

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КАБАРДИНО-БАЛКАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ им. Х.М. БЕРБЕКОВА»**

На правах рукописи

Мустафаева Фаризат Магометовна

**КОМПЛЕКСНАЯ ПРОФИЛАКТИКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ
РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ**

14.01.17 – хирургия

14.01.14 – стоматология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук, профессор
Виссарионов В. А.
доктор медицинских наук, профессор
Хараева З. Ф.

НАЛЬЧИК
2016

Оглавление

Список условных сокращений	3
Введение	5
Глава I. Патогенетические аспекты современной имплантологии (обзор литературы)	12
1.1. Актуальность дентальной имплантации как метода протезирования	12
1.2. Современные представления о патогенезе периимплантита	22
1.3. Профилактика и терапия периимплантитов.....	31
Глава II. Материалы и методы исследования	41
2.1. Клиническая характеристика исследуемых групп пациентов.....	41
2.1.1. Группы пациентов с периимплантитами, развившимися в отдаленные сроки после установки дентальных имплантатов (от 6 месяцев до 3 лет).....	41
2.1.2. Группы пациентов с различным количеством установленных имплантатов.....	43
2.1.3. Группы пациентов «Immugen», «Плацебо».....	46
2.1.4. Группа здоровых доноров... ..	47
2.2. Лабораторные методы исследования	48
2.2.1. Выделение плазмы крови.....	48
2.2.2. Выделение содержимого десневых борозд.....	48
2.2.3. Тканевые биоптаты.....	48
2.2.4. Методы определения цитокиновой активности.....	49
2.2.5.Определение концентрации нитрат-нитритов	50
2.2.6. Метод определения активности тканевой лопероксидазы.....	51

2.2.7. Определение антиоксидантной тканевой активности в реакции Фентона.....	51
2.3. Статистическая обработка полученных результатов	51
Глава III. Результаты исследований.....	53
3.1. Особенности медиаторного ответа организма пациентов с периимплантатами.....	53
3.2. Тканевые показатели оксидативного стресса у пациентов с периимплантатами	62
3.3. Особенности системного и локального медиаторного ответа у пациентов с различным количеством дентальных имплантатов.....	65
3.4. Оценка эффективности применения антиоксидантных комплексов у пациентов с обширной имплантацией в качестве комплексной профилактики развития осложнений	85
Глава IV. Заключение	94
Выводы	102
Практические рекомендации	103
Список использованной литературы	104

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АОС – антиоксидантная система
- АФК – активные формы кислорода
- ВИН – вторичная иммунная недостаточность
- ВНЧС – височно-нижнечелюстной сустав
- ВПГ-1 – вирус простого герпеса 1 типа
- ВПГ-2 – вирус простого герпеса 2 типа
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ИЛ – интерлейкин
- ИО – иммунный ответ
- ИФН- α , β , γ – интерферон- α , β , γ
- КБГУ – Кабардино-Балкарский Государственный Университет
- КВЧ – крайне высокие частоты
- КЛКТ – конусно-лучевая компьютерная томография
- КСПХ – Клиника стоматологии и пластической хирургии
- МИФ – макрофаг-ингибирующий фактор
- МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
- НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
- ОАК – общий анализ крови
- ОАМ – общий анализ мочи
- ОГВЗ – острые гнойно-воспалительные заболевания
- ОПТГ – ортопантограмма
- пг/мл – пикограмм вещества в миллилитре жидкости (сыворотки)
- проММП-1 – неактивный предшественник матриксной металлопротеиназы-1
- ПХО – первичная хирургическая обработка
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- СОД - супероксиддисмутаза

ССВО – синдром системного воспалительного ответа

ССС – сердечно-сосудистая система

СЭФР – сосудисто-эндотелиальный фактор роста

ТИМП-1 – тканевой ингибитор металлопротеиназ-1

ТФР – тромбоцитарный фактор роста

ТФР- α , β – трансформирующий фактор роста – α , β

УЗО – ультразвуковая обработка

ФГБОУ ВО – Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение Высшего образования

ФНО- α , β – фактор некроза опухоли – α , β

ФФР – фибробластный фактор роста

ФЧЛО – флегмона челюстно-лицевой области

ХЛ – хемилюминесценция

ЧЛО – челюстно-лицевая область

ЧЛХ – челюстно-лицевая хирургия

ЦМВ – цитомегаловирус

ЭКГ – электрокардиограмма

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность.

