в модификации Коуэлла.

Упрощенный индекс гигиены Грина—Вермиллиона (Oral Hygiene Index-Simplified, Green-Vermillion, 1964) определяли, оценивая площадь вестибулярной поверхности зубов 16, 26, 11, 31 и язычной поверхности 36 и 46 зуба, покрытой налетом и/или зубным камнем.

Значения, полученные для каждого компонента индекса, складывали и делили на количество обследованных поверхностей, а затем суммировали оба значения.

Оценочные критерии для суммарного индексы были следующими:

- | | |
|-----------|--|
| 0,0 – 1,2 | – хорошая гигиена полости рта |
| 1,3 – 3,0 | – удовлетворительная гигиена полости рта |
| 3,1 – 6,0 | – плохая гигиена полости рта. |

В большинстве случаев кровоточивость десен возникала в пределах 30 сек после зондовой пробы.

Индекс кровоточивости Мюллемана (Mühlemann H.R., 1971) в модификации Коуэлл (Cowell I., 1975) использовали для оценки кровоточивости.

При этом состояние десен изучали в области «зубов Рамфьорда» с щечной и язычной поверхностей с помощью пуговчатого зонда. Кончик зонда без давления прижимали к стенке бороздки и медленно проводили по медиальной и дистальной стороне зубов.

Интенсивность кровоточивости оценивали по следующей шкале:

- 0 – при зондировании кровоточивость отсутствует;
- 1 – кровоточивость появляется не раньше, чем через 30 секунд;
- 2 – кровоточивость выявляется или сразу после зондовой пробы, или в пределах 30 секунд;
- 3 – кровоточивость возникает при приёме пищи, чистке зубов или под действием воздушной струи пистолета.

Значение индекса рассчитывается как частное от деления суммы показателей на количество обследованных зубов.

Глубину периимплантационных карманов исследовали при помощи градуированного пародонтального зонда и автоматизированной компьютерной диагностической системы Флорида Проуб (Florida Probe) (США) (рис. 5).

При планировании оперативного лечения у имплантолога в отделении экспериментальной и клинической имплантологии пациенты проходили предварительную терапевтическую и ортопедическую подготовку, в связи с чем состояние пародонта, твердых тканей зубов и уровень гигиены было удовлетворительным, воспалительные изменения пародонта отсутствовали.

После диагностики периимплантита как осложнения дентальной имплантации стоматологический осмотр с индексной оценкой проводили через 21 день, 3 и 6 месяцев после окончания лечения.



Рисунок 5. Клиническое исследование периимплантационной зоны

2.4. Рентгенологические методы исследования

Всем пациентам клинической группы в рентгенологическом отделении ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского для оценки костной ткани проводили ортопантомографию с помощью аппарата Orthophos XG 5 («Sirona», Германия) с мощностью источника излучения 60-90 кВ; 3-16 мА и размером фокального пятна в соответствии с ИЕС 60336 – 0,5 мм.

При рентгенологическом исследовании обращали внимание на костное ремоделирование в проекции удаленного зуба, состояние соседних зубов, наличие кариозных или деструктивных процессов.

Для повышения информативности исследования состояния костной ткани и объемной характеристики структур в зоне имплантации, проводили компьютерную томографию на томографе Planmeca ProMax 3D (Финляндия). Повторное рентгенологическое исследование после проведения операции внутрикостной имплантации проводили до лечения периимплантита с целью уточнения глубины периимплантационного кармана и остеодеструкции, а также на 21 день после операции, через 3 и 6 месяцев после окончания лечения.

2.5. Пробоподготовка и доаналитический этап исследования

Забор содержимого периимплантационной борозды для проведения иммуноферментного анализа и биохимических исследований

Бумажный эндодонтический штифт размером №25 с помощью пинцета помещали в периимплантационную борозду на 10 секунд для сорбирования экссудата (рис. 6). При этом штифт стремились расположить поглубже, достигая дна кармана и глубоких отсеков. Объем экссудата определяли по разнице веса бумажного штифта до и после сорбции экссудата.



Рисунок 6. Забор содержимого периимплантационной борозды для проведения иммуноферментного анализа и биохимических исследований

Далее бумажный штифт помещали в пробирку, куда предварительно был налит фосфатно-солевой буфер в объеме 300 мкл (0,05% полисорбат 20, Tween 20, Sigma-Aldrich, США). Штифт инкубировали с помешиванием на орбитальном шейкере со скоростью 240 об/мин в течение 20 минут. Затем осуществляли центрифугирование со скоростью 13000 об/мин в течение 5 минут при температуре $+4^{\circ}\text{C}$ для окончательного выделения сорбента.

Полученный супернатант переливали в полипропиленовые пробирки с последующим хранением при температуре -80°C до двух месяцев. Перед иммунологическим или биохимическим исследованием пробирки выдерживали при комнатной температуре ($18-25^{\circ}\text{C}$) и разводили в 200 раз: 20 мкл супернатанта и 180 мкл фосфатно-солевого буферного раствора с концентрацией 0,01 моль/л и $\text{pH} = 7,0-7,2$. (разведение 1:10). Затем из полученного раствора 20 мкл смеси переносили в 380 мкл фосфатно-солевого буферного раствора, достигая разведения 1:200.

Иммунологические исследования проводили на иммуноферментном анализаторе Lisa ("Эрба Лахема с.р.о.", Чехия), а биохимические – на биохимическом автоматическом анализаторе XL 200 с принадлежностями (Erba Lachema s.r.o., Чехия).

Забор содержимого периимплантационной борозды для качественно-количественного определения пародонтогенных бактерий методом ПЦР в режиме реального времени.

Перед проведением микробиологического исследования пациенты не принимали пищу, не проводили гигиенические мероприятия и не полоскали ротовую полость антисептическими и антимикробными растворами. Перед забором образцов больные полоскали ротовую полость стерильным физиологическим раствором. Периимплантационную зону ограничивали ватными валиками и высушивали струей воздуха. Бумажный эндодонтический штафт размером №25 помещали в периимплантационную борозду на 10-20 секунд. Далее штафт с сорбированным экссудатом опускали в пробирку с готовым реагентом «ДНК-ЭКСПРЕСС», представляющим собой одновременно транспортную среду и реактив для экстрагирования ДНК (рис 6). После забора содержимого доставка в лабораторию образца проводилась в термоконтейнере в течение 12 часов (рис. 7-8).



Рисунок 7. Реактив «ДНК-ЭКСПРЕСС» для транспорта и выделения РНК в экссудате пародонтальных карманов



Рисунок 8. Доаналитические этапы подготовки образца для определения пародонтогенных бактерий.

Из пробирки бумажный штифт с образцом удаляли через 6 часов. При этом выдерживали температуру $+4^{\circ}\text{C}$. Период выделения ДНК длился около 20 минут и состоял из следующих этапов:

Схема выделения ДНК из биопробы представлена на рис. 9.



Рисунок 9. Этапы выделения ДНК из биопробы

Далее методом ПЦР при использовании амплификатора CFX 96 (БиоРад, США) проводили качественно-количественный анализ микробов в 3 мкл супернатанта (рис. 10). Критический уровень микроорганизмов в 1 мл исследуемого материала, составлял 10^5 .



Рисунок 10. Амплификатор CFX 96 (БиоРад, США)

2.6. Генетические исследования

Метод ПЦР в режиме реального времени для качественно-количественного определения пародонтопатогенных бактерий в содержимом периимплантационной борозды с помощью панели «Дентоскрин»

С помощью метода ПЦР в режиме реального времени и панели «Дентоскрин» (ООО НПФ «Литех», Россия) качественно и количественно определяли соотношение облигатно-анаэробных бактерий *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Tannerella forsythensis* (рис. 11).



Рисунок 11. ПЦР тест-системы «Дентоскрин»

Для проведения ПЦР использовали готовый набор смесей формата OneStep 12x8 Strip (рис. 12).



Рисунок 12. Набор для ПЦР формата OneStep

В состав комплекса пробирок входили:

- пробирки с готовой смесью для ПЦР под слоем минерального масла, содержащей Tag-полимераза, реакционная смесь – ПЦР буфер, хлорид магния, дНТФ, праймеры;

- пробирки с фоновой смесью;

- готовый положительный контрольный образец;

- разбавитель.

В пробирку с готовой смесью для ПЦР вносили матрицу ДНК - ДНК инфекционного агента, выделенная с помощью реагента «ДНК-экспресс». Отличительной особенностью формата OneStep являлось наличие готовой смеси для амплификации. Для детекции продуктов амплификации использовали флуоресцентные методы. Флуоресцентные методы детекции построены на использовании флуорохромов – молекул, обладающих способностью к свечению в результате поглощения световой энергии. Использовали флуоресцентный зонд, меченный красителем FAM. Для анализа результатов ПЦР в процессе амплификации использовали специальный ДНК-амплификатор CFX (BioRad, США) с оптическим блоком, позволяющим детектировать флуоресценцию внутри реакционной пробирки в ходе амплификации. Такая технология позволила минимизировать риск контаминации продуктами ПЦР и таким образом резко уменьшить число ложноположительных результатов.

Качественный положительный результат считается по превышению концентрации бактерии выше значений клинически значимого титра. Пороги значений концентрации клинически значимых титров пародонтогенных микроорганизмов для развития воспалительных заболеваний пародонта были следующими: *Porphyromonas gingivalis* - 10^5 , *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* - 10^4 , *Treponema denticola* - 10^6 , *Prevotella intermedia* - 10^6 , *Fusobacterium nucleatum* - 10^6 , *Tannerella forsythensis* - 10^6 .

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.

2.7. Иммунологические исследования

В работе измерение концентрации провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-6 и остеомаркера катепсина К в содержимом периимплантационной борозды проводили методом иммуноферментного анализа, основанном на связывании специфических антител с антигеном [12]. Один из компонентов антиген-антитело конъюгирован с ферментом. Ферментативная реакция с хромогенным субстратом приводит к

образованию окрашенного продукта, концентрация которого определяется спектрофотометрическим способом.

Для иммуноферментного анализа использовали термошейкер ST3 (Латвия), для оценки результатов применяли фотометр Multilabel Counter 1420 Victor (Финляндия).

Определение концентрации интерлейкина-6 в содержимом периимплантационной борозды

Для определения концентрации интерлейкина-6 в содержимом периимплантационной борозды использовали набор реактивов «ИЛ-6-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ», г. Новосибирск).

В каждую лунку планшета вводили по 0,1 мл буферного раствора А. Далее в лунки добавляли 7 стандартных образцов из набора, а также супернатант содержимого периимплантационной борозды. Содержимое лунок инкубировали 120 мин. при температуре 37°C с периодическим встряхиванием. Удаляли содержимое лунок путем сливания раствора с осадка и трехкратно промывали лунки. Промывку осуществляли, добавляя по 0,25 мл промывочного буфера.

На следующем этапе в каждую лунку добавляли по 0,1 мл раствора антител. Содержимое лунок инкубировали 60 мин. при температуре 37°C с периодическим встряхиванием. Удаляли содержимое лунок путем сливания раствора и трехкратно промывали лунки.

Далее во все лунки добавляли по 0,1 мл раствора конъюгата Е. Содержимое лунок инкубировали 30 мин. при температуре 37°C с периодическим встряхиванием. Удаляли содержимое лунок путем сливания раствора и трехкратно промывали лунки.

За 5 минут до окончания инкубации готовили субстратную смесь (буфер С, раствор ТМБ (тетраметилбензидина)), которую вносили в каждую лунку по 0,1 мл и инкубировали в темноте 15-20 мин.

Затем в лунки добавляли по 0,05 мл “Стоп-реагента” для остановки ферментной реакции, встряхивали на шейкере 5 мин.

Измеряли оптическую плотность в лунках при длине волны 450 нм. Определяли содержание ИЛ-6 в пробах по калибровочному графику.

Характерный вид графика представлен на рис. 13.

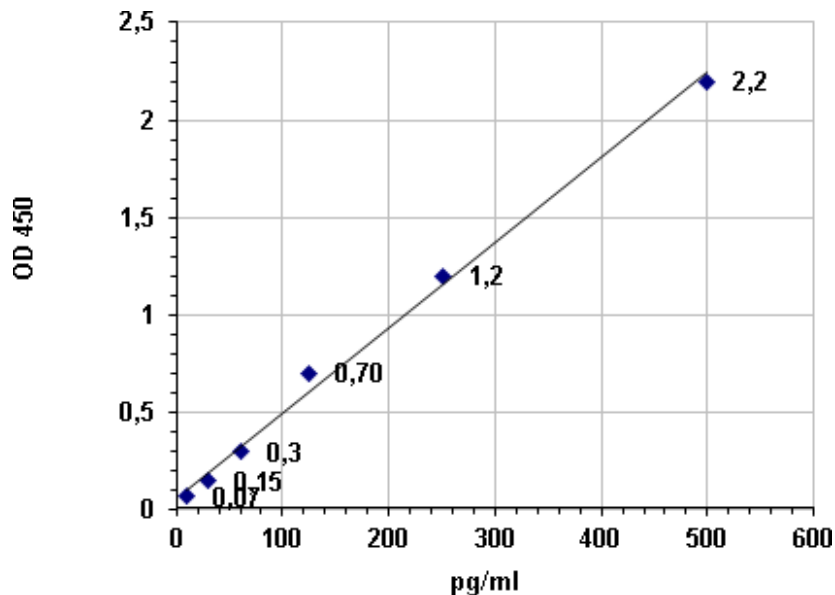


Рисунок 13. Калибровочный график для определения концентрации ИЛ-6.

Единица измерения концентрации интерлейкина-6 в содержимом периимплантационной борозды - пг/мл, минимально определяемая концентрация – 5 пг/мл.

Определение концентрации ФНО- α в содержимом периимплантационной борозды

Для определения концентрации ФНО- α в содержимом периимплантационной борозды использовали тест-систему «Фактор некроза опухоли альфа (TNF- α)» (BENDER MEDSYSTEMS GMBH, Австрия).

Измеряли оптическую плотность растворов в лунках при длине волны 450 нм. Для каждого исследуемого образца рассчитывали величину $V - V_0$, где V – значение оптической плотности в лунке с исследуемым образцом, V_0 – значение оптической плотности в лунках, содержащих калибровочную пробу «0 пг/мл». Определяли содержание ФНО- α в пробах по калибровочному графику, представленному на рисунке 14.

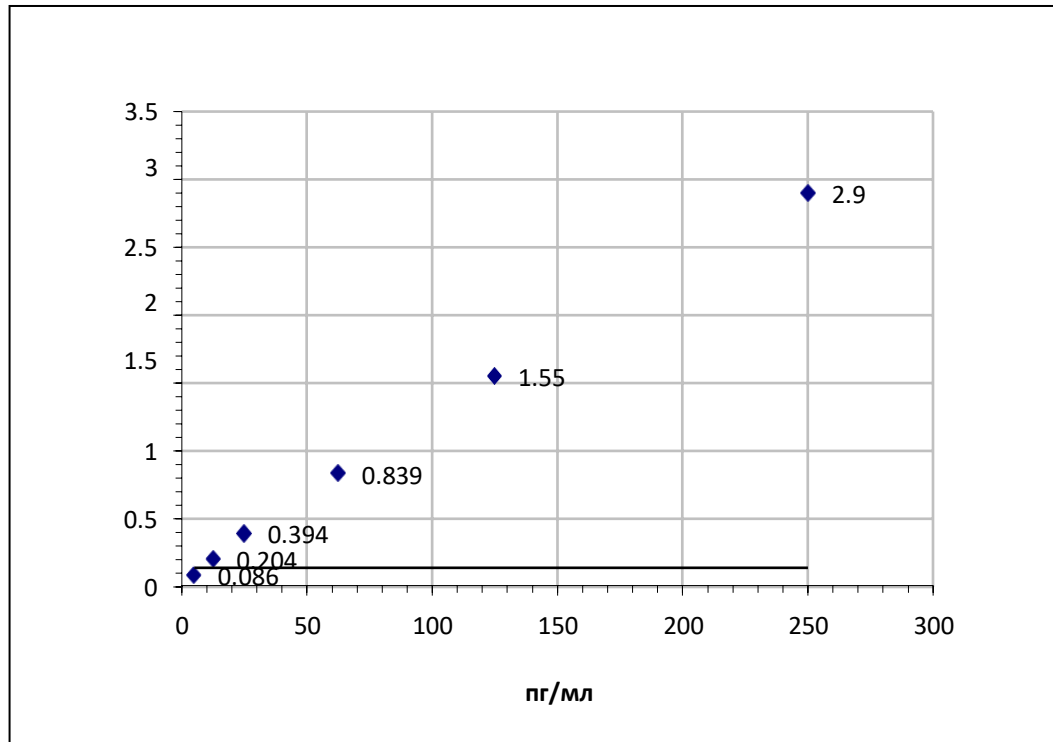


Рисунок 14. Калибровочный график для определения концентрации ФНО- α .

Единица измерения концентрации ФНО- α в содержимом периимплантационной борозды – пг/мл.

Определение концентрации катепсина К в содержимом периимплантационной борозды

Для определения концентрации катепсина К в содержимом периимплантационной борозды использовали набор реактивов Cathepsin K (CTSK)(Human) ELISA Kit (Cloud-Clone Corp., США).

Доставали 96-луночный планшет с нанесенными высокоспецифичными антителами из набора. В лунки планшета вносили 0,1 мл инкубационного буфера, затем 7 стандартных образцов из набора, а также супернатант содержимого периимплантационной борозды в объеме 0,1 л. Закрывали планшет и инкубировали содержимое лунок при 37°C 90 мин. с периодическим встряхиванием. Затем сливали содержимое лунок и промывали двукратно.

На следующем этапе в лунки добавляли 0,1 мл рабочего раствора антител для обнаружения биотина. Закрывали планшет крышкой и инкубировали при температуре 37°C в течение 60 мин. Снимали крышку и трижды промывали пластину промывочным буфером. Оставляли промывочный буфер в лунках на 1 минуту между каждой промывкой.

Добавляли 0,1 мл рабочего раствора SABC в каждую лунку, накрывали планшет и инкубировали при 37°C в течение 30 мин. Снимали крышку и промывали планшет 5 раз промывочным буфером и каждый раз оставляли промывочный буфер в лунках в течение 1-2 мин.

Добавляли 90 мкл субстрата ТМВ (3,3', 5,5'-тетраметилбензидина) в каждую лунку, накрывали планшет и инкубировали при 37°C в темноте в течение 10-20 минут. Оттенки синего появлялись в первых 3-4 лунках с большинством концентрированных стандартных растворов, другие лунки не имели очевидного цвета.

Добавляли 50 мкл стоп-раствора в каждую лунку и тщательно перемешивали. Цвет сразу изменялся на желтый.

Определяли оптическую плотность при 450 нм на планшет-ридере сразу после добавления стоп-раствора.

Определяли содержание катепсина К в пробах по калибровочному графику.

Характерный вид графика представлен на рисунке 15.

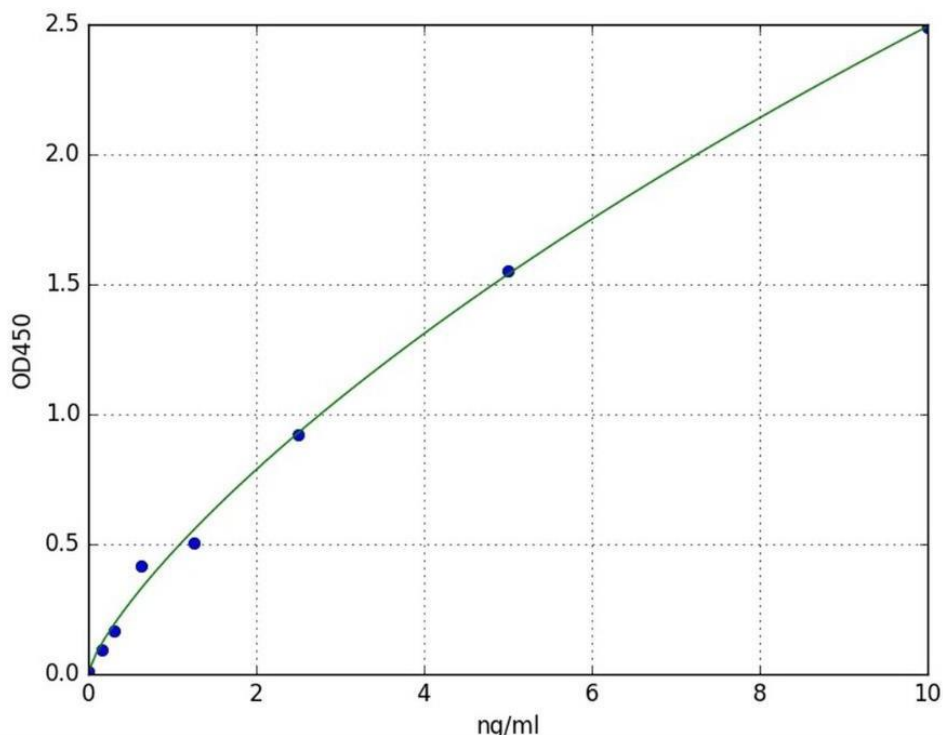


Рисунок 15. Калибровочный график для определения концентрации катепсина К.

Единица измерения концентрации катепсина К в содержимом периимплантационной борозды - нг/мл.

Определение концентрации тартрат-резистентной кислой фосфатазы (TRACP5b) в содержимом периимплантационной борозды

Для определения концентрации тартрат-резистентной кислой фосфатазы в содержимом периимплантационной борозды использовали набор реактивов Bone TRAP (TRAP5b) Assay (Immunodiagnostic Systems, IDS, Англия) (рис. 16).



Рисунок 16. Набор реагентов для количественного определения тартрат-резистентной кислой фосфатазы методом иммуноферментного анализа

Существуют две формы TRACP, циркулирующие в крови человека, - TRACP 5a из макрофагов и TRACP 5b из остеокластов. Остеокласты выделяют TRACP 5b в качестве активного фермента, в связи с этим вся сывороточная активность TRACP 5b происходит из остеокластов.

Используемый в наборе планшет покрыт анти-TRACP-антителами (моноклональными). При выполнении исследования в каждую лунку планшета добавляли по 100 мкл калибраторов, контроля и супернатанта исследуемой жидкости. Далее добавляли 50 мкл высвобождающего реагента в каждую лунку. Закрывали микропланшет фольгой для инкубации и инкубировали в течение 60 мин при комнатной температуре с постоянным встряхиванием при 850–950 об/мин. После инкубации промывали лунки микропланшета четыре раза по 300 мкл промывочным буфером на лунку. После промывки отсеки микропланшетных лунок отфильтровывали на бумаге. На следующем этапе добавляли 100 мкл раствора субстрата pNPP в каждую лунку. Закрывали микропланшет фольгой для инкубации и инкубировали в течение 60 мин при 37°C ($\pm 1^\circ\text{C}$). Остановливали реакцию, добавив 25 мкл стоп-раствора в каждую лунку. Обеспечивали перемешивание с осторожным встряхиванием. Очищали лунки микропланшета снизу перед

фотометрическим измерением, убирали пузырьки воздуха. Добавляли Стоп-раствор (гидроксид натрия) и в течение 15 минут проводили фотометрическое измерение при длине волны 405 нм.