Современное развитие стоматологии основывается на активном использовании новейших достижений в области медицинских технологий [Сирак С. В. с соавт., 2013]. В настоящее время имплантология является одним из основных направлений в протезировании зубных рядов [Робустова Т. Г., 2003; Тимофеев А. А., 2007; Гончаров И. Ю., 2009; Лепилин А. В. с соавт., 2010; Подгорный Р. В., 2010; Буляков Р. Т. с соавт., 2012; Кузнецова Е. А., 2012; Сухов В. Д., 2013 и др.]. Адаптируются методики инсталляции дентальных имплантатов, модифицируется их форма [F. P. Strietzel et al., 2014], улучшается качество материалов [Миргазизов М. З. с соавт., 2010; Архипов А. В., 2013], появляется новый инструментарий. Эффективность остеоинтеграции повышается благодаря использованию клеточных технологий [Мальгинов Н. Н., 2011], подбираются группы препаратов и дозировки, способные предотвратить развитие воспалительных осложнений или ускорить терапию уже развившихся периимплантитов, совершенствуются методы улучшения клинической ситуации [Ушаков А.И. с соавт., 2012].

Однако, несмотря на то, что имплантация в последние годы отличается высоким уровнем развития технологии, в научной литературе появляется все больше сведений о риске развития ранних или отдаленных осложнений [Соловьева А.М., 2011; Тлустенко В.П. с соавт., 2011; Буляков Р.Т. с соавт., 2012]. Количество отторжений имплантатов, по мнению различных авторов, варьирует в пределах от 3% до 10% [Походенько-Чудакова И. О., Карсюк Ю. В., 2014].

Более изученной и патогенетически ясной является ситуация с развитием периимплантитов в ранние сроки после оперативного вмешательства. Как правило, основными факторами развития периимплантитов в ближайшем послеоперационном периоде являются ошибки при выполнении хирургических процедур и проведении протезирования [Китаев В. А., 2007; Иванов А. С., 2011], тогда как причины

развития воспалительного процесса периимплантатных тканей в отдаленном послеоперационном периоде (от 6 месяцев до 3 и более лет) не всегда ясны.

Большое значение для повышения качества проведенной имплантации имеет предупреждение развития воспаления, которое в значительной степени определяет течение процесса регенерации или отторжения имплантата, и, следовательно, долгосрочный прогноз дентальной имплантации [Корчажкина Н. Б., 2002]. Использование современных цифровых методов диагностики – ортопантомографии (ОПТГ), мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ) – является высокоинформативным, но позволяет фактически зарегистрировать уже развившиеся изменения в мягких тканях и в кости.

Одной из важных задач современной стоматологии является поиск показателей, которые позволили бы предсказывать развитие осложнений дентальной имплантации. Однако, в настоящее время отсутствует общепринятый набор биомаркеров и алгоритм их использования для ранней диагностики риска развития осложнений и мониторинга процессов остеоинтеграции. Соответственно, снижается возможность ранней профилактики и лечения в адекватные сроки, позволяющего предотвратить развитие отторжения имплантата.

Разработка и внедрение единой системы профилактики развития осложнений и прогнозирования исходов дентальной имплантации должно способствовать уменьшению числа неблагоприятных случаев, увеличению сроков функционирования имплантатов, повышению качества оказания стоматологической помощи пациентам [Походенько-Чудакова И.О., Карсюк Ю.В., 2014].

Цель исследования – повышение эффективности дентальной имплантации за счет создания метода комплексной профилактики и прогнозирования развития осложнений в отдаленные сроки после дентальной имплантации.

Достижение цели работы предусматривает выполнение комплекса следующих **задач**:

1. Изучить цитокиновый профиль (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17, CD40l) крови и зубодесневой жидкости у больных с периимплантитами разной степени тяжести, развившимися в отдаленные сроки после имплантации (6 месяцев - 3 года).
2. Исследовать изменение тканевой миелопероксидазы и концентрацию нитрат-нитритов как показателей радикального повреждения тканей у пациентов с периимплантитами, развившимися в отдаленные сроки после имплантации.
3. Изучить особенности медиаторного ответа на локальном и системном уровнях при инсталляции разного количества имплантатов.
4. Оценить возможность использования исследованных биомаркеров в прогнозировании развития осложнений.
5. Исследовать возможность профилактики развития осложнений при дентальной имплантации с помощью комплекса антиоксидантных витаминов и аминокислот.

Научная новизна исследования.

Научно обоснована необходимость определения локальных показателей цитокинового профиля в качестве диагностических и прогностических критериев эффективности дентальной имплантации. Впервые выявлено, что, наряду с нарушением равновесия между активностью провоспалительных и противовоспалительных медиаторов, патогенетически значимую роль играет длительно сохраняющаяся повышенная концентрация CD40l и ИЛ-17A.

Впервые определены диагностические критерии, позволяющие прогнозировать нарушение процессов репаративного остеогенеза и осуществлять их профилактику.

Впервые выявлено повышение активности тканевой миелопероксидазы в образцах тканей, взятых из периимплантатной области при воспалительном процессе, на фоне снижения антиоксидантного тканевого потенциала.

Впервые установлено и научно доказано наличие особенностей медиаторной реакции с преобладанием процессов местного воспаления у пациентов с большим количеством одновременно установленных дентальных имплантатов (5 и более имплантатов).

Научно доказано положительное влияние комплекса антиоксидантных аминокислот и витаминов в составе комплексной профилактики развития осложнений дентальной имплантации.

Научно-практическая значимость работы

Определена значимость сывороточных и локальных показателей цитокинового профиля в качестве диагностических и прогностических параметров у пациентов с периимплантатами, развившимися в отдаленные сроки после оперативного вмешательства (от 6 месяцев до 3 и более лет). Выявлено, что для более объективной оценки течения воспалительного процесса в качестве дополнительных диагностических и прогностических критериев следует использовать материал, взятый непосредственно из очага воспаления. Определена значимость в качестве прогностических и диагностических параметров показателей CD401 и ИЛ-17А. Определение медиаторов воспаления и регуляторов костной репарации позволяет прогнозировать развитие воспалительных осложнений, нарушение процессов репаративного остеогенеза и осуществлять их профилактику. Выявлено, что у пациентов с одновременно установленными 5-ю и более имплантатами, несмотря на грамотную хирургическую работу, выше риск развития осложнений в отдаленные сроки за счет наличия особенностей медиаторной реакции с преобладанием процессов местного воспаления.

Апробирован и внедрен метод профилактики развития осложнений дентальной имплантации путем применения комплекса антиоксидантных витаминов и аминокислот.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. При исследовании сывороточных показателей интерлейкинов обнаружено, что концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17А достоверно повышены ($p < 0,01$), и имеется корреляционная связь с тяжестью заболевания. Противовоспалительный ИЛ-10 в сыворотке крови не был достоверно изменен. В отличие от показателей сыворотки крови, в содержимом зубодесневых борозд выявленный всплеск провоспалительных цитокинов происходит на фоне низкого уровня ИЛ-10, что усугубляет тяжесть воспалительной реакции.

2. Сывороточные показатели CD401 у пациентов с периимплантитами средней степени тяжести не изменены ($p > 0,01$), но на локальном уровне выявлено достоверное превышение концентрации CD401 ($p < 0,01$). В группе пациентов с периимплантитами тяжелой степени достоверно повышены уровни сывороточного и локального CD401, что говорит об активном вовлечении клеток врожденного и адаптивного иммунитета в системный ответ организма на местное воспаление.