С помощью калибровочного графика определяли содержание тартрат-резистентной кислой фосфатазы в пробах. Характерный вид графика представлен на рисунке 17.

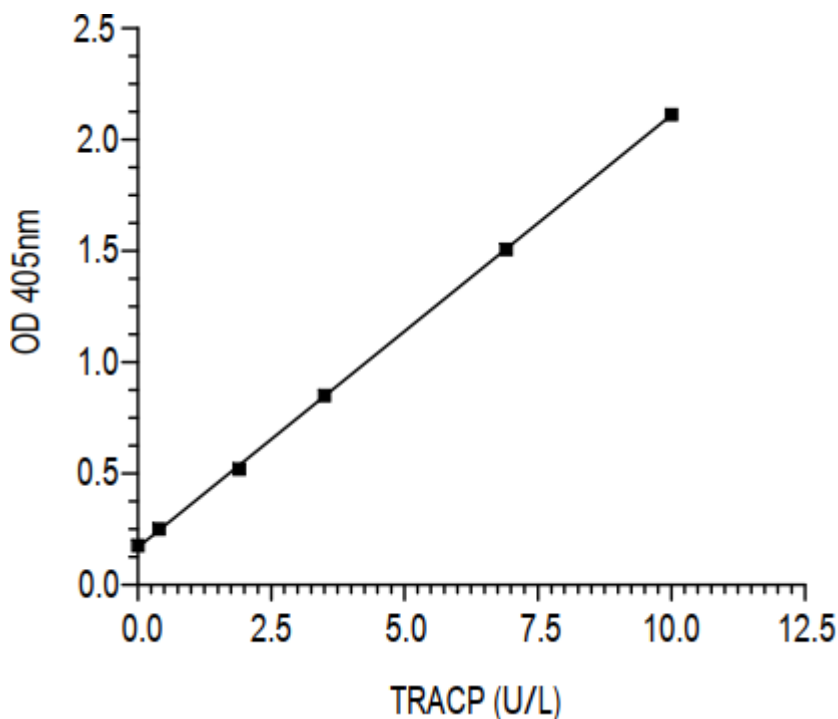


Рисунок 17. Калибровочный график для определения концентрации тартрат-резистентной кислой фосфатазы.

Единица измерения концентрации тартрат-резистентной кислой фосфатазы в содержимом периимплантационной борозды – Ед/л.

2.8. Биохимические исследования

Определение активности ферментов щелочной фосфатазы в содержимом периимплантационной борозды кинетическим методом

Активность щелочной фосфатазы в биологической жидкости определялась путем измерения скорости гидролиза эфира фосфорной кислоты – *n*-нитрофенилфосфата с получением *n*-нитрофенола и фосфорной

кислоты. Скорость гидролиза субстрата прямо пропорциональна активности фермента и измеряется фотометрически при длине волны 405 нм.

При проведении анализа 1 мл рабочего реагента (субстрат – 10 ммоль/л в буфере (рН 10,1±0,1)) прогревали до температуры 37°C. Далее приливали в пробирку 25 мкл супернатанта. Перемешивали содержимое пробирки. Через 60 сек на фотометре измеряли оптическую плотность пробы при длине 405 нм трехкратно с интервалом в 1 мин. Вычисляли среднюю величину оптической плотности в минуту (D/мин).

Активность щелочной фосфатазы рассчитывали по формуле:

$$\text{ЩФ (Ед/л)} = \frac{D_{\text{в мин}} * 1,025 * 1000}{18,75 * 0,025 * 1,0} = 2187 * D_{\text{в мин}}$$

где 1,025 – общий объем раствора в кювете;

1000 – коэффициент перевода мл в л;

18,75 – коэффициент миллимолярного поглощения *n*-нитрофенола;

0,025 – объем супернатанта в мл;

1,0 – длина оптического пути.

2.9. Статистический анализ результатов исследования

Статистический анализ результатов был выполнен с использованием программы Statistica 12.0 (StatSoft, США). Тест на нормальность распределения был выполнен с помощью критерия Шапиро-Уилка. Большинство выборочных данных не соответствовали нормальному распределению, что явилось основанием для использования непараметрических критериев. Парное сравнение между группами проводили с помощью критерия Манна-Уитни, при оценке различия показателей до и после лечения с помощью критерия Вилкоксона. Тесноту корреляционной связи оценивали с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена. Все тесты были выполнены при уровне значимости $p < 0,05$.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Характеристика обследованных лиц до лечения

При клиническом стоматологическом осмотре у пациентов с периимплантитом отмечали признаки воспаления (отек, кровоточивость, гиперемия), грануляции в периимплантационных мягких тканях. Глубина периимплантационных карманов колебалась от 3 до 6 мм. На рентгенологических снимках отмечали резорбцию костной ткани в пределах 1/3-1/2 длины имплантата.

Упрощенный индекс гигиены полости рта (ОИ–S) оценивали по методике Green-Vermillion (1964) (табл. 3).

Таблица 3

Значения гигиенического индекса Green-Vermillion (ОИ–S) в группах до лечения

Показатель	Величина	1 группа (n=20)	2 группа (n=20)	p
Индекс Green-Vermillion	M±m	3,95±0,4	3,87±0,3	p=0,91
	Me	3,7	3,5	
	[25; 75]	2,5-4,6	2,3-5,0	

При анализе обнаружена плохая гигиена полости рта. При этом гигиенические индексы исходно в двух группах не различались. В 1 и 2 группах суммарное значение индекса составило 3,95±0,4 и 3,87±0,3 соответственно. Значение индекса Мюллемана в модификации Коуэлла на фоне отсутствия межгрупповых различий (p<0,05). В 1 группе он составил 2,23±0,18, во 2 группе 2,11±0,22 (табл. 4). В большинстве случаев у пациентов кровоточивость десен возникала в пределах 30 сек. после зондовой пробы.

Глубина зондирования периимплантационных карманов в 1 группе в среднем составила 4,9±0,3 мм, во 2 группе 5,1±0,4. У 50% больных глубина карманов в 1 группе колебалась в диапазоне от 3,8 мм до 4,6 мм, а во 2 группе от 3,7мм до 5,3 мм (табл. 5).

Таблица 4

Значения индекса кровоточивости Мюллемана в модификации Коуэлла в группах до лечения

Показатель	Величина	1 группа (n=20)	2 группа (n=20)	p
Индекс кровоточивости Мюллемана в модификации Коуэлла	M±m	2,23±0,18	2,11±0,22	p=0,94
	Me	2,1	2,0	
	[25;75]	1,6-2,7	1,7-2,5	

Таблица 5

Значения глубины периимплантационных карманов в группах до лечения

Показатель	Величина	1 группа (n=20)	2 группа (n=20)	p
Глубина периимплантационных карманов	M±m	4,9±0,3	5,1±0,4	p=0,88
	Me	4,6	4,9	
	[25;75]	3,8-4,6	3,7-5,3	

Мы наблюдали отсутствие статистически значимых различий при изучении первоначальных значений в исследуемых группах гигиенического состояния полости рта, пародонтологического статуса, тяжести периимплантита.

Поскольку норма для изучаемых показателей в десневой жидкости не существует, то для создания контроля на начальном этапе иммунологические и биохимические маркеры были определены в десневой жидкости у здоровых доноров без стоматологической и соматической патологии (табл. 6). Данные показатели послужили относительным контролем, поскольку нормы для десневой жидкости изучаемых показателей не разработаны.

Таблица 6

Средние показатели иммунологических и биохимических показателей в десневой жидкости у здоровых доноров (M±m)

Показатели	Здоровые доноры, n=15
ФНО-α, пг/мл	47,7±3,3

ИЛ-6, пг/мл	2,39±0,4
Катепсин К, пмоль/л	1,7±0,3
TRACP5b, Ед/л	3,7±0,5
Активность щелочной фосфатазы, мкмоль/л	4,2±0,6

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. Кратность превышения концентрации ФНО- α в экссудате периимплантационных карманов в 1 и 2 группах относительно аналогичного показателя в десневой жидкости у здоровых доноров составила соответственно 2,3 ($p < 0,05$) и 2,25 раза ($p < 0,05$) (табл. 7).

Таблица 7

Значения концентрации ФНО- α в содержимом периимплантационной борозды в группах до лечения

Показатель	Величина	1 группа (n=20)	2 группа (n=20)	p
ФНО- α , пг/мл	M \pm m	111,6 \pm 5,2	107,8 \pm 4,8	p=0,93
	Me	110	105	
	[25; 75]	83-116	82-123	

Значения концентрации ИЛ-6 в содержимом периимплантационной борозды в группах до лечения представлены в таблице 8. В 1 группе кратность превышения концентрации ИЛ-6 (25,3 \pm 1,5 пг/мл) относительно условной нормы здоровых доноров (2,39 \pm 0,4 пг/мл) составила 10,6 (p<0,05), а во 2 группе (26,7 \pm 1,3 пг/мл) – 11,2 (p<0,05).

Таблица 8

Значения концентрации ИЛ-6 в содержимом периимплантационной борозды в группах до лечения

Показатель	Величина	1 группа (n=20)	2 группа (n=20)	p
ИЛ-6, пг/мл	M \pm m	25,3 \pm 1,5	26,7 \pm 1,3	p=0,84
	Me	24	25	
	[25; 75]	19-28	17-29	

Таким образом, у пациентов 1 и 2 групп исходно до лечения имело место многократное повышение воспалительных медиаторов в экссудате периимплантных карманов.

Об активности остеорезорбции в периимплантационной области судили по концентрации в содержимом периимплантационной борозды катепсина К (табл. 9) и ТРКФ (табл. 10), поскольку эти маркеры освобождаются при активации остеокластов [14].

Таблица 9

Значения концентрации катепсина К в содержимом периимплантационной борозды в группах до лечения

Показатель	Величина	1 группа (n=20)	2 группа (n=20)	p
Катепсин К, пмоль/л	M±m	4,7±0,4	4,9±0,5	p=0,90
	Me	4,5	4,8	
	[25; 75]	3,8-5,4	3,6-5,5	

В десневой жидкости здоровых доноров концентрация катепсина К была минимальной – 1,7±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). Основным поставщиком катепсина К являются активированные остеокласты, которые способны изменить рН в кислую сторону за несколько минут [75]. [23] определил, что процесс изменения рН приводит к изменению костной ткани.

Относительно аналогичного показателя в десневой жидкости у здоровых доноров (3,7±0,5 Ед/л) в экссудате периимплантационной борозды концентрация ТРКФ в 1 группе (5,9±0,7 Ед/л) была выше на 59% (p<0,05), а во 2 группе (5,6±0,5 Ед/л) на 51% (p<0,05) (табл. 10).

Таблица 10

Значения концентрации тартрат-резистентной кислой фосфатазы (ТРКФ) в содержимом периимплантационной борозды в группах до лечения

Показатель	Величина	1 группа (n=20)	2 группа (n=20)	p
ТРКФ, Ед/л	M±m	5,9±0,7	5,6±0,5	p=0,96
	Me	5,6	5,5	
	[25; 75]	4,3-6,7	4,6-7,2	

Таким образом, в экссудате периимплантационной зоны концентрация маркеров активированных остеокластов была повышенной, что свидетельствовало об усилении остеокластической резорбции костной ткани альвеолярных отростков челюстей.

В содержимом периимплантационной борозды в клинических группах до лечения активность костной щелочной фосфатазы по сравнению с

контролем ($4,2 \pm 0,6$ мкмоль/л) была в 1 группе ($9,6 \pm 0,8$) выше в 2,3 раза ($p < 0,05$), а во 2 группе в 2,2 раза ($p < 0,05$) (табл. 11), что говорит об усилении продукции активированными остеобластами костной щелочной фосфатазы при периимплантите.

Таблица 11

Значения активности костной щелочной фосфатазы в содержимом периимплантационной борозды в группах до лечения

Показатель	Величина	1 группа (n=20)	2 группа (n=20)	p
Активность костной щелочной фосфатазы, мкмоль/л	M±m	9,6±0,8	9,1±0,6	p=0,88
	Me	9,5	9,0	
	[25; 75]	7,8-11,4	7,5-11,8	

При проведении микробиологического исследования было установлено, что из пародонтопатогенных бактерий частота качественного обнаружения *Tannerella forsythensis*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* была выше (табл. 12).

Таблица 12

Частота выявления пародонтопатогенных бактерий в содержимом периимплантационного борозды в группах до лечения

Вид микроба	1 группа, n=20		2 группа, n=20		p
	Абс.	%	Абс.	%	
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	18	90,0	17	85,0	>0,05
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	10	50,0	11	55,0	>0,05
<i>Treponema denticola</i>	15	75,0	14	70,0	>0,05
<i>Prevotella intermedia</i>	13	65,0	12	60,0	>0,05
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	12	60,0	11	55,0	>0,05
<i>Tannerella forsythensis</i>	20	100,0	19	95,0	>0,05

Клинически значимая концентрация (КЗК) микробов для развития воспалительно-деструктивных процессов в ротовой полости составляет для *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* - 10^4 , *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* - 10^5 , *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum* - 10^6 .

У больных 1 и 2 групп частота превышений КЗК пародонтопатогенных бактерий отражена на рисунке 18.

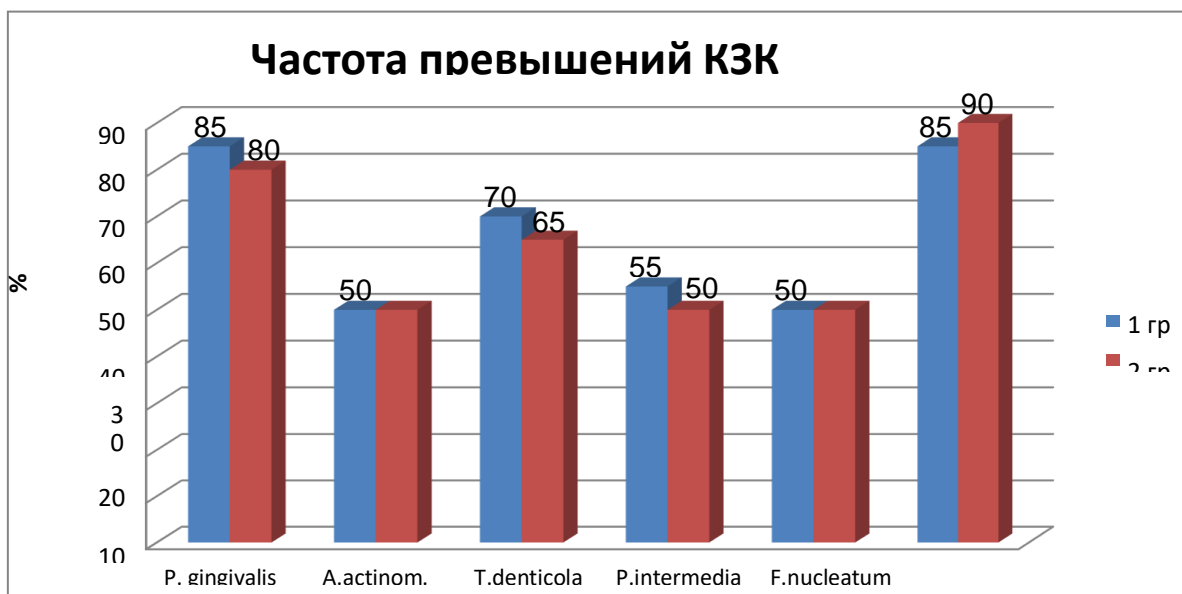


Рисунок 18. Частота превышений КЗК бактерий в содержимом периимплантационного кармана в группах до лечения

Анализ количественного содержания пародонтопатогенных бактерий в экссудате периимплантационных карманов у пациентов 1 и 2 групп до лечения позволил установить наибольшую обсемененность содержимого периимплантитного кармана для *Treponema denticola* и *Tannerella forsythensis* (табл. 13).

Таблица 13

Количественное содержание пародонтопатогенных бактерий в экссудате периимплантационных карманов у пациентов 1 и 2 групп до лечения (в 1g геном-эквивалентов/образец)

Вид микроба	1 группа		2 группа		p
	Me	[25;75]	Me	[25;75]	
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	4,6	4-6	4,7	4,2-5,7	>0,05
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	4,1	3,5-5,5	4,0	3,4-4,8	>0,05

<i>Treponema denticola</i>	5,3	4,5-6,5	5,5	4,4-6,6	>0,05
<i>Prevotella intermedia</i>	4,7	4-5,5	4,3	3,5-5,4	>0,05
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	4,2	3,5-5	4,4	3,8-5,6	>0,05
<i>Tannerella forsythensis</i>	5,8	4-6	5,6	4,5-6,3	>0,05

На следующем этапе рассчитывали относительный коэффициент содержания пародонтопатогенных бактерий в периимплантационных карманах (К) с поправкой на глубину деструктивных изменений в пародонте (глубину карманов в периимплантационной области в мм)[13]. Коэффициент рассчитывали по формуле $K = \sum_{i=1}^n \lg x / l$, где x – сумма количественного содержания пародонтопатогенов, представленная в $\lg \Gamma \text{Э} / \text{образец}$, l – глубина карманов в периимплантационной области в мм.

В 1 группе поправочный коэффициент степени обсемененности пародонтопатогенными бактериями, независимый от степени деструкции пародонта, до лечения составил $4,95 \pm 0,47$, а во 2 группе – $5,06 \pm 0,32$.

Таким образом, у пациентов двух групп до лечения имело место плохое состояние гигиены полости рта, повышенная кровоточивость десен, воспалительно-деструктивные изменения пародонта в области периимплантита с формированием карманов 3-6 мм, повышение концентрации пародонтопатогенных микроорганизмов в периимплантационной борозде, повышение концентрации в экссудате воспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО- α , маркеров остеорезорбции тартрат-резистентной кислой фосфатазы 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.

3.2. Динамика клинических, лабораторно-иммунологических и микробиологических показателей у пациентов с периимплантитом после базового и оптимизированного путем фотодинамической терапии лечения

После окончания лечения состояние пациентов анализировали на 21 день, 3 и 6 месяц.

После окончания консервативного лечения на 21 день гигиеническое состояние полости рта прогрессивно улучшалось, что представлено в таблице 14 и иллюстрировано на рисунке 19.

Таблица 14

Динамика гигиенического индекса Green-Vermillion (ОИ–S) у пациентов 1 и 2 групп с различной тактикой лечения периимплантита

Группа	Исходно	Через 21 день	Через 3 мес.	Через 6 мес.
1 (n=20) стандартное лечение	3,95±0,4	1,1±0,08°	1,9±0,24°	2,6±0,12°
2 (n=20) ФДТ	3,87±0,3	0,9±0,08°	1,3±0,14°	2,4±0,16°
p	p=0,94	p=0,91	p=0,043	p=0,95

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

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%, на 3 мес. на 51,9% и 66,4%, на 6 мес. на 34,2% и 38%. После лечения в двух группах гигиеническое состояние полости рта улучшалось, максимально индекс гигиены ОИ–S снижался через 21 день после окончания терапии. Статистически значимое различие между группами сформировалось в период наблюдения 3 мес. Во 2 группе использование ФДТ в комплексе с другими терапевтическими мероприятиями через 3 месяца после окончания лечения привело к более выраженному снижению индекса гигиены с 3,87±0,3 до 1,3±0,14 по сравнению с 1 группой - снижение с 3,95±0,4 до 1,9±0,24 (рис. 19).

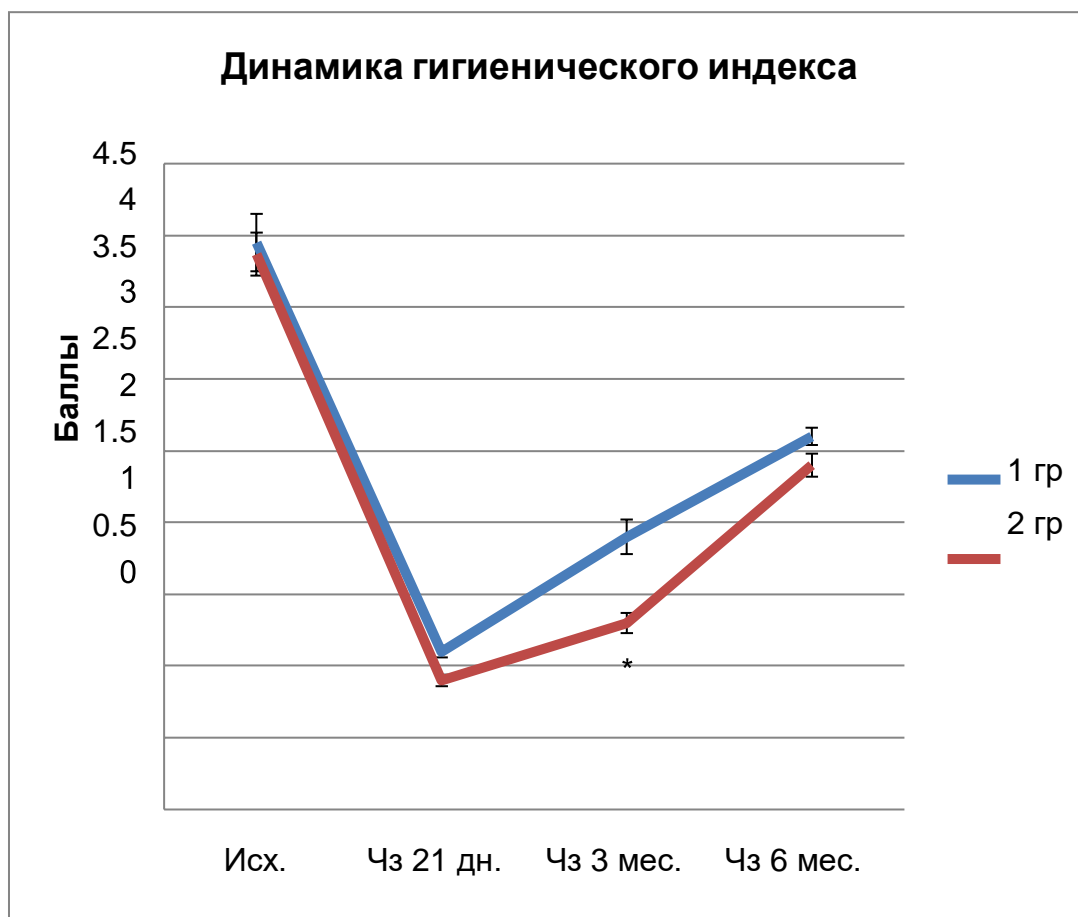


Рисунок 19. Динамика гигиенического индекса Green-Vermillion (ОHI–S) у пациентов 1 и 2 групп после лечения. * – статистически значимые различия между группами при $p < 0,05$.

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% (с $2,1 \pm 0,22$ до $0,8 \pm 0,09$) против 36% с $2,2 \pm 0,18$ до $1,4 \pm 0,11$) (табл. 15). Более благоприятный эффект ограничения симптома кровоточивости десен во 2 группе сохранялся и через 3 мес. после окончания лечения: индекс кровоточивости во 2 группе составил $1,1 \pm 0,08$ против $1,7 \pm 0,10$ в 1 группе (рис. 20). В отдаленный период наблюдения индекс кровоточивости не отличался между двумя группами. Таким образом, влияние ФДТ на кровоточивость десен проявлялась снижением выраженности симптома в кратковременные сроки наблюдения с последующим длительным сохранением эффекта.

Таблица 15

Динамика индекса кровоточивости Мюллемана в модификации Коуэлла у пациентов 1 и 2 групп с различной тактикой лечения периимплантита

Группа	Исходно	Через 21 день	Через 3 мес.	Через 6 мес.
1 (n=20) стандартное лечение	2,2±0,18	1,4±0,11°	1,7±0,10°	2,1±0,12
2 (n=20)	2,1±0,22	0,8±0,09°	1,1±0,08°	1,7±0,14
ФДТ				
p	p=0,98	p=0,042	p=0,045	p=0,38

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

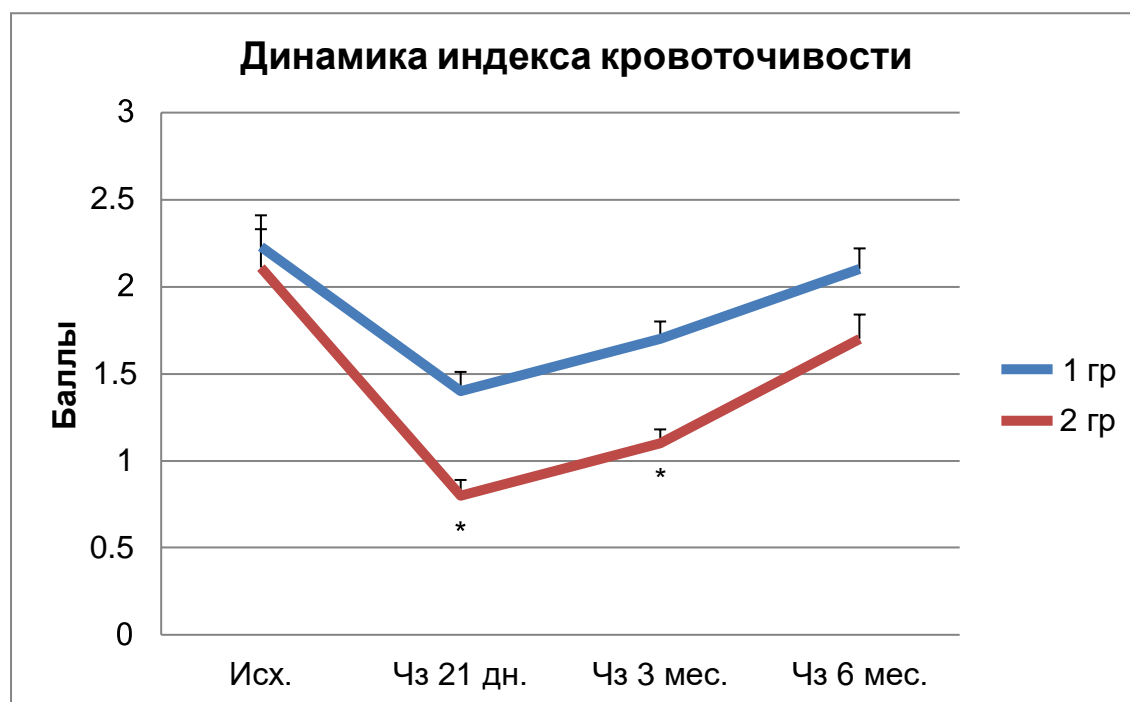


Рисунок 20. Динамика индекса кровоточивости Мюллемана в модификации Коуэлла у пациентов 1 и 2 групп после лечения. * - статистически значимые различия между группами при $p < 0,05$.

Глубина периимплантационных карманов сокращалась по сравнению с исходным уровнем до лечения во все сроки наблюдения как в 1, так и во 2 группах (табл. 16).

Таблица 16

Динамика глубины периимплантационных карманов у пациентов 1 и 2 групп с различной тактикой лечения периимплантита

Группа	Исходно	Через 21 день	Через 3 мес.	Через 6 мес.
1 (n=20) стандартное лечение	4,9±0,3	3,8±0,2°	2,9±0,4°	3,4±0,4°
2 (n=20) ФДТ	5,1±0,4	3,5±0,5°	2,1±0,3°	2,7±0,2°
p	p=0,93	p=0,90	p=0,05	p=0,047

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

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. (2,1±0,3 мм против 2,9±0,4 мм) и 6 мес. после лечения (2,7±0,2 мм против 3,4±0,4 мм) (рис. 21). Следовательно, ФДТ обеспечивала более эффективное и пролонгированное ограничение воспалительно-деструктивных изменений пародонта.

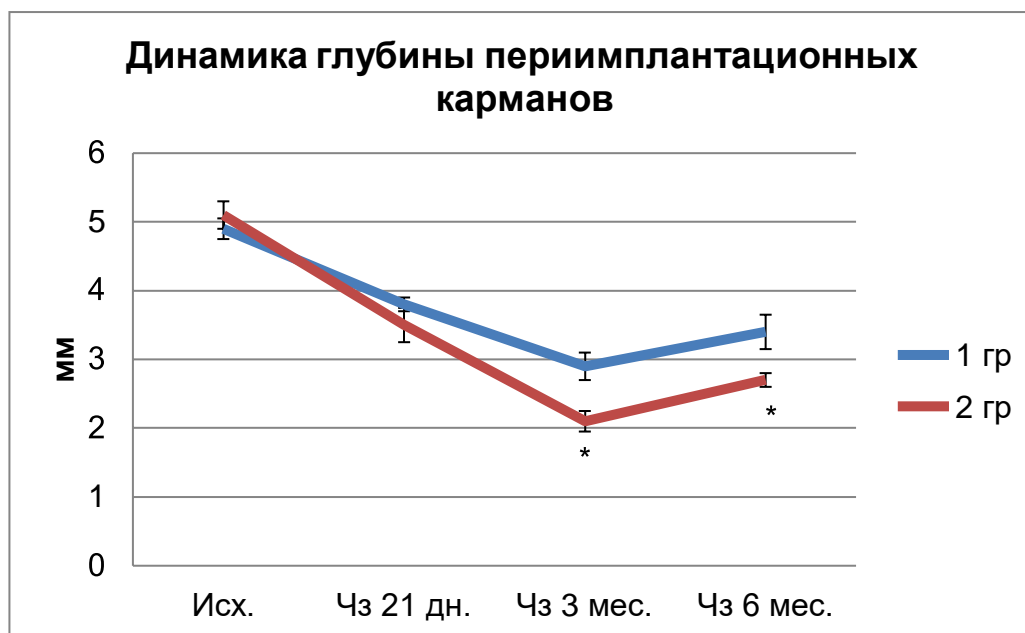


Рисунок 21. Динамика глубины периимплантационных карманов у пациентов 1 и 2 групп после лечения. * – статистически значимые различия между группами при $p < 0,05$.

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

пародонте. На количество зубного налета и зубного камня дополнительное использование ФДТ сказывалось в большинстве этапов наблюдения сходным образом, как и при стандартной терапии.

Исходно повышенный уровень провоспалительного медиатора ФНО- α в содержимом периимплантационной борозды у пациентов 2 группы снижался начиная с 21 дня, а в 1 группе через 3 мес. после окончания лечения (табл. 17).

Таблица 17

Динамика ФНО- α (пг/мл) 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.
1 (n=20) стандартное лечение	111,6 \pm 5,2	94,2 \pm 6,2	89,4 \pm 5,2 [°]	77,5 \pm 4,6 [°]
2 (n=20) ФДТ	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

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

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 (89,4 \pm 5,2 пг/мл) и 2 группах (73,1 \pm 4,2 пг/мл) через 3 мес. после окончания лечения (рис. 22). Различие концентрации ФНО- α в содержимом периимплантационной борозды между 1 и 2 группами через 3 мес. после окончания лечения составило 18,2% (p<0,05).

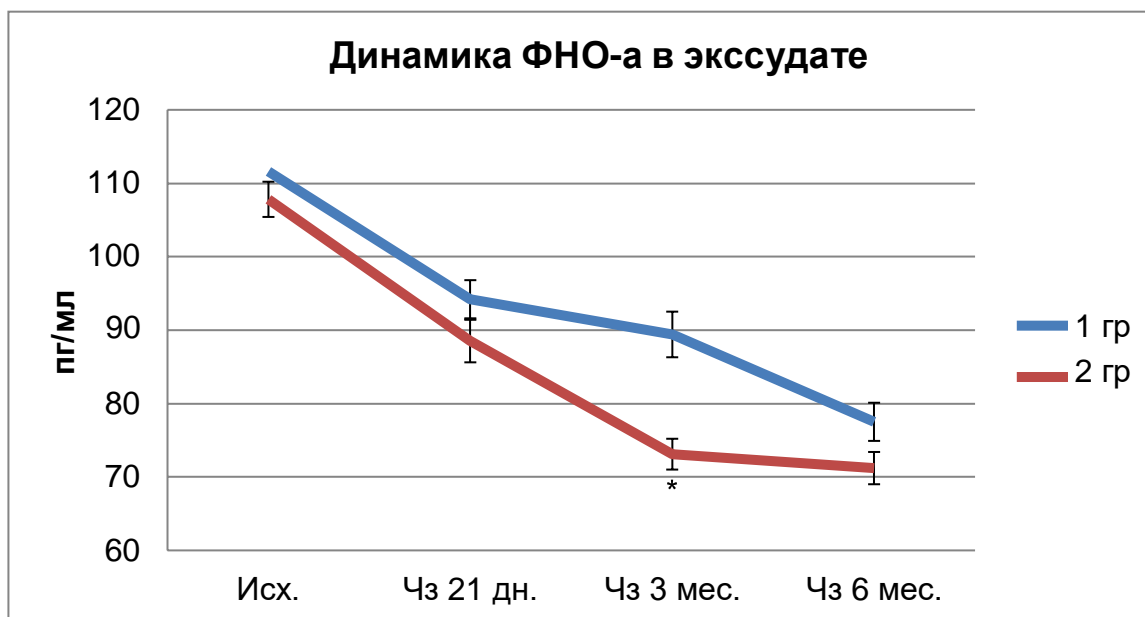


Рисунок 22. Динамика ФНО- α в экссудате периимплантационной борозды у пациентов 1 и 2 групп после лечения. * – статистически значимые различия между группами при $p < 0,05$.

Динамика ИЛ-6 в содержимом периимплантационной борозды у пациентов 1 и 2 групп с различной тактикой лечения периимплантита представлена в таблице 18 и иллюстрирована рисунком 23.

Таблица 18

Динамика ИЛ-6 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.
1 (n=20) стандартное лечение	25,3 \pm 1,5	14,8 \pm 1,2 [°]	12,4 \pm 1,5 [°]	8,5 \pm 0,84 [°]
2 (n=20) ФДТ	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

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

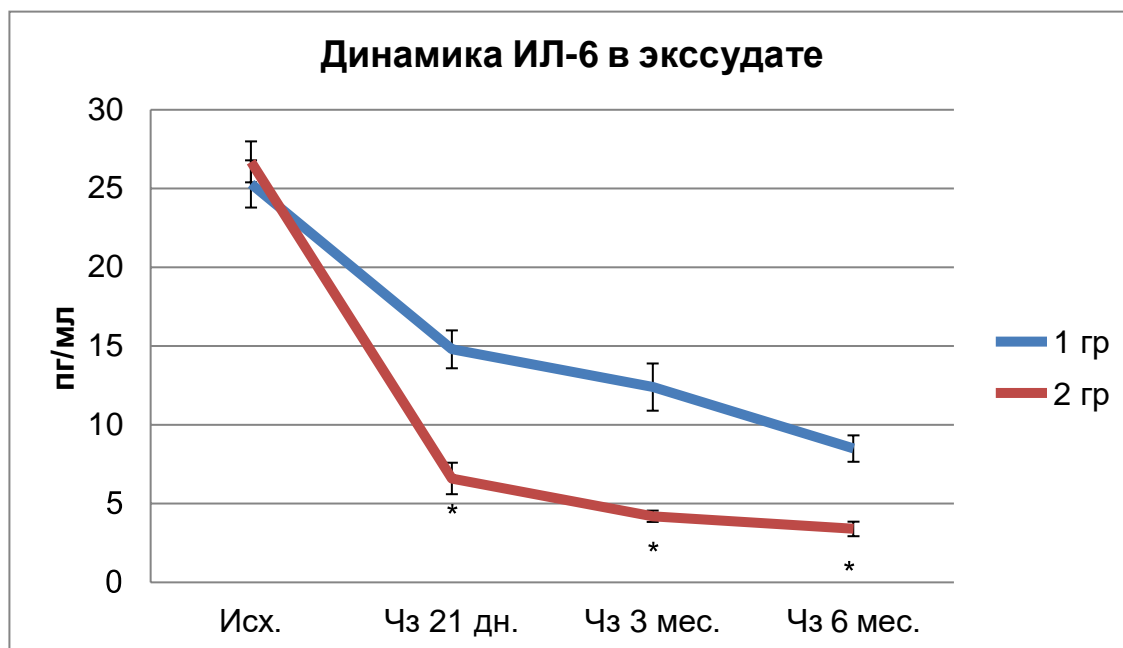


Рисунок 23. Динамика ИЛ-6 в экссудате периимплантационной борозды у пациентов 1 и 2 групп после лечения. * – статистически значимые различия между группами при $p < 0,05$.

Как в ранний, так и отдаленный этапы наблюдения в двух группах пациентов имело место выраженное снижение концентрации ИЛ-6 в экссудате (рис. 23). 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% ($6,6 \pm 1,0$ пг/мл против $14,8 \pm 1,2$ пг/мл), через 3 мес. на 66% ($4,2 \pm 0,36$ пг/мл против $12,4 \pm 1,5$ пг/мл), через 6 мес. на 60% ($3,4 \pm 0,45$ пг/мл против $8,5 \pm 0,84$ пг/мл).

Таким образом, в двух группах лечение периимплантита сопровождалось снижением провоспалительных медиаторов в экссудате периимплантационной борозды. Однако, 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. Как известно, ФНО- α секретируется иммунокомпетентными

клетками при развитии воспалительного процесса в тканях, способствуя активации Т-клеточного иммунитета. Однако, ФНО- α несет в себе и деструктивное начало по отношению к тканевым структурам пародонта, занимая в патогенезе воспалительно-индуцированной убыли костной ткани ведущую роль [181]. ФНО- α стимулирует индукцию дифференциации остеокластов, остеокластогенеза и остеорезорбции. Известно, что ИЛ-6 отвечает за активацию дифференцировки В-лимфоцитов, их трансформацию в плазматические клетки с последующим синтезом иммуноглобулинов, фиксацией комплемента и секрецией хемотоксических веществ [42]. По данным [69,124] свойство синергизма ИЛ-6 с ФНО- α индуцировать дифференцировку предшественников остеокластов непосредственно или стимулировать стромальные клетки для производства RANKL с последующей активацией остеокластов. В работе было установлено, что секреция в первую очередь ИЛ-6 и в меньшей мере ФНО- α под влиянием ФДТ при лечении периимплантита в экссудате снижалась. На следующем этапе было важно уточнить, насколько ограничение накопления ИЛ-6 и ФНО- α за счет оптимизации терапии периимплантита сказалось на активности остеокластов, а следовательно, на воспалительно-индуцированной убыли костной ткани.

Катепсин К и ТРКФ отражают активность остеокластов, поскольку синтезируются преимущественно в остеокластах. 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% ($p < 0,05$) (с $4,7 \pm 0,4$ пмоль/л до $3,9 \pm 0,22$ пмоль/л) (табл. 19). 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% ($p < 0,05$) (рис. 3.7). 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 (рис. 24).

Таблица 19

Динамика катепсина К (пмоль/л) 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.
1 (n=20) стандартное лечение	4,7±0,4	4,8±0,6	3,9±0,22°	4,1±0,42
2 (n=20) ФДТ	4,9±0,5	3,2±0,4°	3,0±0,25°	2,4±0,21°
p	p=0,92	p=0,037	p=0,044	p=0,026

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

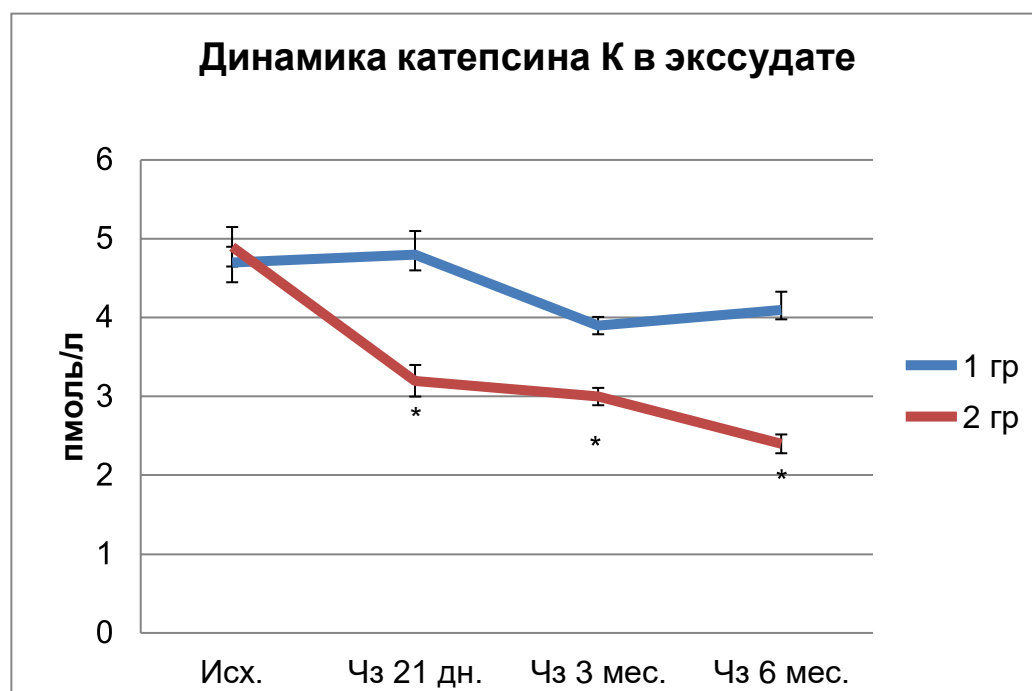


Рисунок 24. Динамика катепсина К в экссудате периимплантационной борозды у пациентов 1 и 2 групп после лечения. * - статистически значимые различия между группами при $p < 0,05$.

Таким образом, более выражение снижение маркера активности остеокластов катепсина К при лечении периимплантита наблюдалось у пациентов 2 группы.

Активность тартрат-резистентной кислой фосфатазы начинала снижаться в 1 и 2 группе по сравнению с исходным уровнем через 3 мес после окончания лечения (табл. 20).

Таблица 20

Динамика тартрат-резистентной кислой фосфатазы (ТРКФ) (Ед/л) 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.
1 (n=20) стандартное лечение	5,9±0,65	5,4±0,6	4,8±0,3°	5,3±0,5
2 (n=20) ФДТ	5,6±0,5	4,7±0,4	4,0±0,3°	3,8±0,2°
p	p=0,87	p=0,26	p=0,038	p=0,032

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

Если в 1 группе на следующем этапе наблюдения (6 мес. после лечения) активность тартрат-резистентной кислой фосфатазы вновь повышалась, то во 2 группе – продолжала последовательно снижаться (рис. 25).

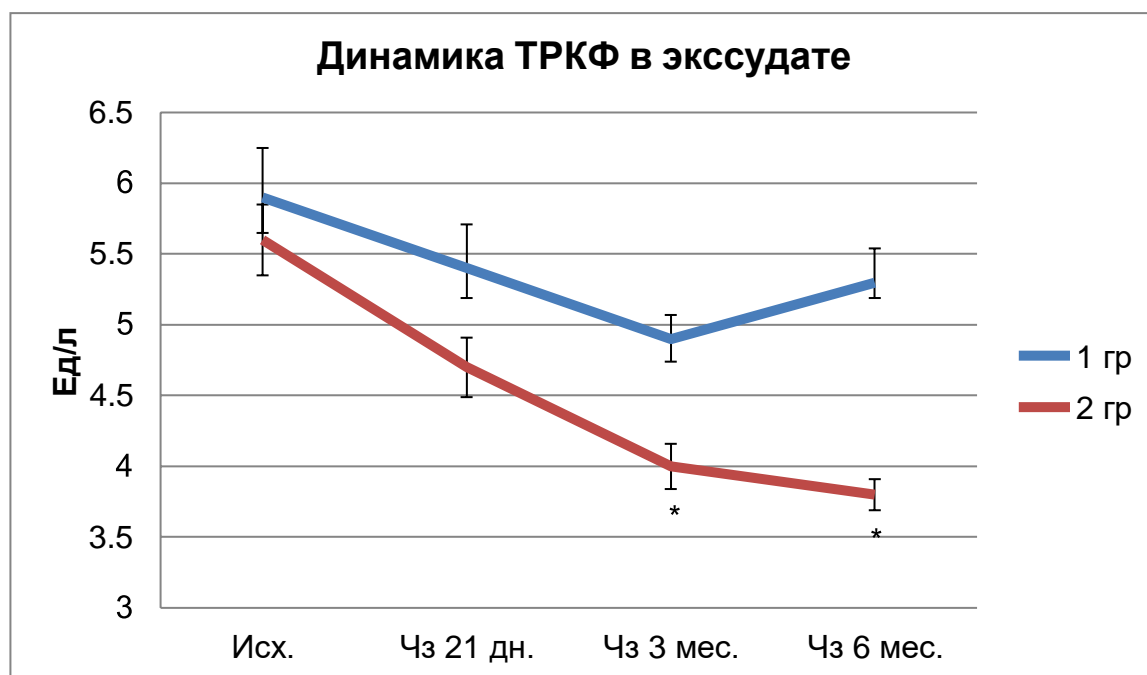


Рисунок 25. Динамика ТРКФ в экссудате периимплантационной борозды у пациентов 1 и 2 групп после лечения. * - статистически значимые различия между группами при $p < 0,05$.

Через 3 и 6 мес. после лечения активность ТРКФ во 2 группе по сравнению с 1 группой была ниже, соответственно, на 17% (4,0±0,3 Ед/л против 4,8±0,3 Ед/л, $p=0,038$) и 28% (3,8±0,2 Ед/л против 5,3±0,5 Ед/л, $p=0,032$) (рис. 25).