3. Выявлено повышение активности тканевой миелопероксидазы в образцах тканей, взятых из периимплантатной области при воспалительном процессе ($p < 0,01$) по сравнению с показателями здоровой ткани на фоне снижения антиоксидантного тканевого потенциала.

4. Исследованы концентрации интерлейкина-1 β , интерлейкина-10, концентрации нитрат-нитритов в сыворотке крови и содержимом зубодесневых борозд у пациентов после инсталляции разного количества имплантатов. Выявлена медиаторная реакция с преобладанием процессов местного воспаления у пациентов с большим количеством одновременно установленных дентальных имплантатов (5 и более имплантатов).

5. Содержание иммуноцитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17А, ИЛ-10 отражает динамику процессов остеоинтеграции и может быть использовано для прогнозирования развития осложнений дентальной имплантации.

6. Прием комплекса антиоксидантных витаминов и аминокислот у пациентов с обширной имплантацией (5 и более имплантатов) способствует устранению выявленного дисбаланса прооксидантной и антиоксидантной систем, уменьшая тем самым риск развития осложнений в отдаленные сроки.

Личный вклад автора в проведенное исследование.

Личное участие автора выразилось в формировании постулата о необходимости разработки комплексного метода прогнозирования и профилактики развития осложнений дентальной имплантации. Автором проведен поиск адекватных методов исследования, освоены методики их проведения, разработана и внедрена технология профилактики периимплантитов с использованием комплекса антиоксидантных аминокислот и витаминов, осуществлен сбор клинического материала, а также проведены анализ и статистическая обработка полученных результатов.

Внедрение в практику.

Результаты диссертационной работы доложены на научно-практических конференциях, конгрессах, опубликованы в печати. Результаты исследования внедрены в практику работы стоматологической поликлиники Кабардино-Балкарского государственного университета, отделения челюстно-лицевой хирургии Республиканской клинической больницы и в учебный процесс кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова».

Публикации. По теме диссертационной работы опубликовано 14 работ, в том числе 6 - в изданиях, рекомендованных ВАК.

Апробация работы. Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на Международной студенческой конференции «Новые технологии в стоматологии» (Полтава, 2006), Всероссийской конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Перспектива-2007» (Нальчик, 2007), X Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Новые технологии в стоматологии и имплантологии» (Саратов, 2010), XX Конгрессе Европейской ассоциации черепно-челюстно-лицевых хирургов (Брюгге, 2010), Республиканской конференции студентов, аспирантов и молодых ученых (Нальчик, 2011), XXII Конгрессе Европейской ассоциации черепно-челюстно-лицевых хирургов (Прага, 2014), XI Международной (XX Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2016), на совместном заседании кафедр хирургической, ортопедической, терапевтической стоматологии, детской стоматологии, кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, факультетской и эндоскопической хирургии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова».

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 216 источников, из которых 140 – отечественных и 76 – зарубежных авторов. Работа выполнена на 130 страницах машинописного текста, иллюстрирована 47 рисунками и 7 таблицами.

ГЛАВА I. Патогенетические аспекты современной имплантологии (обзор литературы).

1.1. Актуальность дентальной имплантации как метода протезирования.

На сегодняшний день дентальная имплантация является альтернативным методом протезирования, который все чаще применяется в силу широкого спектра показаний и долговечности [Лепилин А. В. с соавт., 2010; Подгорный Р. В., 2010; Сухов В. Д., 2013 и др.]. Имплантация зубов считается высокотехнологичным направлением стоматологии, благодаря которому стало возможным осуществлять протезирование без препарирования зубов и, даже при полной их утрате, избежать съемного протезирования [Суднев И. Ю. и соавт., 2007].