Таким образом, изменения активности ТРКФ запаздывали по сравнению с изменением содержания катепсина К в экссудате периимплантационной борозды. Следовательно, определение концентрации катепсина К было более информативным и лучше отражало динамику активности остеокластов. По совокупности сведений можно заключить, что активность остеокластов при подключении к стандартной терапии периимплантита ФДТ ограничивалась в большей мере, что задерживало остеокластическую резорбцию костной ткани.

Активность костной щелочной фосфатазы (мкмоль/л) в содержимом периимплантационной борозды у пациентов 1 и 2 групп с различной тактикой лечения периимплантита после окончания лечения не изменялась (табл. 21). Поскольку процесс остеорезорбции занимает меньше время по сравнению с формированием костной ткани, маркеры резорбции (в нашем исследовании катепсин К и ТРКФ) были более лабильными и подвижными по сравнению с маркерами остеосинтеза (в нашем исследовании ЩФ).

Таблица 21

Динамика костной щелочной фосфатазы (мкмоль/л) 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.
1 (n=20) стандартное лечение	9,6±0,8	9,2±0,7	10,4±1,1	11,3±0,9
2 (n=20) ФДТ	9,1±0,6	8,8±0,5	9,6±0,8	11,5±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.

Анализ динамики лабораторных и иммунологических у пациентов 1 и 2 групп позволил заключить, что изменение интенсивности воспалительно-деструктивных процессов в пародонте при лечении периимплантита с применением различной тактики с более высокой информативностью характеризовали динамика ИЛ-6 и катепсина К.

В отдаленные сроки 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 (табл. 22,23).

Таблица 22

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%)

Таблица 23

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%)

Различий частоты выявления и превышений КЗК пародонтопатогенных бактерий в 1 и 2 групп через 3 мес. после окончания лечения не наблюдалось (рис. 26).

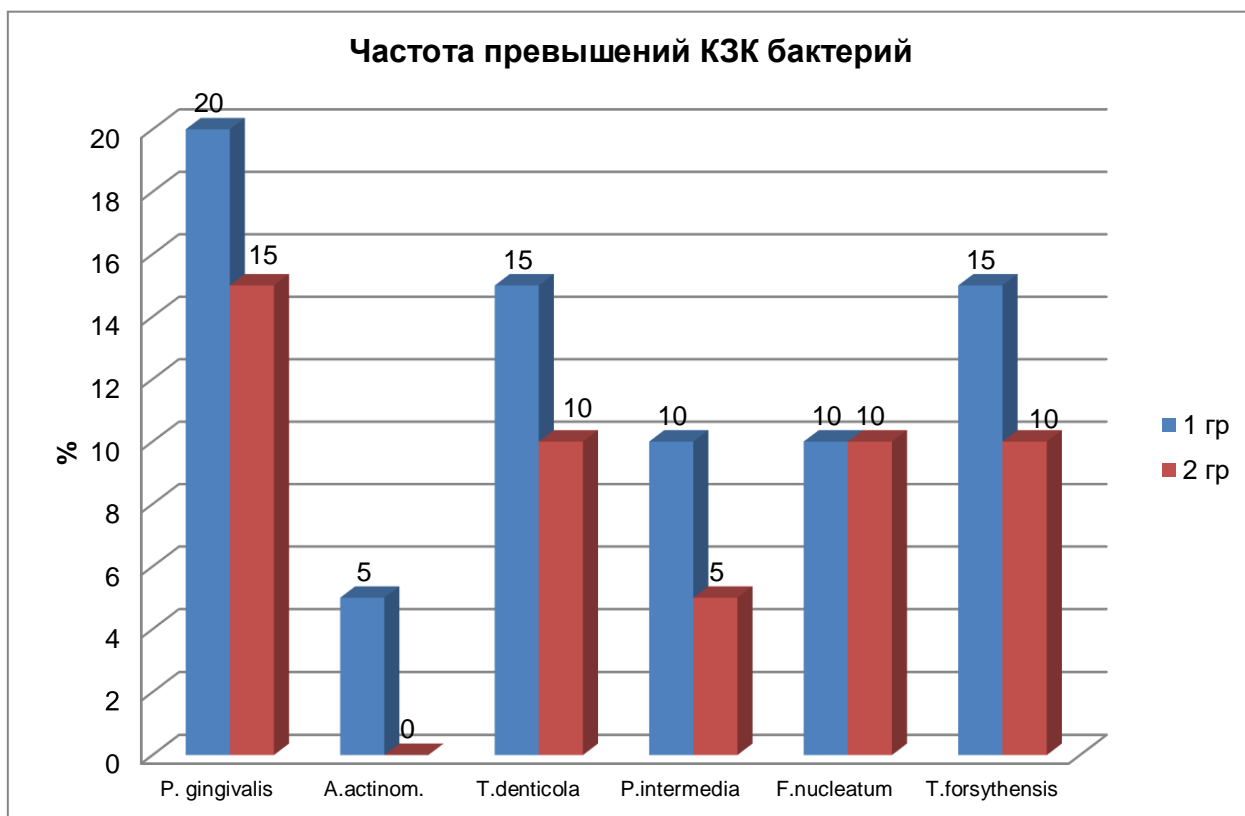


Рисунок 26. Частота превышений КЗК бактерий в содержимом периимплантационной борозды в группах после лечения

Общая микробная обсемененность периимплантационных карманов снижалась после окончания лечения у пациентов двух групп (табл. 24). 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 $2,95 \pm 0,17$, $p=0,041$) (рис. 27).

Таблица 24

Динамика относительного коэффициента содержания пародонтопатогенных бактерий в периимплантационных карманах ($Ig\Gamma\Xi/образец \cdot мм$) у пациентов 1 и 2 групп с различной тактикой лечения периимплантита

Группа	Исходно	Через 21 день	Через 3 мес.	Через 6 мес.
1 (n=20) стандартное лечение	$4,95 \pm 0,47$	$1,34 \pm 0,30^\circ$	$2,11 \pm 0,21^\circ$	$2,95 \pm 0,17^\circ$
2 (n=20)	$5,06 \pm 0,32$	$0,84 \pm 0,19^\circ$	$1,51 \pm 0,27^\circ$	$2,08 \pm 0,21^\circ$

ФДТ				
p	p=0,95	p=0,047	p=0,039	p=0,041

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

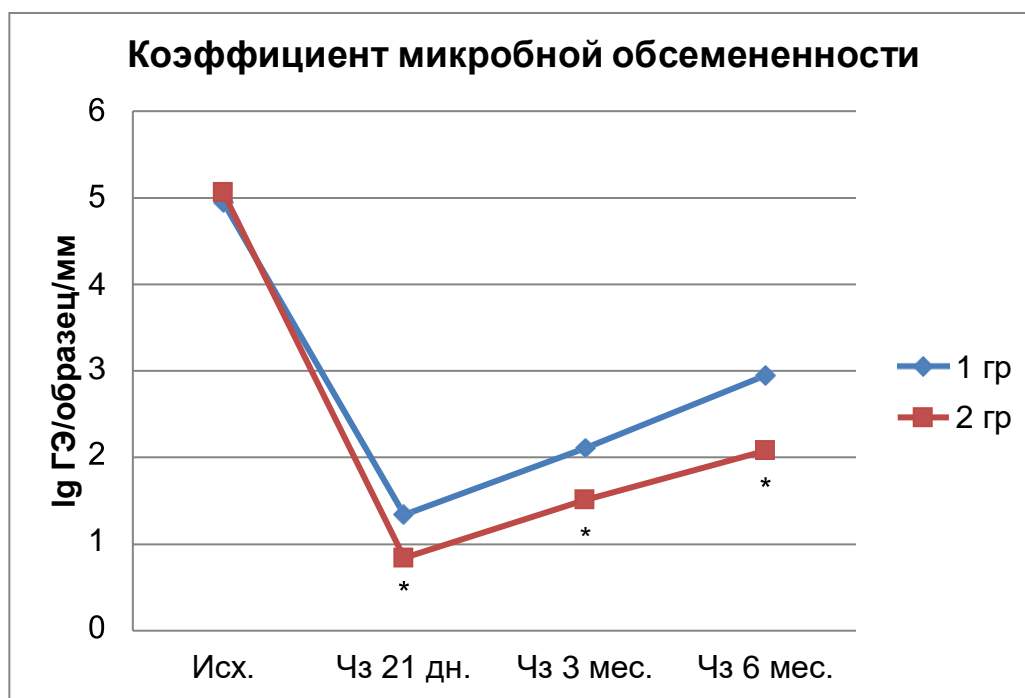


Рисунок 27. Динамика относительного коэффициента содержания пародонтопатогенных бактерий в периимплантационной борозде у пациентов 1 и 2 групп после лечения. * - статистически значимые различия между группами при $p < 0,05$.

Итак, у пациентов с периимплантитом после окончания лечения в ранний и отдаленный этапы лечения при применении ФДТ наблюдалось более эффективное лечение осложнения дентальной имплантации, подтвержденное более благоприятной динамикой клинико-лабораторных и микробиологических показателей.

3.3 Разработка тактики подключения фотодинамической терапии в состав комплексного базового лечения периимплантитов

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.

Изучение влияния ФДТ на исход лечения периимплантита было проведено методом составления таблиц сопряженности и их оценки (табл. 25).

Таблица 25

Таблица сопряжения наличия или отсутствия в составе лечения периимплантита ФДТ и удаления имплантата в отдаленный период после лечения в виде неэффективности лечения

ФДТ	Удаление имплантата в отдаленный период		Всего
	Да	Нет	
Есть (n=20)	1 (5%)	19 (95%)	20 (100%)
Нет (n=20)	9 (45%)	11 (55%)	20 (100%)
Всего	10 (25%)	30 (75%)	40 (100%)
χ^2, p	$\chi^2=4,51, p=0,033$		
Коэффициент контингенции (ассоциации)	0,318		

Результаты показали неэффективность базового лечения периимплантита, что подкреплено удалением имплантатов в 10 случаях (25%) Из них у 1 (10%) с проведенным ФДТ, остальные только с базовой терапией у 9 (90%) человек. Эффективное лечение периимплантита с участием ФДТ отмечено у 19 (63%) из 30 больных, при базовой терапией у 11 (37%) больных.

Коэффициент сопряжения Пирсона χ^2 составил 4,51, соответствующее значение доверительной вероятности соответствовало $p=0,033$, что свидетельствовало о статистически значимом влиянии ФДТ на эффективность консервативного лечения периимплантита. Коэффициент контингенции (ассоциации) составил 0,318, что указывало на весомый и прямой вклад ФДТ в успешность лечения периимплантита.

Далее в группе 1 больных до лечения изучены показатели изучаемых маркеров воспаления и деструкции в зависимости от эффективности лечения периодонтита. Данные представлены в таблице 26.

Таблица 26

Концентрация в периимплантационной борозде лабораторно-иммунологических показателей у пациентов 1 группы 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
TRACP5b, 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

Опираясь на значения концентрации ИЛ-6 и катепсина К до лечения возможно определить эффективность лечения периимплантита. Величина интерлейкина-6 (25,2 \pm 1,1 пг/мл против 21,6 \pm 0,8 пг/мл) и катепсина К (5,16 \pm 0,3 пмоль/л против 4,25 \pm 0,2 пмоль/л) была выше, на 17% (p=0,006) и 21,4% (p=0,034) соответственно. Другие изучаемые показатели статистически значимо не отличались по этому показателю.

В дальнейшем разработанные нами прогностические модели для определения риска развития низкой эффективности лечения периимплантита успешно реализованы.

У пациентов 1 группы в зависимости от результативности лечения проставляли ранг 1 в случае низкой эффективности и 0 при высокой эффективности терапии. У этих же пациентов соответственно рангу были учтены величины концентрации интерлейкина-6 и катепсина К в жидкости периимплантационной борозды до лечения. Далее с помощью ROC-анализа находили разделительный уровень, превышение которого сопровождалось повышением риска развития низкой эффективности последующего консервативного лечения.

Для концентрации интерлейкина-6 в жидкости периимплантационной борозды такой уровень соответствовал 21,7 пг/мл. Превышение концентрации ИЛ-6 в жидкости периимплантационной борозды уровня 21,7 пг/мл сопровождалось усилением риска развития низкой эффективности лечения с диагностической чувствительностью 99,5% и диагностической специфичностью 63,6% (рис. 28).

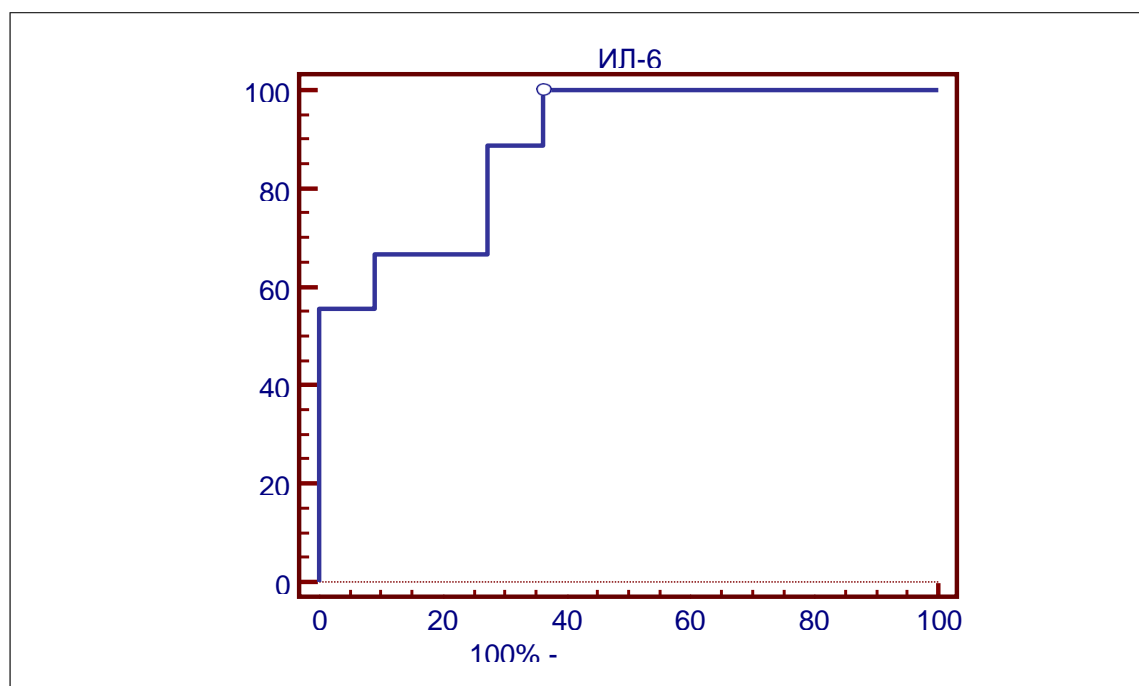


Рисунок 28. ROC-кривая соотношения диагностической чувствительности и специфичности при определении риска низкой эффективности лечения периимплантита по концентрации ИЛ-6 в жидкости периимплантационной борозды. Точкой указано соотношение чувствительности и специфичности при разделительном уровне.

Площадь, ограниченная ROC-кривой и опорной диагональной линией (AUC), составила $0,889 \pm 0,072$ (доверительный интервал с 95% вероятностью 0,748-1,0, z критерий 5,410 и $p < 0,0001$). Учитывая величину AUC, разработанное прогностическое правило было по качеству прогноза «хорошим».

В таблице 27 отражены уровни диагностической чувствительности и специфичности по прогнозу риска эффективности лечения периимплантита при различных исходных значениях концентрации ИЛ-6 в экссудате. Отношение шансов низкого риска лечения при достижении концентрации ИЛ-6 в экссудате 21,7 пг/мл составило 2,75. Следовательно, риск низкой эффективности лечения периимплантита при достижении концентрации ИЛ-6 в экссудате 21,7 пг/мл повышался в 2,75 раз.

Таблица 27

Показатели ROC анализа по уровню концентрации ИЛ-6 в жидкости периимплантационной борозды для оценки риска последующей эффективности лечения периимплантита стандартным способом

ИЛ-6, пг/мл	Показатели ROC анализа					
	Диагн. чувств.	ДИ диагн. чувств.	Диагн. специф.	ДИ диагн. специф.	Отн. шансов	ДИ отн. шансов
>18,4	100,00	66,4 - 100,0	9,09	0,2 - 41,3	1,10	0,2 - 7,1
>19,4	100,00	66,4 - 100,0	18,18	2,3 - 51,8	1,22	0,3 - 4,3
>19,7	100,00	66,4 - 100,0	27,27	6,0 - 61,0	1,37	0,5 - 3,6
>20,5	100,00	66,4 - 100,0	36,36	10,9 - 69,2	1,57	0,7 - 3,4
>20,9	100,00	66,4 - 100,0	45,45	16,7 - 76,6	1,83	1,0 - 3,5
>21,5	100,00	66,4 - 100,0	54,55	23,4 - 83,3	2,20	1,3 - 3,8
>21,7 *	99,5	66,4 - 100,0	63,64	30,8 - 89,1	2,75	1,8 - 4,3
>22,3	88,89	51,8 - 99,7	63,64	30,8 - 89,1	2,44	1,5 - 4,0
>22,4	88,89	51,8 - 99,7	72,73	39,0 - 94,0	3,26	2,1 - 5,0
>23	77,78	40,0 - 97,2	72,73	39,0 - 94,0	2,85	1,7 - 4,7
>23,2	66,67	29,9 - 92,5	72,73	39,0 - 94,0	2,44	1,4 - 4,4
>23,8	66,67	29,9 - 92,5	81,82	48,2 - 97,7	3,67	2,1 - 6,3
>24,1	66,67	29,9 - 92,5	90,91	58,7 - 99,8	7,33	4,5 - 12,1
>24,5	55,56	21,2 - 86,3	90,91	58,7 - 99,8	6,11	3,8 - 11,7

>25	55,56	21,2 - 86,3	100,00	71,5 - 100,0	5,76	3,3 - 11,1
>26	44,44	13,7 - 78,8	100,00	71,5 - 100,0	5,46	3,1 - 10,4
>26,2	33,33	7,5 - 70,1	100,00	71,5 - 100,0	5,11	2,9 - 9,8
>26,7	22,22	2,8 - 60,0	100,00	71,5 - 100,0	4,39	2,3 - 9,2

Примечание: * - разделительная точка cut-off, диагн. чувств. – диагностическая чувствительность, ДИ – доверительный интервал, диагн. специф. – диагностическая специфичность, отн. шансов – отношение шансов.

Для концентрации катепсина К в жидкости периимплантационной борозды такой уровень соответствовал 4,5 пмоль/л. Превышение концентрации катепсина К в жидкости периимплантационной борозды уровня 4,5 пмоль/л сопровождалось усилением риска развития низкой эффективности лечения с диагностической чувствительностью 77,8% и диагностической специфичностью 90,9% (рис. 29).

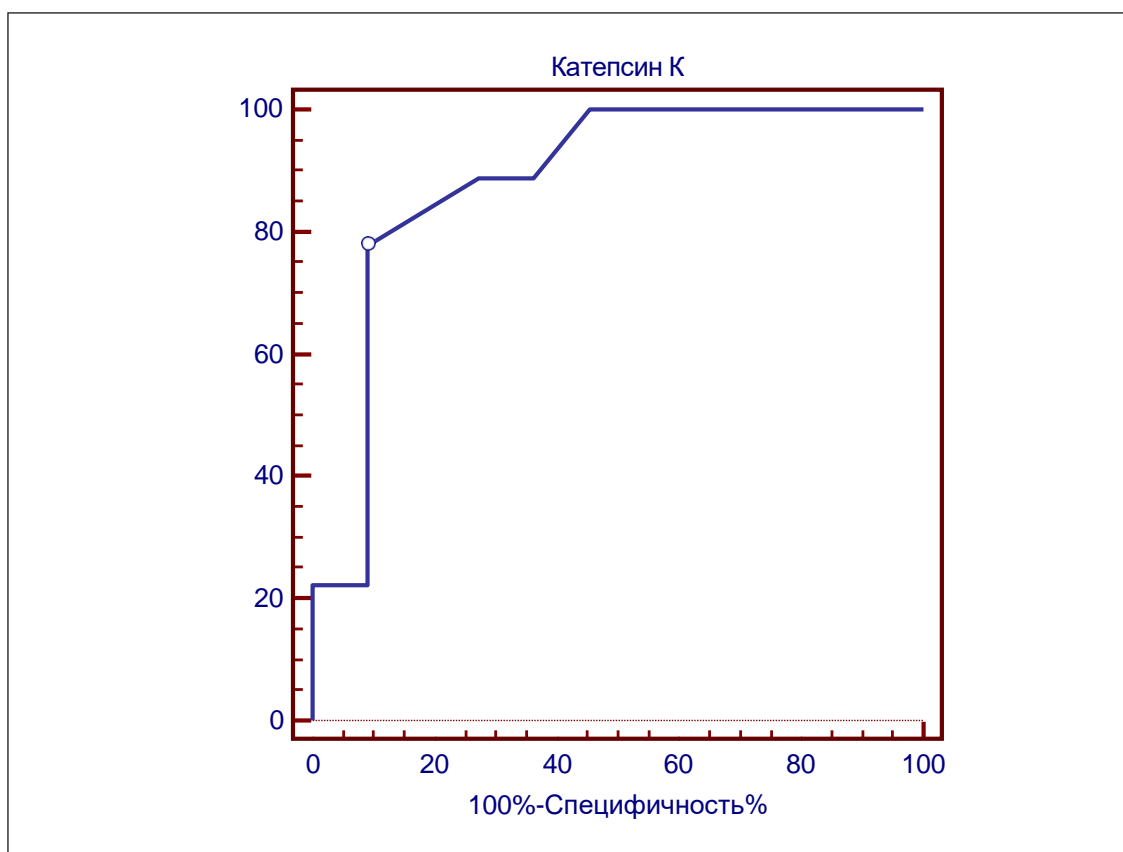


Рисунок 29. ROC-кривая соотношения диагностической чувствительности и специфичности при определении риска низкой эффективности лечения периимплантита по концентрации катепсина К в жидкости периимплантационной борозды. Точкой указано соотношение чувствительности и специфичности при разделительном уровне.

Площадь, ограниченная ROC-кривой и опорной диагональной линией (AUC), составила $0,884 \pm 0,08$ (доверительный интервал с 95% вероятностью $0,726-1,0$, z критерий 4,773 и $p < 0,0001$). Учитывая величину AUC, разработанное прогностическое правило было по качеству прогноза «хорошим».

В таблице 28 отражены уровни диагностической чувствительности и специфичности по прогнозу риска эффективности лечения периимплантита при различных исходных значениях концентрации катепсина К в экссудате. Отношение шансов низкого риска лечения при достижении концентрации катепсина К в экссудате 4,5 пмоль/л составило 8,56. Следовательно, риск низкой эффективности лечения периимплантита при достижении концентрации катепсина К в экссудате 4,5 пмоль/л повышался в 8,56 раз.