Несмотря на то, что стоматология – одна из быстро развивающихся отраслей медицины, количество людей, теряющих зубы, не становится меньше. И, хотя потеря одного-двух зубов в боковых отделах челюстей не приводит к видимому эстетическому дефекту, даже такое нарушение целостности зубных рядов значительно отражается на качестве жизни пациента [Подгорный Р. В., 2010; Гажва С. И. с соавт., 2012]. Вскоре появляются проблемы с жеванием, происходит перегрузка пародонта здоровых зубов, зубы, окружающие дефект, могут переместиться, вызвать нарушение прикуса, стать подвижными или разрушиться; при этом функциональной перегрузке подвержены также жевательные мышцы и височно-нижнечелюстной сустав [Базикян Э. А. с соавт., 2012; Трезубов В. Н. с соавт., 2015]. Кроме того, после потери зубов возникает атрофия костной ткани в области удаленного зуба, что, безусловно, затрудняет протезирование [Архипов А. В., 2013]. Дентальные имплантаты, помимо восстановления целостности зубного ряда, препятствуют атрофии костной ткани, ввиду того, что фактически в нее «вживляются».

При дентальной имплантации происходит имитация не только коронковой, но и корневой части зуба, что, благодаря процессу

остеоинтеграции, обеспечивает устойчивость искусственного зуба в костной ткани. Это обстоятельство во многом является решающим при выборе способа протезирования, поскольку срок службы имплантата в разы превышает таковой у традиционных протезов. Помимо того, эффективность жевательной функции в случае имплантации практически стопроцентная (для сравнения: у съемных протезов - 60%, у мостовидных – 90%). Пациентам проще адаптироваться к имплантату, нежели привыкнуть к съемному протезу (особенно в молодом возрасте) или смириться с необходимостью препарировать и депульпировать зачастую интактные зубы при протезировании мостовидными протезами, что впоследствии часто ведет к потере опорных зубов в процессе функционирования протеза.

Анатомические особенности строения костей лицевого скелета могли ограничивать возможности имплантологии, но проведение дентальной имплантации у пациентов со сниженной плотностью костной ткани, костная пластика, синус-лифтинг, транспозиция нижнечелюстного нерва позволили значительно расширить показания к применению данного метода. Таким образом, имплантаты показаны при концевых и включенных дефектах зубных рядов верхней и нижней челюстей практически любой протяженности.

По взаимоотношению имплантата с мягкими и твердыми тканями выделяются следующие методы имплантации [Суров О. Н., 1993; Тимофеев А. А., 2007]:

- Внутрислизистая (инсерт-имплантация) - имплантат размещается в толще слизистой оболочки челюсти.
- Подслизистая (субмукозная) имплантация – имплантат расположен под слизистой оболочкой челюсти.
- Поднадкостничная (субпериостальная) имплантация – расположение имплантата непосредственно на костной поверхности альвеолярного отростка челюсти под слизисто-надкостничным лоскутом.
- Внутрикостно-поднадкостничная имплантация (эндооссально-субпериостальная) – используется для установки специальных имплантатов

с головкой, шейкой, субпериостальной и эндооссальной частью конструкции.

- Эндодонто-эндооссальная имплантация, при которой имплантат, представляющий собой штифт, проходит по каналу зуба, и через его корень вводится в костную ткань челюсти.
- Внутрикостная (эндооссальная) имплантация – метод инсталляции пластиночных, цилиндрических, конических и других имплантатов через разрез десны и надкостницы в костную ткань челюсти.

Приживляемость имплантата основана на процессе остеоинтеграции, открытом Р. I. Branemark при изучении микроциркуляции в костной ткани и процессов заживления ран при помощи витальной микроскопии в 50-60 гг. XX в. Оптическое устройство помещалось в титановый корпус и вводилось в кость шдающим хирургическим методом, обеспечивающим прочную связь костной ткани с металлом [Воробьев А. А. с соавт., 2009]. В ходе работ Р. I. Branemark с группой коллег было сделано одно из основных открытий в имплантологии: в костном ложе, атравматично подготовленном и соответствующем по форме устанавливаемой титановой конструкции, происходит прочное соединение костной ткани и металлического включения, которое Branemark назвал «остеоинтеграцией» (непосредственное прикрепление живой костной ткани к поверхности имплантата без внедрения прослойки соединительной ткани [Branemark P. I. et al, 1977]). Существует три основных вида организации тканей на поверхности раздела имплантат-кость [Воробьев А. А. с соавт., 2009]: остеоинтеграция, фиброостеоинтеграция, соединительнотканная интеграция.