Таблица 28

Показатели ROC анализа по уровню концентрации катепсина К в жидкости периимплантационной борозды для оценки риска последующей эффективности лечения периимплантита стандартным способом

Катепсин К, пмоль/л	Показатели ROC анализа					
	Диагн. чувств.	ДИ диагн. чувств.	Диагн. специф.	ДИ диагн. специф.	Отн. шансов	ДИ отн. шансов
>3,3	100,00	66,4 - 100,0	9,09	0,2 - 41,3	1,10	0,2 - 7,1
>3,8	100,00	66,4 - 100,0	18,18	2,3 - 51,8	1,22	0,3 - 4,3
>3,9	100,00	66,4 - 100,0	27,27	6,0 - 61,0	1,37	0,5 - 3,6
>4	100,00	66,4 - 100,0	36,36	10,9 - 69,2	1,57	0,7 - 3,4
>4,2	100,00	66,4 - 100,0	54,55	23,4 - 83,3	2,20	1,3 - 3,8
>4,3	88,89	51,8 - 99,7	63,64	30,8 - 89,1	2,44	1,5 - 4,0
>4,4	88,89	51,8 - 99,7	72,73	39,0 - 94,0	3,26	2,1 - 5,0
>4,5 *	77,78	40,0 - 97,2	90,91	58,7 - 99,8	8,56	5,8 - 12,7
>4,7	66,67	29,9 - 92,5	90,91	58,7 - 99,8	7,33	4,5 - 12,1
>5,1	44,44	13,7 - 78,8	90,91	58,7 - 99,8	4,89	2,3 - 10,4
>5,4	33,33	7,5 - 70,1	90,91	58,7 - 99,8	3,67	1,4 - 9,4
>5,5	22,22	2,8 - 60,0	90,91	58,7 - 99,8	2,44	0,7 - 8,4
>5,7	22,22	2,8 - 60,0	100,00	71,5 - 100,0	2,37	0,6-7,6
>5,8	11,11	0,3 - 48,2	100,00	71,5 - 100,0	2,13	0,6-7,1

Примечание: * - разделительная точка cut-off, диагн. чувств. – диагностическая чувствительность, ДИ – доверительный интервал, диагн. специф. – диагностическая специфичность, отн. шансов – отношение шансов.

Далее характеризовали диагностическую информативность определения концентрации ФНО- α , ИЛ-6, катепсина К, ТРКФ и КЩФ в жидкости периимплантационной борозды для мониторинга пародонтологического статуса в зоне воспалительно-деструктивного

изменения у пациентов 2 группы при подключении ФДТ.

С этой целью проводили корреляционный анализ между изменением глубины периимплантационного кармана, с одной стороны, и концентрацией лабораторно-иммунологических показателей по ходу наблюдения, с другой стороны (табл. 29).

Таблица 29

Результаты корреляционного анализа связи между глубиной периимплантационных карманов и концентрацией лабораторно-иммунологических показателей в экссудате у пациентов 2 группы после окончания лечения

Показатель	Глубина периимплантационных карманов, мм	p
ФНО- α , пг/мл	0,45	0,004
ИЛ-6, пг/мл	0,76	0,0001
Катепсин К, пмоль/л	0,87	0,0001
TRACP5b, Ед/л	0,72	0,002
Активность щелочной фосфатазы, мкмоль/л	0,30	0,07

При проведении корреляционного анализа обнаружена связь между глубиной периимплантационных карманов и концентрацией в периимплантационной жидкости катепсина К ($R=0,87$, $p=0,0001$), ИЛ-6 ($R=0,76$, $p=0,0001$), тартрат-резистентной кислой фосфатазы ($R=0,72$, $p=0,002$).

В этой части исследования у пациентов 2 группы было изучено соотношение динамики катепсина К, ИЛ-6, ФНО- α и тартрат-резистентной кислой фосфатазы после окончания лечения с уровнем показателей у здоровых доноров. В этой группе концентрация ФНО- α оставалась повышенной по отношению к контрольному уровню без значительных колебаний в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения: через 21 день после окончания лечения кратность повышения составила 1,9 ($p<0,05$), через 3 и 6 мес. – 1,5 раза ($p<0,05$) (рис. 30).

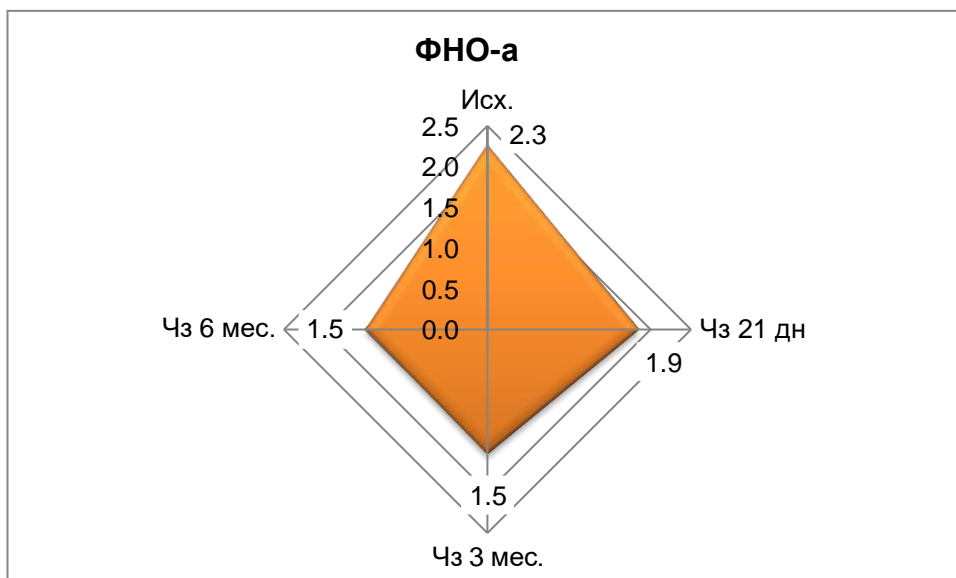


Рисунок 30. Кратность повышения концентрации ФНО- α в периимплантационной жидкости у пациентов 2 группы после лечения по отношению к контрольному уровню здоровых доноров

Концентрация ИЛ-6 в экссудате у пациентов 2 группы после окончания лечения резко снижалась уже через 21 день после лечения. Так, кратность

повышения исходного уровня ИЛ-6 относительно контроля составляла 11,2 ($p < 0,05$), а через 21 день после лечения – уже 2,8 ($p < 0,05$), через 3 мес. – 1,8 ($p < 0,05$) и через 6 мес. – 1,4 раза ($p < 0,05$) (рис. 31).

Кратность изменения повышения концентрации катепсина К в периимплантационной жидкости у пациентов 2 группы после лечения по отношению к контрольному уровню здоровых доноров последовательно снижалась, но без резких перепадов (рис. 32).

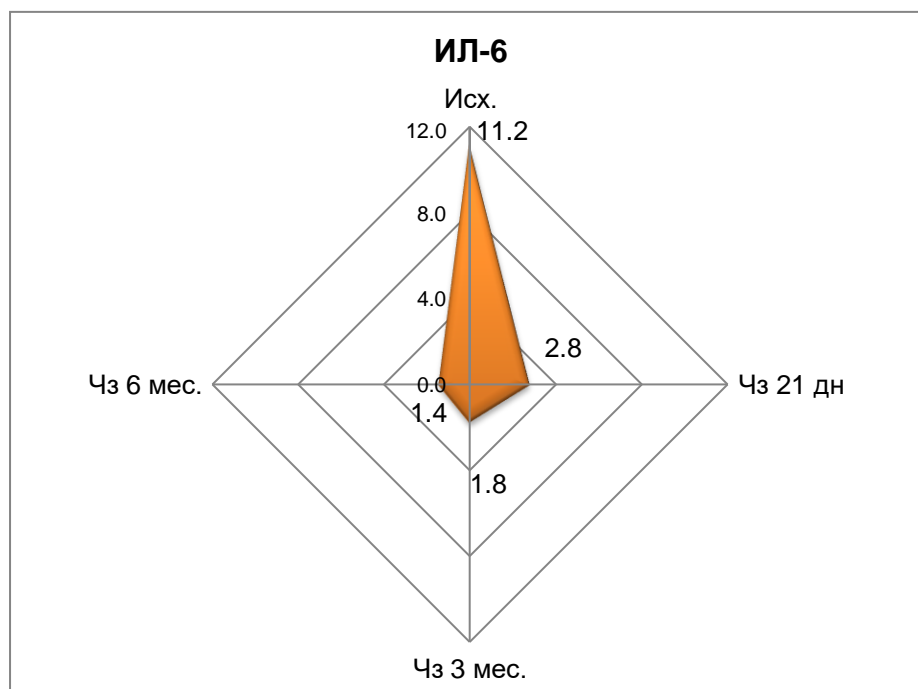


Рисунок 31. Кратность повышения концентрации ИЛ-6 в периимплантационной жидкости у пациентов 2 группы после лечения по отношению к контрольному уровню здоровых доноров

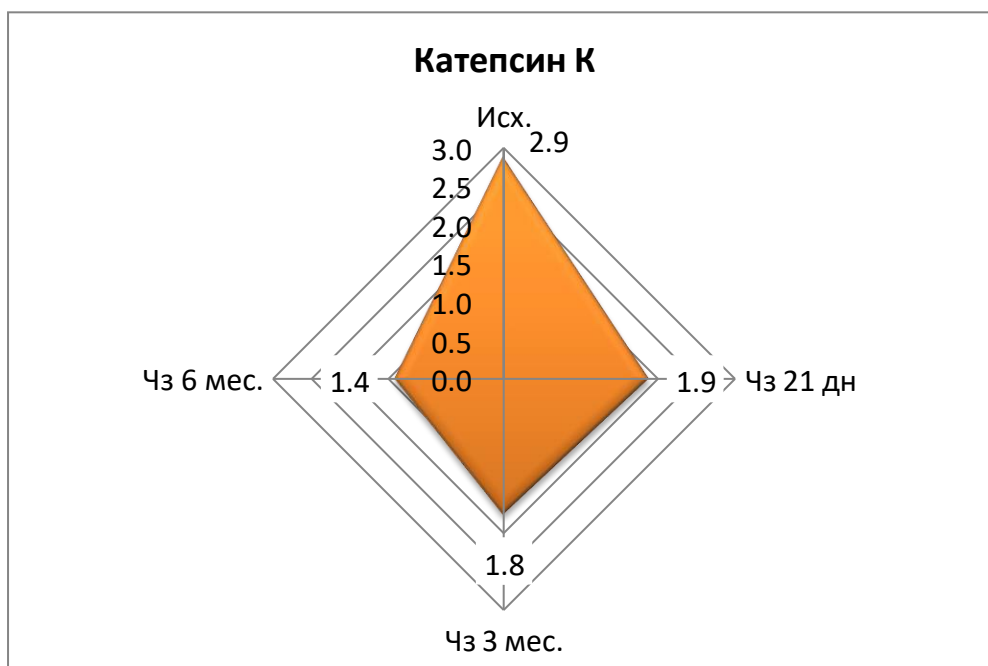


Рисунок 32. Кратность повышения концентрации катепсина К в периимплантационной жидкости у пациентов 2 группы после лечения по отношению к контрольному уровню здоровых доноров

Кратность повышения концентрации ТРКФ в периимплантационной жидкости у пациентов 2 группы после лечения по отношению к контрольному уровню здоровых доноров, как и катепсина К, последовательно и постепенно снижалась (рис. 33). Так, кратность повышения исходного уровня ТРКФ относительно контроля составляла 1,5 ($p < 0,05$), через 21 день после лечения – 1,3 ($p < 0,05$), через 3 и 6 мес. приближалась к уровню здоровых доноров (рис. 33).

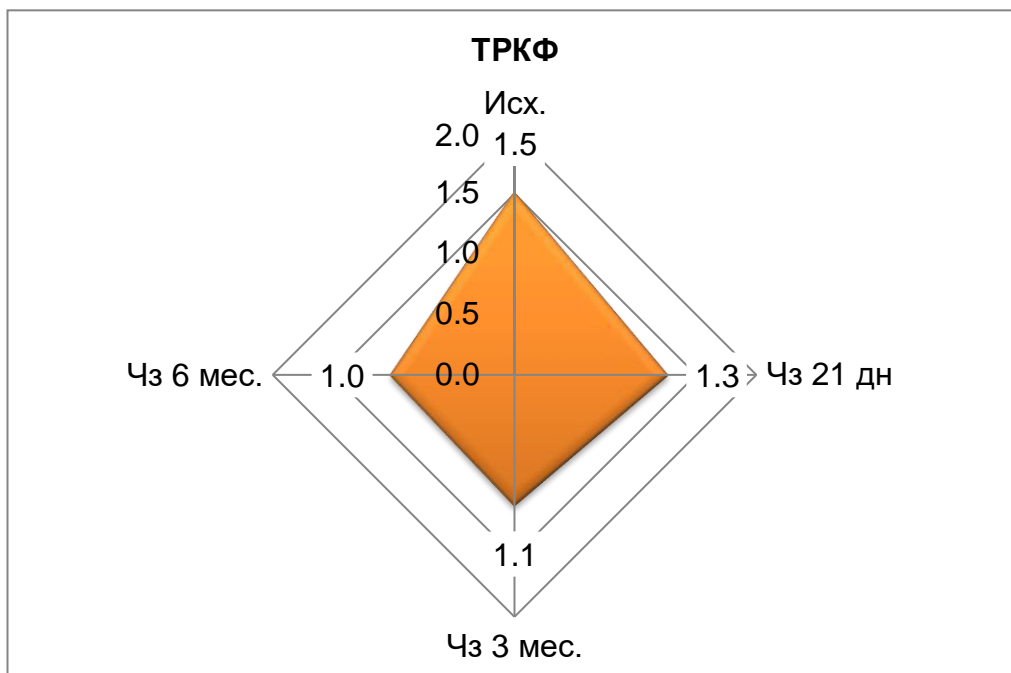


Рисунок 33. Кратность повышения концентрации ТРКФ в периимплантационной жидкости у пациентов 2 группы после лечения по отношению к контрольному уровню здоровых доноров

Повышение концентрации костной щелочной фосфатазы в периимплантационной жидкости у пациентов 2 группы после лечения по отношению к контрольному уровню здоровых доноров оставалось практически на одном и том же уровне (рис. 34).

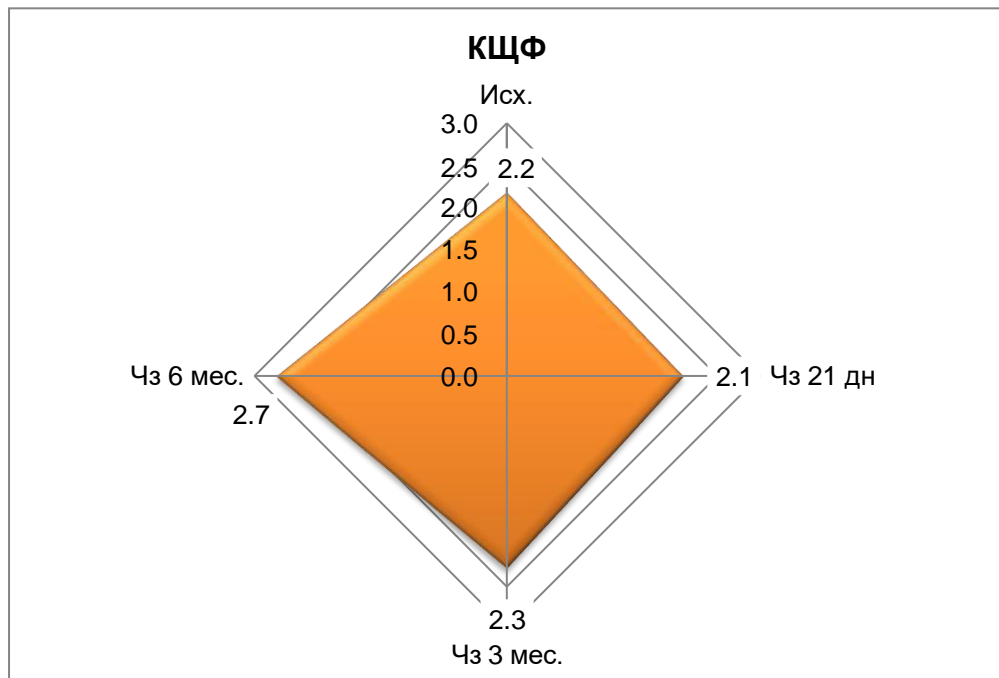


Рисунок 34. Кратность повышения концентрации костной щелочной фосфатазы в периимплантационной жидкости у пациентов 2 группы после лечения по отношению к контрольному уровню здоровых доноров

Таким образом, показатели маркеров у пациентов 2 группы изменились и концентрация ТРКФ достигла уровня здоровых людей в десневой жидкости 1,5 ($p < 0,05$), концентрация катепсина К и ИЛ-6 максимально приблизилась к контрольному уровню 1,4 раза ($p < 0,05$) и 1,4 раза ($p < 0,05$). Это можно объяснить фотодинамическом воздействии на синтез провоспалительных цитокинов и активности остеокластов

ГЛАВА 4

Обсуждение результатов собственных исследований

Периимплантит является наиболее частой причиной несостоятельности дентальных имплантатов, в связи с чем, вопросы профилактики и лечения периимплантных заболеваний занимают важное место в стоматологии. В отчете на шестом европейском семинаре по пародонтологии, подводя итоги широкомасштабного эпидемиологического исследования, Lindhe J. и Meyle J. сообщили о частоте мукозита до 80% и периимплантита между 28% и 56% [108]. В другом эпидемиологическом исследовании Mombelli A. (2012) было отмечено, что у 20% всех пациентов после дентальной имплантации и в 10% от количества имплантантов был выявлен периимплантит [117]. Лечение периимплантита может быть консервативным или хирургическим, что зависит от степени тяжести поражения. От эффективности лечения периимплантита зависит успешность имплантологического лечения и состоятельность дентальных имплантатов.

Из-за сниженной васкуляризации, большей плотности коллагеновых волокон и малого числа фибробластов в субэпителиальных слоях, параллельной ориентации коллагеновых волокон относительно имплантата, периимплантационные ткани более восприимчивы к воспалительным заболеваниям, чем интактные ткани пародонта [182]. Этот феномен подтвержден иммуногистохимически при исследовании воспалительного инфильтрата и тканевой экспрессии в периимплантационной области оксида азота, VEGF, лимфоцитов, Ki-67, металлопротеиназ [159,176]. В последние годы разрабатываются меры по оптимизации консервативного лечения периимплантитов, среди них – лечение лазером, фотодинамическая терапия.

При использовании фотодинамической терапии у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта было доказано бактерицидное действие в отношении аэробных и анаэробных бактерий (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Streptococcus mutans*, *Enterococcus faecalis*) в диапазоне длин волн 580-1400

нм и концентрации толуидинового синего 10-50 мкг/мл [40,113]. Использование ФДТ при лечении мукозитов и периимплантитов в исследованиях Schwarz F. et al. (2008), Bassetti M. et al. (2013) позволило выявить бактерицидный эффект в отношении пародонтопатогенных бактерий, сохраняющийся до 12 месяцев после окончания лечения, наряду со снижением провоспалительного медиатора ИЛ-1 в периимплантационной жидкости [48,150]. Авторы рекомендовали ФДТ как дополнительный вариант лечения, но подчеркивали необходимость дальнейших клинических исследований для подтверждения выдвинутой гипотезы.

При оптимизации консервативной терапии периимплантитов дизайн исследований чаще всего предполагает изучение краткосрочных эффектов от механических видов очистки и воздушной полировки, антисептических обработок, местного и системного введения антибиотиков. При лазерной и фотодинамической терапии периимплантитов в немногочисленных источниках литературы также прослеживаются ранние последствия и отсутствует изучение долгосрочных перспектив [53,56,86]. Между тем, именно, отдаленные последствия крайне важны для понимания полезности метода, оптимизирующего терапию периимплантитов. «Идеальная» терапия периимплантита представляет собой комплексный подход и индивидуальную тактику по организации лечения с учетом многофакторной этиологии заболевания и различного фонового состояния в каждом конкретном клиническом случае. В связи с вышеизложенным, целью настоящего исследования явилось повысить эффективность комбинированного лечения дентального периимплантита с применением метода фотодинамической терапии по данным клинических, микробиологических и иммунологических исследований в динамике раннего и отдаленного этапов после окончания лечения. Одной из ключевых задач работы было разработать и внедрить тактику использования фотодинамической терапии для лечения периимплантитов в составе комплексного лечения осложнений дентальной имплантации на основе исходной оценки локальной секреции

провоспалительных медиаторов и выраженности остеодеструктивных процессов в периимплантационной зоне.

Диссертационное исследование проходило в два этапа – лабораторный и клинический. Критериями включения пациентов в исследование являлись возраст старше 18 лет, наличие у пациента установленного в ходе обследования диагноза дентального периимплантита I и II степени (МКБ К 10.2). После рандомизации пациентов в группы, в зависимости от метода лечения, исходные значения всех исследуемых параметров не имели статистических различий. Исследовали два метода лечения периимплантита с комплексной базовой терапией и с включенным в состав комплексного лечения фотодинамическим воздействием с 1% гелем Гелеофор. Отличительной особенностью проспективного исследования явилось то, что был изучен как ранний, так и отдаленный период после окончания лечения периимплантита.

До лечения у пациентов двух групп имело место плохое состояние гигиены полости рта, повышенная кровоточивость десен, воспалительно-деструктивные изменения пародонта в области периимплантита 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 – $5,06 \pm 0,32$.

Отсутствие воспалительно-деструктивных изменений в периимплантационной области после операции наряду с хорошей гигиеной полости рта обеспечивает хорошую выживаемость имплантатов и их стабильное функционирование. Развитию воспалительно-деструктивных изменений в периимплантационной области могут способствовать не только нарушения микробиоценоза, но и состояние локальной иммунной защиты

[108,169,171]. В связи с этим, информация о местном иммунитете в периимплантационной зоне, цитокиновом профиле в жидкости периимплантационной борозды позволит создать представление о патогенетическом фоне для развития затяжных воспалительных изменений в области дентального периимплантита.

У пациентов двух групп до лечения имело место многократное повышение воспалительных медиаторов в экссудате периимплантных карманов. Кратность превышения концентрации ФНО- α в экссудате периимплантационных карманов в 1 и 2 группах относительно аналогичного показателя в десневой жидкости у здоровых доноров составила, соответственно, 2,3 ($p < 0,05$) и 2,25 раза ($p < 0,05$). Кратность превышения концентрации ИЛ-6 относительно условной нормы здоровых доноров в 1 группе составила 10,6 ($p < 0,05$), а во 2 группе – 11,2 ($p < 0,05$).

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 ($p < 0,05$). Относительно аналогичного показателя в десневой жидкости у здоровых доноров концентрация ТРКФ 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. Таким образом, в экссудате периимплантационной зоны концентрация маркеров активированных остеокластов была повышенной, что свидетельствовало об усилении остеокластической резорбции костной ткани альвеолярных отростков челюстей.

Итак, до лечения у пациентов двух групп наблюдали повышение концентрации в экссудате воспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО- α , маркеров остеорезорбции тартрат-резистентной кислой фосфатазы 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 применяется стандартный комплекс мер, включающий гигиенические мероприятия, местную антисептическую обработку хлоргексидин-содержащими растворами, местную антибактериальную терапию [78]. Нами в качестве дополнительного этиотропного антимикробного воздействия при лечении периимплантита использовали фотодинамическую терапию.

В публикациях ряда авторов при применении фотодинамической терапии для лечения гнойных ран и осложнившихся трофических язв мягких тканей отмечался прямой местный бактерицидный и бактериостатический эффект, резко сокращалась контаминация бактериями, вирусами, грибами. Полная санация гнойных очагов достигалась через 2-3 суток [32]. После курсов ФДТ при лечении хронического пародонтита многими авторами выявлено выраженное снижение или полное исчезновение пародонтопатогенной микрофлоры в пародонтальных карманах [16,37,63].

Кроме того, ФДТ способствовала уничтожению поврежденных и активно пролиферирующих клеток вследствие накопления в них фоточувствительных субстанций и воздействия фотохимической реакции с использованием фотосенсибилизатора и света определенной длины волны. В поврежденных клетках при воспалении, бактериях, вирусах накапливаются порфириновые фотосенсибилизаторы, которые под воздействием света образуют активные формы кислорода, запускается окислительный стресс, способствующий уничтожению клеток. В связи с механизмом действия ФДТ эффективно используется при лечении воспалительных заболеваний пародонта [1,10,11,71,130]. В работе Кречиной Е.К. с соавт. (2006) было установлено влияние ФДТ не только на микробиологический фактор, но и на микроциркуляторное обеспечение и кислородный обмен в тканях при лечении хронического генерализованного пародонтита [20]. Авторами

подчеркивалось, что в результате фотодинамического воздействия в тканях пародонта усиливался тканевой кровоток, повышалось кислородное обеспечение тканей десны. Учитывая установленное воздействие ФДТ на циркуляторно-метаболическое обеспечение десен при лечении хронического пародонтита, можно предположить влияние фотодинамической терапии на состояние локальной иммунной защиты и активность костного метаболизма в зоне дентального периимплантита, что явилось целью нашего исследования.

Клиническое обследование пациентов после лечения продемонстрировало следующее. У всех пациентов после ФДТ по сравнению с группой сравнения через 21 день, 3 и 6 месяцев после окончания лечения отмечалось улучшение местного стоматологического статуса что выражалось в отсутствии признаков воспаления в мягких тканях. Во 2 группе больных на рентгенограмме через 6 месяцев после окончания лечения не отмечалось увеличения деструкции костной ткани. Контуры альвеолярного отростка челюстей были более четкими, отсутствовали очаги остеопороза. В области дефектов наблюдался прирост костной ткани.

После лечения 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. 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.

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%. 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.

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.

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. 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%. 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 костной ткани взрослого человека постоянно протекают два альтернативных, но взаимодополняющих процесса костного ремоделирования: разрушение костной ткани остеокластами и созидание нового матрикса остеобластами. Костное ремоделирование направлено на приспособление кости функциональным нагрузкам, усиление их прочности, улучшение архитектоники и устранение повреждений костной ткани. Остеорезорбция происходит за счет остеокластов, активность которых регулируется гормонами, факторами роста, витаминами и в том числе провоспалительными цитокинами (трансформирующий ростовой фактор- α , ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6) [108,169,171]. 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. Таким образом, 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.

Активность тартрат-резистентной кислой фосфатазы 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 тартрат-резистентной кислой фосфатазы 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% ($p = 0,032$).

Тартрат-резистентная кислая фосфатаза представляет собой гидролазу. Субстрат для фермента - фосфомоноэфиры ортофосфата в кислой среде. Фермент секретируется гофрированной каемкой остеокластов в резорбционные лакуны, а затем поступает в сыворотку крови и биологические жидкости полости рта. Существуют сложности при биохимическом исследовании активности тартрат-резистентной кислой фосфатазы: нестабильность фермента из-за действия сывороточных и

тканевых ингибиторов. Разработанная тест-система на основе иммуноферментного анализа позволила точно определить концентрацию фермента. Однако, новые лабораторные методы оценки остеомаркера в биологических средах требуют наработки норм, понимания изменения их концентрации при патологии и сопоставления с клиническими симптомами заболеваний, что позволит выявить диагностическую информативность маркера.

В фундаментальном исследовании Mundy G. R. было доказано, что цитокины ИЛ-1 и ИЛ-6, а также факторы роста EGF, TGF- β , TGF- α , простагландины не только активируют остеокласты, но и подавляют функциональную активность остеобластов [122]. Маркером интенсивности образования костной ткани является костный изофермент щелочной фосфатазы, которая синтезируется остеобластами. Щелочная фосфатаза участвует в расщеплении пирофосфата – потенциального ингибитора минерализации. В работе было установлено, что активность костной щелочной фосфатазы в содержимом периимплантационной борозды у пациентов 1 и 2 групп с различной тактикой лечения периимплантита после окончания лечения не изменялась.

Таким образом, изменения активности ТРКФ запаздывали по сравнению с изменением содержания катепсина К в экссудате периимплантационной борозды. Следовательно, определение концентрации катепсина К было более информативным и лучше отражало динамику активности остеокластов. По совокупности сведений можно заключить, что активность остеокластов при подключении к стандартной терапии периимплантита ФДТ ограничивалась в большей мере, что задерживало остеокластическую резорбцию костной ткани.

После окончания лечения у пациентов двух групп общая микробная обсемененность периимплантационных карманов снижалась. 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.

На следующем этапе работы была осуществлена разработка тактики включения фотодинамической терапии в состав комплексного стандартного лечения периимплантитов. На первом этапе оценивали влияние ФДТ на результаты лечения периимплантитов. По современным данным вследствие воспалительно-деструктивных изменений в периимплантационной области неудачные исходы дентальной имплантации с удалением имплантата составляют от 4% до 12% и более [6, 25,35]. 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 имплантат удаляли. Статистически высокий коэффициент контингенции (ассоциации) и критерий Пирсона χ^2 , соответствующая доверительная вероятность сопряжения подтверждали значимое влияние ФДТ на эффективность лечения периимплантита.

Учет эффективности лечения периимплантита во 2 группе при оценке исходных изучаемых показателей позволил выявить обстоятельство, которое позволило разработать прогностические модели для оценки риска развития низкой эффективности лечения. Исходно концентрация интерлейкина-6 в периимплантационной борозде и катепсина К была выше на 17% ($p=0,006$) и 21,4% ($p=0,034$) соответственно. Остальные изучаемые показатели не отличались по величине в зависимости от эффективности лечения.

Прогностическая ценность исходного определения в периимплантационной жидкости катепсина К и ИЛ-6 перед лечением дентального периимплантита была выявлена нами впервые. Кроме того, в десневой или периимплантационной жидкости катепсин К в научных исследованиях ранее не определялся при других стоматологических заболеваниях. Между тем, физиологическая и биологическая значимость катепсина К крайне высокая.

Катепсин К относится к основным протеолитическим ферментам, секретировавшимся непосредственно из активированных остеокластов. Циркулирующие многоядерные предшественники остеокластов под воздействием колониестимулирующего фактора-1 (CSF-1) и RANKL прикрепляются к кости и дифференцируются в зрелый остеокласт (рис. 35). RANKL стимулирует активацию остеокластов и способствует внутренним структурным перестройкам за счет трансформации актинового внутриклеточного цитоскелета. Остеокласт закрепляется своими отростками к кости (рис. 36). В результате между поверхностью кости и базальной мембраной остеокласта образуется полость или герметично закрытый отсек. Под воздействием RANKL остеокласты начинают секретировать в полость протоны, закисляя среду. На следующем этапе остеоциты секретируют в

резорбтивную ямку протеолитические ферменты - тартратрезистентную кислую фосфатазу и катепсин К [183]. Именно деятельность ферментов приводит к рассасыванию костной ткани, деградации минеральной и коллагеновой составляющих кости [183].

Жизнедеятельность остеокластов и их участие в последующих циклах резорбции костной ткани наряду с гормонами регулируется цитокинами. На рис. 37. перечислены цитокины, которые активируют или ингибируют остеокластогенез [85].

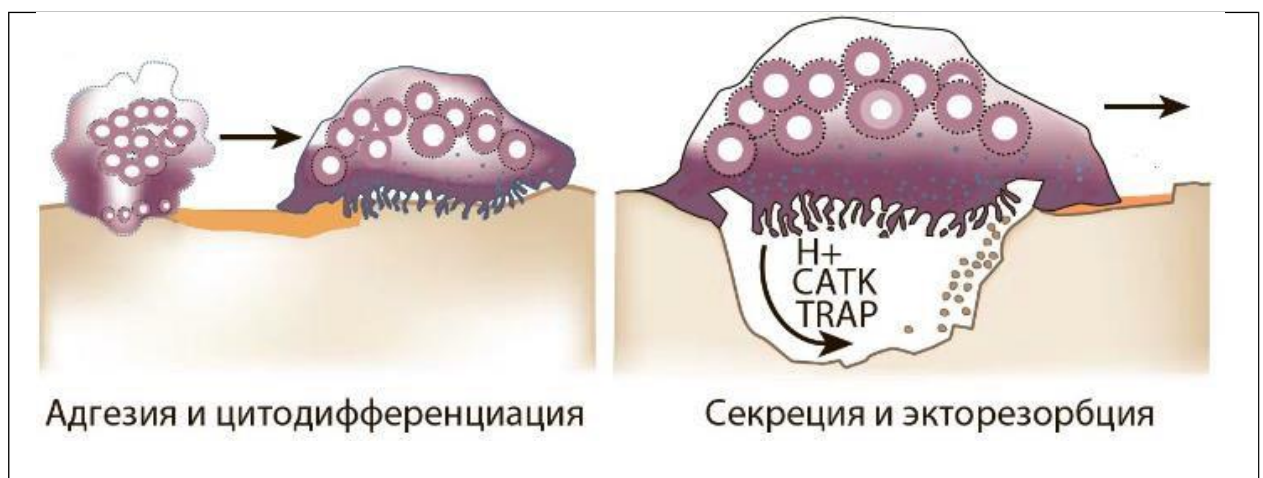


Рис.35. Этапы созревания и функционирования остеокластов. САТК-катепсинК, TRAP - тартратрезистентная кислая фосфатаза.

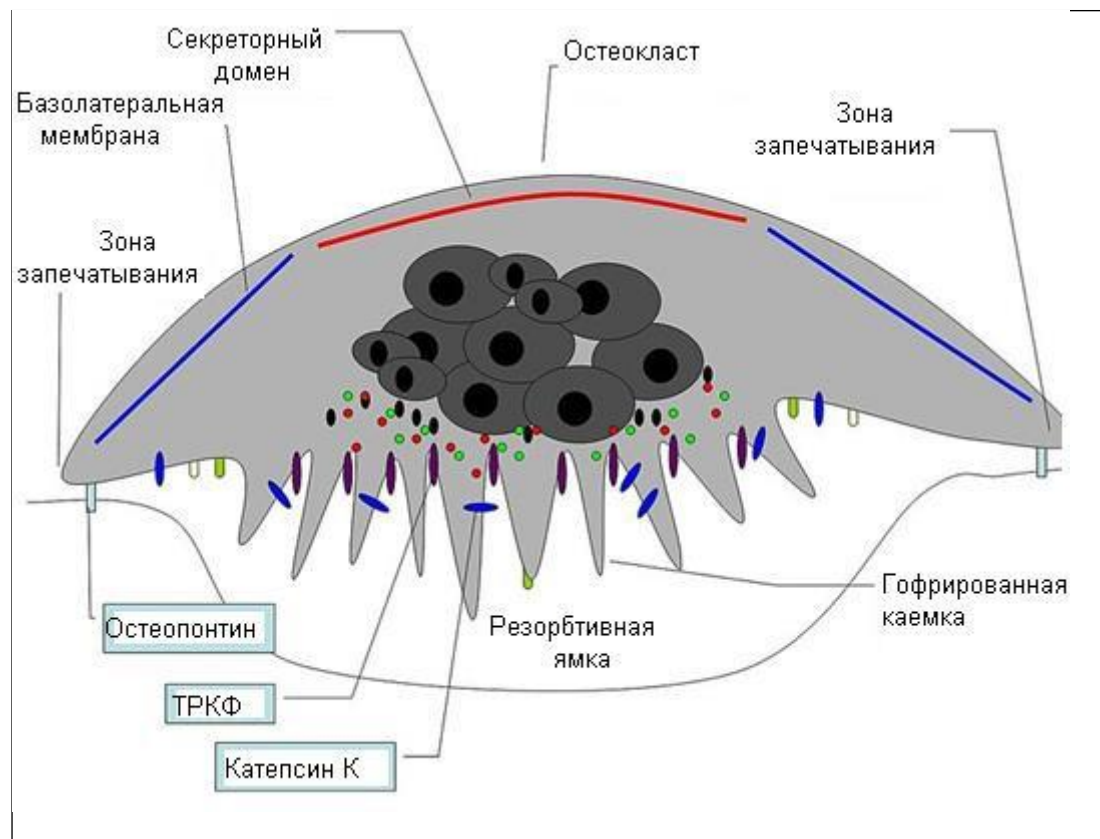


Рис. 36. Строение остеокласта и его взаимодействие с костью.

К цитокинам, активирующим остеокластогенез и резорбцию костной ткани, относят провоспалительные медиаторы ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-8, ИЛ-11, ИЛ-15, ИЛ-17 и ИЛ-32. Угнетают остеокластогенез противовоспалительные цитокины - интерфероны, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-18 и ИЛ-33 [126,147] (рис. 37).

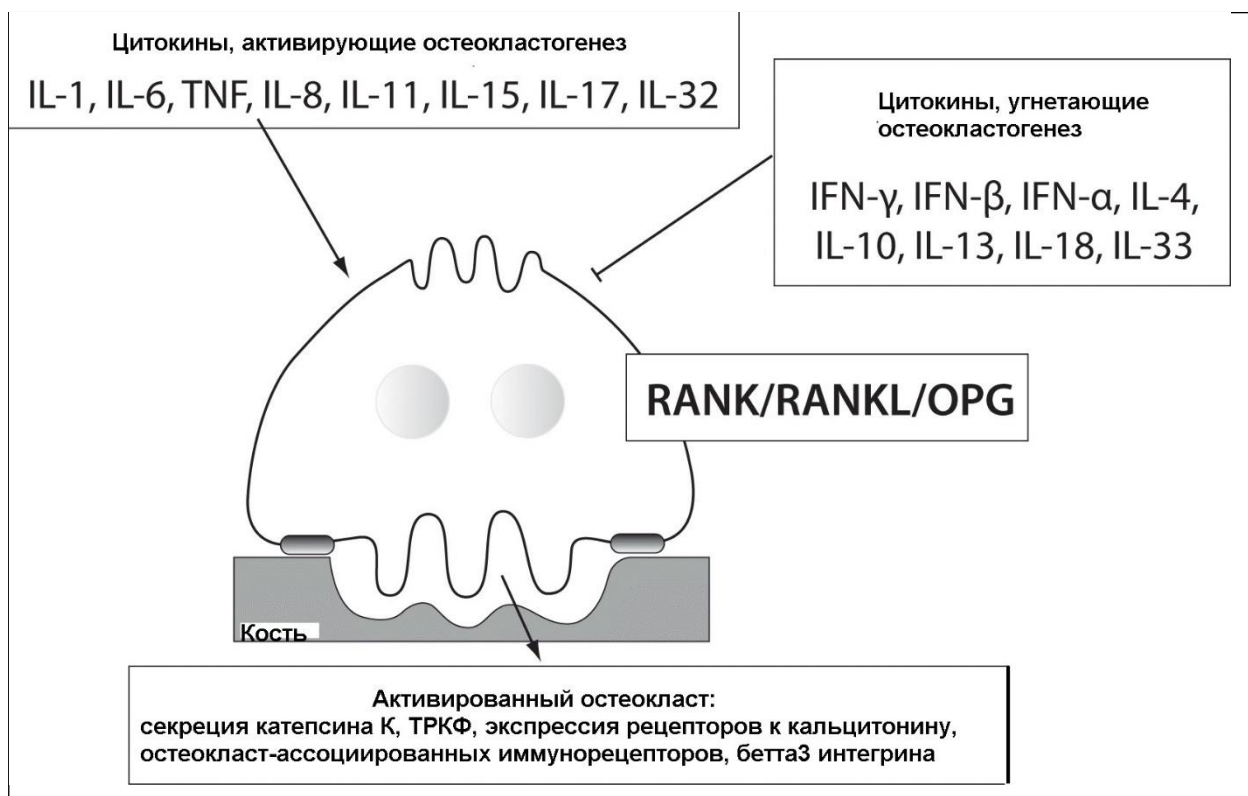


Рис. 37. Цитокины, активирующие и ингибирующие остеокластогенез.

Одним из наиболее активных активаторов остеокластогенеза является цитокин ИЛ-6 [105]. Он может взаимодействовать с rИЛ6Р, активирует синтез простагландина Е2 [116,178] (рис. 38). На рис. 4 изображена плазматическая мембрана предшественника остеокласта, снабженная рецепторами для ИЛ-6. Связывание ИЛ-6 с их соответствующими рецепторами способствует трансформации преостеокласта в остеокласт посредством RANKL-RANK.

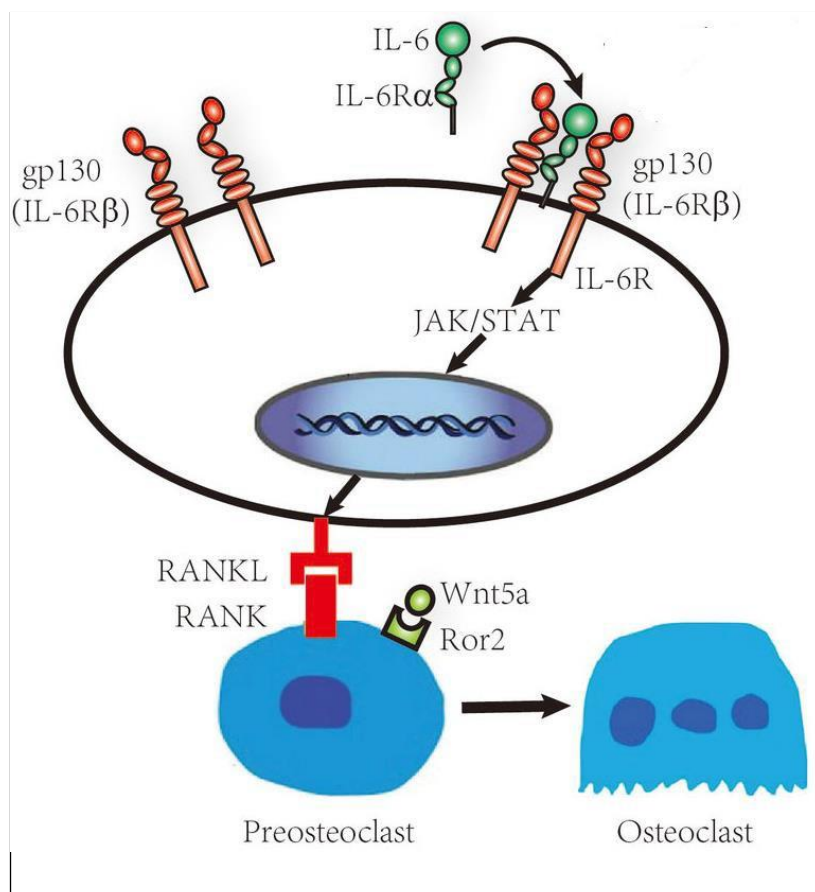


Рис. 38. Механизм активации остеокластогенеза за счет действия цитокина ИЛ-6.

В нашем исследовании с помощью ROC-анализа были установлены диагностически значимые уровни ИЛ-6 и катепсина К для прогноза эффективности лечения периимплантита 21,7 пг/мл и/или уровень 4,5 пмоль/л, соответственно. Таким образом, была разработана индивидуальная тактика назначения ФДТ для оптимизации лечения периимплантита.

В результате корреляционного анализа между изменением глубины периимплантационного кармана, с одной стороны, и концентрацией лабораторно-иммунологических показателей в динамике наблюдения, с другой стороны, установлена прямая связь между глубиной периимплантационных карманов и концентрацией в периимплантационной жидкости катепсина К ($R=0,87$, $p=0,0001$), ИЛ-6 ($R=0,76$, $p=0,0001$), тартрат-резистентной кислой фосфатазы ($R=0,72$, $p=0,002$).

маркеры активности остеокластов катепсина К и тартрат-резистентной кислой фосфатазы, маркера воспаления ИЛ-6 могут служить для мониторинга выраженности воспалительно-деструктивных изменений при периимплантите.

Таким образом, оценка интенсивности локальных воспалительно-деструктивных процессов в зоне периимплантита на основе исследования ИЛ-6, ТРКФ и катепсина К в периимплантационной жидкости имеет прогностическое значение для определения дальнейшего течения осложнения имплантации. Полученные результаты послужили основанием для включения измерения концентрации ИЛ-6 и катепсина К в периимплантационной жидкости в алгоритм обследования пациентов с периимплантитом для оценки прогноза успешности лечения и оптимизации тактики применения ФДТ.

Стандартизация исследования лабораторных маркеров воспаления и костного ремоделирования в биологических жидкостях полости рта необходима для оптимизации обследования стоматологических больных и контроля активности остеорезорбции в альвеолярных отростках челюстей.

Заключение

При лечении дентального периимплантита необходимо как этиотропное воздействие на пародонтогенные бактерии, так и патогенетическое воздействие на локальные иммунные защитные механизмы и связанные с ними деструктивные процессы в периимплантационной зоне. В работе доказано многократное повышение концентрации провоспалительных медиаторов ИЛ-6 и ФНО- α в жидкости периимплантационной борозды, маркеров активированных остеокластов катепсина К и тартрат-резистентной кислотой фосфатазы в зоне дентального периимплантита.

Комплексное консервативное лечение периимплантита с включением фотодинамической терапией позволило добиться повышения эффективности лечения с клинико-лабораторным выздоровлением до 95% по сравнению с 55% при базовой терапии. Следовательно разработанный комбинированный метод лечения дентального периимплантита высокоэффективен, приводит к купированию воспалительно-деструктивных процессов и ослаблению резорбции костной ткани в периимплантитном участке в отдаленные сроки после окончания лечения.

ВЫВОДЫ

1. Добавление фотодинамической терапии дополнительно к комплексу 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 СОКРАЩЕНИЙ

ИЛ - интерлейкин

КЩФ - костная щелочная фосфатаза

ТРЛФ - тартрат-резистентная кислая фосфатаза

ФДТ - фотодинамическая терапия

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

Список литературы:

1. Абрамова, Н. Е. Результаты применения антибактериальной фотодинамической терапии в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / Н. Е. Абрамова, И. А. Киброцашвили, Е. В. Леонова и др. // Институт Стоматологии. - 2011. - №1.- С.96 -97.
2. Александрова, Ю.А., Современное представление о профилактике и лечении переимплантата / Ю.А. Александрова, А. Потривайло, В.Ф. Прикулс, **Э.Ш. Алескеров** // Медицинский Алфавит. -2020. - № 12. – С. 8-11
3. **Алескеров, Э.Ш.**, Амхадова, М.А., Борискина, О.А. Профилактика и лечение периимплантата Материалы первой Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновационные исследования молодых специалистов в медицине». - Москва 23 - 24 апреля 2020. – С. 68-69.
4. Блинова, А.В., Рюмшин, Р.А., Периимплантит - основное осложнение дентальной имплантации (обзор литературы) / А.В. Блинова, Р.А. Рюмшин, В.А. Румянцев // Верхневолжский медицинский журнал. 2018. Т. 17. № 1. С. 13-18
5. Гельфанд, Б.Р. Сепсис: современное состояние проблемы // Инфекции и антимикробная терапия. - 2001. - Т.3, №3. - С.3-4.
6. Головина, Е.С., Тлустенко, В.П., Структурно-регуляторные процессы в костной ткани при воспалительно-деструктивных состояниях периимплантатной зоны / Е.С. Головина, В.П. Тлустенко, Ф.Н. Гильмиярова, Е.А. Кузнецова, В.С. Тлустенко // Российский вестник дентальной имплантологии. – 2010. – №1(21). – С. 86 - 88.
7. Гударьян, А.А. Системный подход к профилактике и лечению дентального периимплантата при выявлении факторов риска его возникновения // Вестник стоматологии. 2014. №3. С.51-54.
8. Гуськов, А.В., Митин, Н.Е., Дентальная имплантация: состояние вопроса на сегодняшний день (обзор литературы) / А.В. Гуськов, Н.Е.

- Митин, Д.А. Зиманков, Д.Б. Мирнигматова, М.И. Гришин // Клиническая стоматология. 2017. № 2 (82). С. 32-34.
9. Емельяненко, Л.А., Блоцкий, А.А., Иммуно-биохимическая оценка эффективности фотодинамической и антиоксидантной терапии больных хроническими синуситами / Л.А. Емельяненко, А.А. Блоцкий // Новости отоларингологии и логопатологии. – 2001. – С.54-56.
- 10.Ефремова, Н. В. Клинико-функциональное обоснование лечения заболеваний пародонта методом фотодинамической терапии: автореф. дис....канд. мед. наук/Н.В. Ефремова. – М., 2005. – 22 с.
- 11.Ефремова, Н. В. Патогенетическое обоснование лечения заболеваний пародонта методом фотодинамической терапии/ Н. В. Ефремова, В. В. Маслова //Стоматология. – 2006. – С. 4.
- 12.Зорина, О.А., Диагностические возможности лабораторной оценки активности катепсина К в десневой и периимплантационной жидкости в норме и при периимплантите /О.А. Зорина, М.А. Амхадова, О.А. Борискина, **Э.Ш. Алескеров**, В.М. Поляков // Стоматология. – 2021. - № 3. – С. 55-59.
- 13.Зорина, О.А, Беркутова, И.С., Антимикробная эффективность системного применения антибиотиков разных групп в комплексном лечении пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом /О.А. Зорина, И.С. Беркутова, А.А. Басова // Стоматология. – Т.93. - 2014. – №5. – С.13-18.
- 14.Зорина, О.А., Особенности иммунологических аспектов остеорезорбции при периимплантите, хроническом пародонтите и раке альвеолярного отростка и альвеолярной части челюстей / О.А. Зорина, М.А. Амхадова, А.А. Хамукова, **Э.Ш. Алескеров**, Г.А. Айрапетов, А.А. Демидова // Стоматология. – 2020. - № 4. – С. 27 – 32
- 15.Ипполитов, Е.В., Ильясова, С.Т., Клинико-иммунологический мониторинг содержания цитокинов десневой жидкости у пациентов с периимплантитом при фотодинамической терапии / Е.В. Ипполитов,

- С.Т. Ильясова, Г.Д. Ахмедов, А.В. Арутюнян, В.Н. Царев // Медицинский алфавит. 2020. № 12. С. 15-18.
16. Караков, К.Г. Опыт клинического применения лазерной фотодинамической системы в стоматологии / К.Г. Караков, Э.Э. Хачатурян, З.А. Сеираниду // Пародонтология. – 2012. – № 1. – С. 61- 63.
17. Копецкий И.С., Побожьева Л.В., Шевелюк Ю.В.. «Агрессивный пародонтит: клинические и микробиологические аспекты развития» / И.С. Копецкий, Л.В. Побожьева, Ю.В. Шевелюк // Лечебное дело, по. 1, 2019, pp. 7-13. doi:10.24411/2071-5315-2019-12084
18. Копецкий, И.С., Страндстрем, Е.Б., Копецкая, А.И. Современные аспекты методов лечения периимплантитов / И.С. Копецкий, Е.Б. Страндстрем, А.И. Копецкая // Российский медицинский журнал. 2019. Т. 25. № 5-6. С. 324-327.
19. Корабоев, У.М. Фотодинамическая терапия гнойных ран и трофических язв: Дисс. д-ра мед. наук. – М., 2001. - 178 с.
20. Кречина, Е.К., Ефремова, Н.В., Маслова, В.В. Патогенетическое обоснование лечения заболеваний пародонта методом фотодинамической терапии / Е.К. Кречина, Н.В. Ефремова, В.В. Маслова // Стоматология. - 2006. - Т.85, №4. - С.20-25.
21. Кулаков, А.А., Гветадзе, Р.Ш., Современные подходы к применению метода дентальной имплантации при атрофии и дефектах костной ткани челюстей / А.А. Кулаков, Р.Ш. Гветадзе, Т.В. Брайловская, А.А. Харьковская, Л.С. Дзиковицкая // Стоматология. 2017. Т. 96. №1. С. 43-45.
22. Кулаков, А.А., Коган, Е.А., Морфологические и молекулярно-биологические особенности воспалительных и регенераторных процессов в тканях пародонта при периимплантите и пародонтите / А.А. Кулаков, Е.А. Коган, Т.В. Брайловская, А.П. Ведяева, Н.В. Жарков // Доклады Российской академии наук. Науки о жизни. 2020. Т.492. № 1. С. 300-304.

23. Любимова, Н.В., Кушлинский, Н.Е., Биохимические маркеры метастазирования в кости / Н.В. Любимова, Н.Е. Кушлинский // Успехи молекулярной онкологии. 2015. №1. Т.2. с.61-75.
24. Мащенко, И.С., Гударьян, А.А., Факторы развития и современные методы профилактики и лечения ранних и отсроченных воспалительных осложнений дентальной имплантации (обзор) / И.С. Мащенко, А.А. Гударьян, С.В. Ширинкин, Д.А. Чередник // Евразийское Научное Объединение. 2019. № 10-3 (56). С. 234-250.
25. Мащенко, И.С., Гударьян, А.А., Ширинкин, С.В. Современные подходы к комплексной терапии дентального периимплантита / И.С. Мащенко, А.А. Гударьян, С.В. Ширинкин // Клиническая медицина Казахстана. 2015. №4(38). С. 51-55
26. Мишутина, О.Л., Волченкова, Г.В., Фотодинамическая терапия в стоматологии (обзор литературы) / О.Л. Мишутина, Г.В. Волченкова, Н.С. Ковалева, О.А. Васильцова, В.А. Фахрадова // Смоленский медицинский альманах. 2019. № 3. С. 102-111.
27. Мукимов, О.А., Олимов, А.Б. Применение метода regio-flow® для лечения периимплантита / О.А. Мукимов, А.Б. Олимов // Stomatologiya. 2018. № 2. С. 29-32.
28. Мушеев, И.У., Олесова, В.Н., Фрамович, О.З. Практическая дентальная имплантология М.: Немчинская типография, 2000.- 266 с.
29. Потривайло, А., Прикулс, В.Ф. Современное представление о профилактике и лечении периимплантита: обзор литературы / А. Потривайло, В.Ф. Прикулс, М.А. Амхадова, Д.В. Прикуле, Э. Алескеров // Медицинский алфавит. 2020. № 12. С. 8-11
30. Рабинович, И.М., Щербо, С.Н., Величко, И.В. Динамика изменения микрофлоры кариозной полости после применения фотодинамической терапии / И.М. Рабинович, С.Н. Щербо, И.В. Величко // Клиническая стоматология.-2010.№4.-С.72-74

31. Самусенков, В.О., Ильясова, С.Т., Периоперационное и послеоперационное применение фотоактивируемой дезинфекции для профилактики периимплантита при внутрикостной дентальной имплантации / В.О. Самусенков, С.Т. Ильясова, Е.В. Ипполитов, А.О. Зекий, Е.А. Богатов // Институт стоматологии. 2019. № 3 (84). С. 60-61
32. Странадко, Е. Ф., Корабоев, У.М., Толстых, М.П. Фотодинамическая терапия при гнойных заболеваниях мягких тканей / Е. Ф. Странадко, У.М. Корабоев, М.П. Толстых // Хирургия. 2000; 9: 67—70.
33. Странадко, Е.Ф., Рябов, М.В. Новая лазерная технология в медицине — фотодинамическая терапия / Е.Ф. Странадко, М.В. Рябов // Анналы хирургии. 2003; 2: 16—20.
34. Тарасенко, С.В., Царев, В.Н., Микробиологическое обоснование и эффективность применения эрбиевого и неодимового лазеров у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта и периимплантационных тканей / С.В. Тарасенко, В.Н. Царев, Р.Д. Гарипов, Е.Ю. Дьячкова, С.И. Репина // Клиническая стоматология. 2019. № 4 (92). С. 41-45.
35. Тлустенко, В.П., Гильмиярова, Ф.Н., Доклиническая диагностика дентального периимплантита / В.П. Тлустенко, Ф.Н. Гильмиярова, Е.С. Головина, В.С. Тлустенко // Российский стоматологический журнал. – 2011. – №2. – С.28-29.
36. Утюж, А.С., Адмакин, О.И., Рекомендации по диагностике и лечению периимплантита / А.С. Утюж, О.И. Адмакин, Р.М. Лушков // Успехи современной науки и образования. 2016. Т. 5. № 7. С. 22-25.
37. Фадеев, Р. А. Антибактериальная фотодинамическая терапия в комплексном лечении заболеваний пародонта/ Р. А. Фадеев, Т. Е. Булычева, Ю.В. Волкова // Фундаментальные и прикладные проблемы стоматологии: тезисы международной научно-практической конференции. – 2009. – С. 102-103.

38. Цепов, Л.М., Николаев, А.И., Применять ли антибиотики в комплексной терапии хронических воспалительных заболеваний пародонта? (обзор литературы) / Л.М. Цепов, А.И. Николаев, М.М. Нестерова, Е.В. Петрова, Н.С. Орехова, Т.Е. Щербакова, Н.С. Левченкова // Вятский медицинский вестник, по. 2 (62), 2019, pp. 93-98
39. Яшунский, Д.В. Исследование антибактериальной активности отодинамической терапии с новым фотосенсибилизатором хлоринового ряда в эксперименте *in vitro* / Д.В. Яшунский // Лазер. медицина. – 2002. - Т.6, №1. - С.44-47.
40. Al-Ahmad, A., Tennert, C., Antimicrobial photodynamic therapy using visible light plus waterfiltered infrared-A (wIRA) / A. Al-Ahmad, C. Tennert, L. Karygianni, K.T. Wrbas, E. Hellwig, M.J. Altenburger // J Med Microbiol 2013, 62:467–473.
41. Albrektsson, T., Dahlin, C., Is marginal bone loss around oral implants the result of a provoked foreign body reaction? / T. Albrektsson, C. Dahlin, T. Jemt, L. Sennerby, A. Turri, A. Wennerberg // Clin Implant Dent RelatRes. 2014;16(02):155–165.
42. Alessandri, R. Gingival fluid cytokine expression and subgingival bacterial counts during pregnancy and postpartum: a case series / R. Alessandri, L. Adriaens, S. Spörri, N. Lang, G. Persson // Clinical oral. investigations. – 2013. – Vol. 17(1). – P. 19 – 28.
43. Aljohani, M., Yong, S.L., The effect of surgical regenerative treatment for peri-implantitis: A systematic review / M. Aljohani, S.L. Yong, A. Bin Rahmah // Saudi Dent J. 2020 Mar;32(3):109-119. doi: 10.1016/j.sdentj.2019.10.006. Epub 2019 Nov 6. PMID: 32180667; PMCID: PMC7063412.
44. Almehmadi, A.H., Alghamdi, F., Biomarkers of alveolar bone resorption in gingival crevicular fluid: A systematic review / A.H. Almehmadi, F. Alghamdi // Arch. Oral Biol. 2018;93:12–21. doi: 10.1016/j.archoralbio.2018.05.004.

45. Andrucioi, M. C. D., Matsumoto, M. A. N., Quantification of pro-inflammatory cytokines and osteoclastogenesis markers in successful and failed orthodontic mini-implants / M. C. D. Andrucioi, M. A. N. Matsumoto, S. Y. Fukada, et al. // *Journal of Applied Oral Science*. 2019;27 doi: 10.1590/1678-7757-2018-0476
46. Arciola, C.R., Campoccia, D., Montanaro, L. Implant infections: adhesion, biofilm formation and immune evasion / C.R. Arciola, D. Campoccia, L. Montanaro // *Nat. Rev. Microbiol*. 2018;16:397–409.
47. Barros, S.P., Williams, R., Gingival crevicular fluid as a source of biomarkers for periodontitis / S.P. Barros, R. Williams, S. Offenbacher, T. Morelli // *Periodontol 2000*. 2016;70:53–64. doi: 10.1111/prd.12107.
48. Bassetti, M., Schär, D., Anti-infective therapy of peri-implantitis with adjunctive local drug delivery or photodynamic therapy: 12-month outcomes of a randomized controlled clinical trial / M. Bassetti, D. Schär, B. Wicki et al. // *Clin Oral Implants Res* 2013, 25:279–287.
49. Belibasakis, G.N., Charalampakis, G., Peri-implant infections of oral biofilm etiology / G.N. Belibasakis, G. Charalampakis, N. Bostanci, B. Stadlinger // *Adv Exp Med Biol*. 2015; 830():69-84.
50. Belibasakis, G.N., Manoil, D. Microbial Community-Driven Etiopathogenesis of Peri-Implantitis / G.N. Belibasakis, D. Manoil // *J Dent Res*. 2021;100(1):21-28. doi:10.1177/0022034520949851
51. Berglundh, T., Zitzmann, N. U., Are peri-implantitis lesions different from periodontitis lesions? / T. Berglundh, N.U. Zitzmann, M. Donati // *J Clin Periodontol*. 2011;38 11:188–202.
52. Berglundh, T., Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions / T. Berglundh, et al. // *J. Periodontol*. 2018;89(Suppl. 1):S313–S318. doi: 10.1002/JPER.17-0739.

53. Bergmann, F. A new treatment concept for periimplantitis. Photodynamic therapy and regenerative bone augmentation / F. Bergmann // *European Journal for Dental Implantologists*. -2010, N6, P. 6–9.
54. Bertoldi, C., The maintenance of inserted titanium implants: In-vitro evaluation of exposed surfaces cleaned with three different instruments / Bertoldi C., et al. // *Clin. Oral Implant. Res.* 2017;28:57–63. doi: 10.1111/clr.12759.
55. Birang, E., Evaluation of Effectiveness of Photodynamic Therapy With Low-level Diode Laser in Nonsurgical Treatment of Peri-implantitis / E. Birang, et al. // *J Lasers Med Sci.* 2017 Summer;8(3):136-142. doi: 10.15171/jlms.2017.25. Epub 2017 Jun 27. PMID: 29123634; PMCID: PMC5662503.
56. Bombeccari, G., Photodynamic Therapy to Treat Periimplantitis / G. Bombeccari, et al. // *Implant Dentistry*. -2013. –Vol.22, N6. –P. 631–638.
57. Bühling, F., Cathepsin K – a marker of macrophage differentiation? / F. Bühling, et al. // *J. Pathol.* – 2001. –Vol. 195 (3). – P. 375–382.
58. Cakal, O.T., The evaluation of peri-implant sulcus fluid osteocalcin, osteopontin, and osteonectin levels in peri-implant diseases / O.T. Cakal, et al. // *J. Periodontol.* 2018;89:418–423. doi: 10.1002/JPER.17-0475.
59. Carcuac, O., Adjunctive systemic and local antimicrobial therapy in the surgical treatment of peri-implantitis: A randomized controlled clinical trial / O. Carcuac, et al. // *J. Dent. Res.* 2016;95:50–57. doi: 10.1177/0022034515601961
60. Cha, J.K., Surgical Therapy of Peri-Implantitis with Local Minocycline: A 6-Month Randomized Controlled Clinical Trial / J.K. Cha, et al. // *J Dent Res.* 2019 Mar; 98(3):288-295
61. Chambrone, L., Antimicrobial photodynamic therapy for the treatment of periodontitis and peri-implantitis: An American Academy of Periodontology best evidence review / L. Chambrone, et al. // *J. Periodontol.* 2018;89:783–803

- 62.Chan, H.L., Impact of implantoplasty on strength of the implant-abutment complex / H.L. Chan, et al. // *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2013;28(06):1530–1535.
- 63.Chan, Y., Bactericidal effects of different laser wavelengths on periodontopathic germs in photodynamic therapy / Y.Chan, C.H. Lai // *Lasers in medical science*. – 2003. – Vol. 18, №. 1. – P. 51-55.
- 64.Chang, M., Impact of excessive occlusal load on successfully- osseointegrated dental implants: a literature review / M. Chang, et al. // *J Investig Clin Dent*. 2013;4(03):142–150.
- 65.Charalampakis, G., Clinical and microbiological characteristics of peri-implantitis cases: a retrospective multicentre study / G. Charalampakis, et al. // *Clin Oral Implants Res*. 2012;23(09):1045–1054.
- 66.Chrcanovic, B.R., Reasons for failures of oral implants / B.R. Chrcanovic, et al. // *J Oral Rehabil*. 2014;41(06):443–476.
- 67.Chrcanovic, B.R., Factors influencing early dental implant failures / B.R. Chrcanovic, et al. // *J Dent Res*. 2016;95(09):995–1002.
- 68.Corrêa, M. G., Host response and peri-implantitis / M.G. Corrêa, et al. // *Brazilian Oral Research*. 2019;33(Supplement 1):p. e066. doi: 10.1590/1807-3107bor-2019.vol33.0066.
- 69.Costa, P.P., Trevisan, G.L., Macedo, G.D., Palioto, D.B., Souza, S.L., Grisi, M.F., Novaes, A.B., & Taba, M. (2010). Salivary interleukin-6, matrix metalloproteinase-8, and osteoprotegerin in patients with periodontitis and diabetes. *Journal of periodontology*, 81 3, 384-91 .
- 70.Daugela, P., Surgical regenerative treatments for peri-implantitis: meta-analysis of recent findings in a systematic literature review / P. Daugela, et al. // *J Oral Maxillofac Res*. 2016;7(03):e15.
- 71.de Oliveira, R.R. Antimicrobial photodynamic therapy in the non-surgical treatment of aggressive periodontitis: A preliminary randomised controlled clinical study/ R.R.de Oliveira, et al. // *J. Periodontol*. - 2007. – Vol. 78. – P. 965—973.

72. Dodo, C. G., Pro-inflammatory analysis of macrophages in contact with titanium particles and porphyromonas gingivalis / C. G. Dodo, et al. // *Brazilian Dental Journal*. 2017;28(4):428–434. doi: 10.1590/0103-6440201701382.
73. Dursun, E., Tozum, T.F. Peri-Implant Crevicular Fluid Analysis, Enzymes and Biomarkers: A Systematic Review / E. Dursun, T.F. Tozum // *J. Oral Maxillofac Res*. 2016;7:e9. doi: 10.5037/jomr.2016.7309.
74. Duyck, J., Vandamme, K., The effect of loading on peri-implant bone: a critical review of the literature / J. Duyck, K. Vandamme // *J Oral Rehabil*. 2014;41(10):783–794.
75. Eeckhoeut, Y., Possible role and mechanism of action of dissolved calcium in the bone collagen by lysosomal cathepsins and collagenase / Y. Eeckhoeut // *Biochem. J.* – 1990. – Vol. 272. – P. 529–532.
76. Eick, S., Microbiota at teeth and implants in partially edentulous patients. A 10-year retrospective study / S. Eick, et al. // *Clin. Oral Implants Res*. 2016;27:218–225. doi: 10.1111/clr.12588.
77. Englezos, E., Resective treatment of peri-implantitis: clinical and radiographic outcomes after 2 years / E. Englezos, et al. // *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2018;38(05):729–735.
78. Esposito, M., Treatment of periimplantitis: what interventions are effective? A Cochrane systematic review / M. Esposito, et al. // *Oral Implantol*, 2012, No.5, pp.21-41.
79. Faot, F., Can Peri-Implant Crevicular Fluid Assist in the Diagnosis of Peri-Implantitis? A Systematic Review and Meta-Analysis / F. Faot, et al. // *J. Periodontol*. 2015;86:631–645. doi: 10.1902/jop.2015.140603.
80. Faveri, M., Microbiological diversity of peri-implantitis biofilms / M. Faveri, et al. // *Adv. Exp. Med. Biol*. 2015;830:85–96.
81. Feng, X., Modulation of IL-6 induced RANKL expression in arthritic synovium by a transcription factor SOX5 / X. Feng, et al. // *Sci Rep*. 2016; 6:32001.

82. Figuero, E., Management of peri-implant mucositis and peri-implantitis / E. Figuero, et al. // *Periodontol.* 2000. 2014;66:255–273.
83. França, F. L., Dental implant surfaces treated with phosphoric acid can modulate cytokine production by blood MN cells / F. L. França, et al. // *Brazilian Oral Research.* 2019;33 doi: 10.1590/1807-3107bor-2019.vol33.0040
84. Fujita, K., Janz, S., Attenuation of WNT signaling by DKK-1 and -2 regulates BMP2- induced osteoblast differentiation and expression of OPG, RANKL and M-CSF / K. Fujita, S. Janz // *Mol Cancer* 2007;6:71.
85. Fuller, K., TNF α potently activates osteoclasts, through a direct action independent of and strongly synergistic with RANKL / K. Fuller, et al. // *Endocrinology* 143, 1108–1118 (2002).
86. Furst, U., Treating early periimplantitis with antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) / U. Furst // *European Journal for Dental Implantologist.* 2008;1: 335-343.
87. Ghassib, I., Use of IL-1 beta, IL-6, TNF-alpha, and MMP-8 biomarkers to distinguish peri-implant diseases: A systematic review and meta-analysis / I. Ghassib, et al. // *Clin. Implant. Dent. Relat Res.* 2019;21:190–207. doi: 10.1111/cid.12694.
88. Gurlek, O., Biomarkers and Bacteria Around Implants and Natural Teeth in the Same Individuals / O. Gurlek, et al. // *J. Periodontol.* 2017;88:752–761. doi: 10.1902/jop.2017.160751
89. Gursoy, H., Photodynamic therapy in dentistry: a literature review / H. Gursoy, et al. // *Clin Oral Investig.* 2013;17(4):1113–1125.
90. Hall, J., A controlled, cross-sectional exploratory study on markers for the plasminogen system and inflammation in crevicular fluid samples from healthy, mucositis and peri-implantitis sites / J. Hall, et al. // *Eur J. Oral Implant.* 2015;8:153–166.

91. Heirz-Mayfield, L.J., Anti-infective surgical therapy of periimplantitis. A 12-month prospective clinical study / L.J. Heirz-Mayfield, et al. // *Clin. Oral Implants. Res.* -2012. -N23. –P.205-210.
92. Heitz-Mayfield, L.J., The therapy of peri-implantitis: a systematic review / L.J. Heirz-Mayfield, et al. // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* 2014;29:325–345
93. Heitz-Mayfield, L.J., Teles, R., Lang, N.P. 2015. Peri-implant infections. In: Lang NP, Lindhe J, editors. *Clinical periodontology and implant dentistry*. 6th ed. New York: Wiley; p. 222–237
94. Heo, S., Simplified nonsurgical treatment of peri-implantitis using chlorhexidine and minocycline hydrochloride / S. Heo, et al. // *J. Periodontal. Implant. Sci.* 2018;48:326–333. doi: 10.5051/jpis.2018.48.5.326.
95. Herten, M., Biologic aspects of peri-implantitis / M. Herten, F. et al. // *European Journal for Dental Implantologist.* 2008;1: 340.
96. Jepsen, S., Primary prevention of peri-implantitis: managing peri-implant mucositis / S. Jepsen, et al. // *J Clin Periodontol.* 2015;42 16:S152–S157
97. Joseph, B., Is Antimicrobial Photodynamic Therapy Effective as an Adjunct to Scaling and Root Planing in Patients with Chronic Periodontitis? A Systematic Review / B. Joseph, et al. // *Biomolecules.* 2017 Nov 24;7(4):79. doi: 10.3390/biom7040079. PMID: 29186805; PMCID: PMC5745461.
98. Kamel, M.S. The use of laser therapy for dental implant surface decontamination: A narrative review of in vitro studies / M.S. Kamel, et al. // *Lasers Med. Sci.* 2014;29:1977–1985. doi: 10.1007/s10103-013-1396-0.
99. Katafuchi, M., Restoration contour is a risk indicator for peri-implantitis: a cross-sectional radiographic analysis / M. Katafuchi, et al. // *J Clin Periodontol.* 2018;45(02):225–232.
100. Keeve, P.L., Surgical Treatment of Periimplantitis With Non-Augmentative Techniques / P.L. Keeve, et al. // *Implant Dent.* 2019 Apr;28(2):177-186. doi: 10.1097/ID.0000000000000838. PMID: 30475243.

101. Keim, D., In vitro efficacy of three different implant surface decontamination methods in three different defect configurations / D. Keim, et al. // *Clin. Oral Implant. Res.* 2019;30:550–558. doi: 10.1111/clr.13441
102. Khoury, F., Surgical treatment of peri-implantitis - Consensus report of working group 4 / F. Khoury, et al. // *Int Dent J.* 2019 Sep;69 Suppl 2:18-22. doi: 10.1111/idj.12505. PMID: 31478576.
103. Kormas, I., Peri-Implant Diseases: Diagnosis, Clinical, Histological, Microbiological Characteristics and Treatment Strategies. A Narrative Review / I. Kormas, et al. // *Antibiotics (Basel).* 2020 Nov 22;9(11):835. doi: 10.3390/antibiotics9110835. PMID: 33266370; PMCID: PMC7700146
104. Krumpel, M., The small chemical enzyme inhibitor 5-phenylnicotinic acid/CD13 inhibits cell migration and invasion of tartrate-resistant acid phosphatase/ACP5-overexpressing MDA-MB-231 breast cancer cells / M. Krumpel, et al. // *Exp Cell Res.* 2015;339:154–162. doi: 10.1016/j.yexcr.2015.09.019.
105. Kudo, O., Interleukin-6 and interleukin-11 support human osteoclast formation by a RANKL-independent mechanism / O. Kudo, et al. // *Bone* 2003;32:1–7.
106. Kumar, P.S., Systemic Risk Factors for the Development of Periimplant Diseases / P.S. Kumar // *Implant Dent.* 2019 Apr; 28(2):115- 119.
107. Lafaurie, G.I., Microbiome and Microbial Biofilm Profiles of Peri-Implantitis: A Systematic Review / G.I. Lafaurie, et al. // *J. Periodontol.* 2017;88:1066–1089. doi: 10.1902/jop.2017.170123.
108. Lindhe, J., Meyle, J., Peri-implant diseases: consensus report of the sixth european workshop on periodontology / J. Lindhe, J. Meyle // *J Clin Periodontol* 2008, 35:282–285.
109. Madi, M., Alagl, A.S., The Effect of Different Implant Surfaces and Photodynamic Therapy on Periodontopathic Bacteria Using TaqMan PCR Assay following Peri-Implantitis Treatment in Dog Model / M. Madi, A.S.

- Alagl // Biomed Res Int. 2018 Jul 4;2018:7570105. doi: 10.1155/2018/7570105. PMID: 30069478; PMCID: PMC6057404.
110. Maisch, T., Photodynamic Effects of Novel XF Porphyrin Derivatives on Prokaryotic and Eukaryotic Cells / T. Maisch, et al. // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2005. – Vol.49. - №4. - P.1542-1552.
111. Matys, J., Temperature Changes and SEM Effects of Three Different Implants-Abutment Connection during Debridement with Er: YAG Laser: An ex vivo Study / J. Matys, et al. // *Materials (Basel)* 2019;12:3748. doi: 10.3390/ma12223748.
112. McGuire, M.K., Living cell-based regenerative medicine technologies for periodontal soft tissue augmentation / M.K. McGuire, et al. // *J Periodontol*. 2020;91(02):155–164.
113. Meisel, P., Kocher, T., Photodynamic therapy for periodontal diseases: state of the art / P. Meisel, T. Kocher // *J Photochem Photobiol B* 2005, 79:159–170.
114. Mesmer, C., Clinical, microbiological and immunological findings in peri-implantitis patients with bar-retained lower removable partial dentures, compared to a healthy control group (12-month-follow-up) / C. Mesmer, et al. // *Fogorv Sz.* -2012. -N105. –P.59-64.
115. Mettraux, G.R., Two-year clinical outcomes following non-surgical mechanical therapy of peri-implantitis with adjunctive diode laser application / G.R. Mettraux, et al. // *Clin. Oral Implant. Res.* 2016;27:845– 849. doi: 10.1111/clr.12689.
116. Mihara, M., IL6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions / M. Mihara, et al. // *Clin Sci* 2012;122;143–59.
117. Mombelli, A., Décaillet, F., The characteristics of biofilms in peri-implant disease / A. Mombelli, F. Décaillet // *J ClinPeriodontol*. 2011;38 11:203–213
118. Mombelli, A., The epidemiology of peri-implantitis / Mombelli A, et al. // *Clin Oral Implants Res.* 2012;23(06) 06:67–76

119. Monje, A., Understanding peri-implantitis as a plaque-associated and site-specific entity: on the local predisposing factors / A. Monje, et al . // *J Clin Med.* 2019;8(02):279
120. Monje, A., Association between diabetes mellitus/hyperglycaemia and peri-implant diseases: Systematic review and meta-analysis / A. Monje, et al . // *J. Clin. Periodontol.* 2017;44:636–648. doi: 10.1111/jcpe.12724
121. Moraschini, V., Evaluation of survival and success rates of dental implants reported in longitudinal studies with a follow-up period of at least 10 years: a systematic review / V. Moraschini, et al. // *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2015;44(03):377–388.
122. Mundy, G.R., Mechanisms of osteolytic bone destruction. In: *Metastatic Bone Disease: Fundamental and Clinical Aspects* / G. R. Mundy, et al. // Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 1994. Pp. 86–92.
123. Muthukuru, M., Non-surgical therapy for the management of peri-implantitis: A systematic review / Muthukuru M., et al. // *Clin. Oral Implant. Res.* 2012;23(Suppl. 6):77–83. doi: 10.1111/j.1600-0501.2012.02542.x.
124. Nibali, L., Interleukin–6 in oral diseases: a review / L. Nibali, et al. // *Oral Diseases.* – 2012. – Vol. 18(3). – P. 236 – 243.
125. Padiál-Molina, M., Microbial profiles and detection techniques in peri-implant disease: A systematic review / M. Padiál-Molina, et al. // *J. Oral Maxillofac. Res.* 2016;7:1–17. doi: 10.5037/jomr.2016.7310.
126. Palmqvist, P., IL-6, leukemia inhibitory factor, and oncostatin M stimulate bone resorption and regulate the expression of receptor activator of NF-kappa B ligand, osteoprotegerin, and receptor activator of NF-kappa B in mouse calvariae / P. Palmqvist, et al. // *J Immunol* 2002;169:3353–62
127. Passariello, C., Inflammatory Periimplant Diseases and the Periodontal Connection Question / C. Passariello, et al. // *Eur J Dent.* 2019 Feb;13(1):119-123. doi: 10.1055/s-0039-1688525. Epub 2019 Jun 24. PMID: 31234222; PMCID: PMC6635966.

128. Payne, J.B., Subgingival Microbiome Colonization and Cytokine Production during Early Dental Implant Healing / J.B. Payne, et al. // *mSphere*. 2017 Nov-Dec; 2(6):
129. Perera-Costa, D., Studying the influence of surface topography on bacterial adhesion using spatially organized microtopographic surface patterns / D. Perera-Costa, et al. // *Langmuir*. 2014;30(16):4633–4641.
130. Polansky, R. Clinical effectiveness of photodynamic therapy in the treatment of periodontitis/ R. Polansky et al. // *Journal of clinical periodontology*. – 2009. – Vol. 36, №. 7. – P. 575-580.
131. Ramanauskaite, A., Surgical Non-Regenerative Treatments for Peri-Implantitis: a Systematic Review / A. Ramanauskaite, et al. // *J Oral Maxillofac Res*. 2016 Sep 9;7(3):e14. doi: 10.5037/jomr.2016.7314. PMID: 27833739; PMCID: PMC5100639.
132. Ramanauskaite, A., Treatment of peri-implantitis: Meta-analysis of findings in a systematic literature review and novel protocol proposal / A. Ramanauskaite, et al. // *Quintessence Int*. 2016;47(5):379-93.
133. Ramel, C.F., Surface roughness of dental implants and treatment time using six different implantoplasty procedures / C.F. Ramel, et al. // *Clin Oral Implants Res*. 2016;27(07):776–781.
134. Recker, E.N., A cross-sectional assessment of biomarker levels around implants versus natural teeth in periodontal maintenance patients / E.N. Recker, et al. // *J. Periodontol*. 2015;86:264–272. doi: 10.1902/jop.2014.140354.
135. Renvert, S., Occurrence of cases with peri-implant mucositis or peri-implantitis in a 21-26 years follow-up study / S. Renvert, Lindahl C., Persson G.R. // *J Clin Periodontol*. 2018 Feb; 45(2):233-240. DOI: 10.1111/jcpe.12822
136. Renvert, S., Polyzois, I.N., Clinical approaches to treat peri-implant mucositis and peri-implantitis. / S. Renvert, I.N. Polyzois // *Periodontol 2000*. 2015;68:369–404.

137. Renvert, S., Peri-implant health, peri-implant mucositis, and peri-implantitis: Case definitions and diagnostic considerations / S. Renvert, et al. // *J. Periodontol.* 2018;89(Suppl. 1):S304–S312. doi: 10.1002/JPER.17-0588.
138. Renvert,S., Cytokine and microbial profiles in relation to the clinical outcome following treatment of peri-implantitis / S. Renvert, et al. // *Clinical Oral Implants Research.* 2017;28(9):1127–1132. doi: 10.1111/clr.12927.
139. Ribeiro, F.V., Impact of a triclosan-containing toothpaste during the progression of experimental peri-implant mucositis: clinical parameters and local pattern of osteo-immunoinflammatory mediators in peri-implant fluid./ F.V. Ribeiro, et al. // *J Periodontol.* 2018 Feb;89(2):203-12. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0302>
140. Robitaille, N., Periodontal and peri-implant diseases: identical or fraternal infections? / N. Robitaille, et al. // *Mol Oral Microbiol.* 2016;31(04):285–301.
141. Rokaya, D., Peri-implantitis Update: Risk Indicators, Diagnosis, and Treatment / D. Rokaya, et al. // *Eur J Dent.* 2020 Oct;14(4):672-682. doi: 10.1055/s-0040-1715779. Epub 2020 Sep 3. PMID: 32882741; PMCID: PMC7536094.
142. Romanos, G.E., Peri-implant diseases: A review of treatment interventions / G.E. Romanos, et al. // *Dent. Clin. N. Am.* 2015;59:157–178. doi: 10.1016/j.cden.2014.08.002.
143. Ronay, V., In vitro cleaning potential of three implant debridement methods. Simulation of the non-surgical approach / V. Ronay, et al. // *Clin. Oral Implants Res.* 2017;28:151–155. doi: 10.1111/clr.12773.
144. Sahrman, P., The Microbiome of Peri-Implantitis: A Systematic Review and Meta-Analysis / P. Sahrman, et al. // *Microorganisms.* 2020 May 1;8(5):661. doi: 10.3390/microorganisms8050661. PMID: 32369987; PMCID: PMC7284896.

145. Sanz, M., Role of microbial biofilms in the maintenance of oral health and in the development of dental caries and periodontal diseases. Consensus report of group 1 of the Joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal disease. / M. Sanz, et al. // *J Clin Periodontol*. 2017 Mar;44 Suppl 18:S5-S11. doi: 10.1111/jcpe.12682. PMID: 28266109
146. Sasada, Y., Cochran, D.L., Implant-abutment connections: a review of biologic consequences and peri-implantitis implications / Y. Sasada, D.L. Cochran / *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2017;32(06):1296–1307.
147. Scheller, J., The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6 / J. Scheller, et al. // *Biochim Biophys Acta*. 2011; 1813:878–88.
148. Schincaglia, G.P., Clinical, Immune, and Microbiome Traits of Gingivitis and Peri-implant Mucositis / G.P. Schincaglia, et al. // *J Dent Res*. 2017 Jan; 96(1):47-55
149. Schmidt, K.E., Influence of different instrumentation modalities on the surface characteristics and biofilm formation on dental implant neck, in vitro / K.E. Schmidt, et al. // *Clin. Oral Implant. Res*. 2017;28:483–490. doi: 10.1111/clr.12823
150. Schwarz F, Sahm N, Becker J. Aktuelle Aspekte zur Therapie periimplantärer Entzündungen. *Die Quintessenz*. 2008;59(5):00.
151. Schwarz, F., Efficacy of air polishing for the non-surgical treatment of peri-implant diseases: A systematic review / F. Schwarz, et al. // *J. Clin. Periodontol*. 2015;42:951–959. doi: 10.1111/jcpe.12454.
152. Schwarz, F., Peri-implantitis / F. Schwarz, J. Derks, A. Monje, H-L Wang// *J. Periodontol*. 2018;89(Suppl.1): S267–S290. doi: 10.1002/JPER.16-0350
153. Schwarz, F., Efficacy of alternative or adjunctive measures to conventional treatment of peri-implant mucositis and peri-implantitis: A

- systematic review and meta-analysis / F. Schwarz, A. Schmucker, J. Becker
// *Int. J. Implant. Dent.* 2015;1(1):22. doi: 10.1186/s40729-015-0023-1
154. Sculean, A., Soft-Tissue Management as Part of the Surgical Treatment of Periimplantitis: A Narrative Review. / A. Sculean, et al.
// *Implant Dent.* 2019 Apr;28(2):210-216. doi: 10.1097/ID.0000000000000870.
155. Severino, V.O., Expression of IL-6, IL-10, IL-17 and IL-8 in the peri-implant crevicular fluid of patients with peri-implantitis / V.O. Severino, et al.
// *Archives of Oral Biology.* 2011;56(8):823–828. doi: 10.1016/j.archoralbio.2011.01.006.
156. Sheikh, Z., Natural graft tissues and synthetic biomaterials for periodontal and alveolar bone reconstructive applications: a review / Z. Sheikh, et al. // *Biomater Res.* 2017;21:9
157. Shibli, J.A., Microbiological and clinical effects of adjunctive systemic metronidazole and amoxicillin in the non-surgical treatment of peri-implantitis: 1 year follow-up / J.A. Shibli, et al. // *Braz. Oral Res.* 2019;33(Suppl. 1):e080. doi: 10.1590/1807-3107bor-2019.vol33.0080
158. Sirinirund, B., Effects of mechanical instrumentation with commercially available instruments used in supportive peri-implant therapy: An in vitro study / B. Sirinirund, et al. // *Int. J. Oral Maxillofac. Implant.* 2019;34:1370–1378. doi: 10.11607/jomi.7409.
159. Sorsa, T., Collagenase-2 (MMP-8) as a point-of-care biomarker in periodontitis and cardiovascular diseases. Therapeutic response to non-antimicrobial properties of tetracyclines / T. Sorsa, et al. // *Pharmacol Res* 2011, 63:108–113.
160. Sousa, V., Peri-implant and periodontal microbiome diversity in aggressive periodontitis patients: A pilot study / V. Sousa, et al. // *Clin. Oral Implants Res.* 2017;28:558–570. doi: 10.1111/clr.12834

161. Souza, J.G.S., Targeting implant-associated infections: titanium surface loaded with antimicrobial / J.G.S. Souza, et al. // *iScience*. 2020;24(1):102008. Published 2020 Dec 29. doi:10.1016/j.isci.2020.102008
162. Stájer, A., Utility of Photodynamic Therapy in Dentistry: Current Concepts / A. Stájer, et al. // *Dent J (Basel)*. 2020 May 7;8(2):43. doi: 10.3390/dj8020043. PMID: 32392793; PMCID: PMC7345245.
163. Staubli, N., Excess cement and the risk of peri-implant disease - a systematic review / N. Staubli, et al. // *Clin Oral Implants Res*. 2017;28(10):1278–1290.
164. Steiger-Ronay, V., Location of unaccessible implant surface areas during debridement in simulated peri-implantitis therapy / V. Steiger-Ronay, et al. // *BMC Oral Health*. 2017;17:137. doi: 10.1186/s12903-017-0428-8.
165. Świder, K., Effect of Different Laser Wavelengths on Periodontopathogens in Peri-Implantitis: A Review of in vivo Studies / K. Świder, et al. // *Microorganisms*. 2019;7:189. doi: 10.3390/microorganisms7070189
166. Tecco, S., The association between three attitude-related indexes of oral hygiene and secondary implant failures: A retrospective longitudinal study / S. Tecco, et al. // *Int. J. Dent. Hyg*. 2018;16:372–379. doi: 10.1111/idh.12300.
167. Tonetti, M.S., Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition / M.S. Tonetti, et al. // *J. Periodontol*. 2018;89(Suppl. 1):S159–S172. doi: 10.1002/JPER.18-0006.
168. Trinh, H.A., Indirect sinus augmentation with and without the addition of a biomaterial: a randomized controlled clinical trial / H.A. Trinh, et al. // *Implant Dent*. 2019;28(06):571–577.
169. Verardi, S., Peri-implantitis fibroblasts respond to host immune factor C1q / S. Verardi, et al. // *J. Periodont*, 2011, No.46, pp. 134–140.

170. Verdugo, F., Systemic antibiotics and the risk of superinfection in peri-implantitis / F. Verdugo, et al. // *Arch. Oral Biol.* 2016;64:39–50. doi: 10.1016/j.archoralbio.2015.12.007.
171. Vered, Y., Teeth and implant surroundings: Clinical health indices and microbiologic parameters / Y. Vered, et al. // *J. Quintessence International*, 2011, No.42, pp.339-344.
172. Veronesi, F., Gene Expression in Osteolysis: Review on the Identification of Altered Molecular Pathways in Preclinical and Clinical Studies / F. Veronesi, et al. // *Int J Mol Sci.* 2017 Feb 25;18(3):499. doi: 10.3390/ijms18030499. PMID: 28245614; PMCID: PMC5372515.
173. Wang, WC,. Management of peri-implantitis - A contemporary synopsis / W.C. Wang, et al. // *Singapore Dent J.* 2017 Dec;38:8-16. doi: 10.1016/j.sdj.2017.10.001. PMID: 29229078.
174. Wilson, T.G., The case for routine maintenance of dental implants / T.G. Wilson, et al. // *J. Periodontol.* 2014;85:657–660. doi: 10.1902/jop.2013.130353
175. Wohlfahrt, J.C., Sulcus fluid bone marker levels and the outcome of surgical treatment of peri-implantitis / J.C. Wohlfahrt, et al. // *J. Clin. Periodontol.* 2014;41:424–431. doi: 10.1111/jcpe.12229.
176. Xu, L., Characteristics of collagenase-2 from gingival crevicular fluid and peri-implant sulcular fluid in periodontitis and peri-implantitis patients: pilot study / L. Xu, et al.// *Acta Odontol Scand* 2008, 66:219–224.
177. Yang, B-C, Advances in titanium dental implant surface modification / B-C Yang, X-D Zhou, H-Y Yu, Y Wu Y, C-Y Bao, Y Man, L Cheng, Y Sun // *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* 2019 Apr 1;37(2):124-129. doi: 10.7518/hxkq.2019.02.002.
178. Yoshitake, F., Interleukin-6 directly inhibits osteoclast differentiation by suppressing receptor activator of NF-kappaB signaling pathways / F. Yoshitake, et al. // *J Biol Chem* 2008;283:11535–40.

179. Zandim-Barcelos, D.L., Implant-based factor as possible risk for peri-implantitis / D.L. Zandim-Barcelos, et al. // *Braz Oral Res.* 2019 Sep 30;33(suppl 1):e067. doi: 10.1590/1807-3107bor-2019.vol33.0067. PMID: 31576951.
180. Zani, S.R., Peri-implant crevicular fluid biomarkers as discriminants of peri-implant health and disease / S.R. Zani, et al. // *J. Clin. Periodontol.* 2016;43:825–832. doi: 10.1111/jcpe.12586
181. Zhao, B., TNF-induced osteoclastogenesis and inflammatory bone resorption are inhibited by transcription factor RBP-J / B. Zhao, et al. // *J. Exp. Med.* – 2012. – Vol. 209(2). – P. 319 – 334.
182. Zitzmann, N.U., Ätiologie, Diagnostik und Therapie der Periimplantitis – eine Übersicht / N.U. Zitzmann, et al. // *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift* 2006, 61:642–649.
183. Zupan, J., Osteoimmunology and the influence of pro-inflammatory cytokines on osteoclasts / J. Zupan, et al. // *Biochem Med.* 2013;23(1):43-63