По теории ретракции кровяного сгустка [Hosseini M. M., 2001; Gruber R. et al, 2002; Робустова Т. Г., 2003] процесс остеоинтеграции дентального имплантата состоит из трех последовательных фаз: остеокондукции, остеоиндукции и ремоделирования кости, которые обеспечивают регенерацию костной ткани на поверхности имплантата (заживление костной

раны). Таким образом, сбой при прохождении любой из этих стадий может привести к дезинтеграции имплантата.

В зависимости от того, в какие сроки после удаления зуба проводится дентальная имплантация, она бывает непосредственной и отсроченной. Непосредственная имплантация производится сразу после удаления зуба и, аналогично отсроченной, может проводиться в один или в два этапа.

В настоящее время самой важной задачей дентальной имплантологии является борьба с осложнениями [Лабис В. В., 2007; Ткаченко В. М., 2008; Буляков Р. Т., 2012; Кузнецова Е. А., 2012; Сухов В. Д., 2013; Походенько-Чудакова И.О., Карсюк Ю.В., 2014 и др.], развитие которых зависит как от ошибок на хирургическом и ортопедическом этапах имплантации (несоблюдение правил асептики и антисептики, отсутствие учета анатомических особенностей, плохая фиксация абатмента, несоответствие ширины коронки диаметру имплантата и др.) [Иванов А. С., 2011], так и от реактивности организма и других факторов, которые еще предстоит уточнить современным врачам-исследователям.

Основные осложнения операции дентальной имплантации можно подразделить на интраоперационные, ранние и отдаленные послеоперационные.

Интраоперационные осложнения могут быть общими и местными.

Общие осложнения.

В ходе оперативного вмешательства или по окончании каждого этапа его хирург-стоматолог, производящий зубную имплантацию, должен быть готов к общим осложнениям, прогнозировать которые невозможно, и проявление которых, как правило, бывает спонтанным. При дентальной имплантации, как и при других стоматологических операциях, у хирурга под рукой всегда должен быть комплект средств для оказания первой медицинской помощи и необходимый инструментарий. Общие осложнения при имплантации зубов могут быть связаны как с соматическими заболеваниями, так и с интоксикацией анестетиками. Последние могут

возникать вследствие передозировки анестетика или адреналина. Кроме того, развитие общих осложнений может быть связано с психоэмоциональным состоянием больного. К наиболее типичным общим осложнениям относятся обморок, коллапс, интоксикация, а также анафилактический шок, которые возможны на любом этапе обезболивания и постановки имплантатов. При остеотомии - сверлении кости с внутренним охлаждением водой - в литературе встречаются указания на случаи воздушной эмболии, приведшие к летальному исходу. Это осложнение возникает тогда, когда неправильно сверлят кость под давлением с охлаждением жидкостью. Давление при сверлении намного превышает давление в венозной системе. Смесь охлаждающей жидкости с воздухом под давлением 80 мм рт.ст. может попасть в венозную систему кости, а затем в полую вену и сердце. В связи с этим сверление кости, особенно с внутренним охлаждением, не должно сочетаться с подачей воздуха [Робустова Т. Г., 2003].

Местные осложнения.

1. Перфорация дна верхнечелюстной пазухи.
2. Перфорация дна полости носа.
3. Проталкивание имплантата в верхнечелюстную пазуху.
4. Перелом инструмента.
5. Кровотечение.
6. Повреждение стенки нижнечелюстного канала и ранение сосудисто-нервного пучка.
7. Перелом внутренней или наружной кортикальной пластинки.
8. Вскрытие альвеолы соседнего зуба.
9. Несоответствие размера ложа и имплантата.

К ранним послеоперационным осложнениям относятся:

1. Гематомы и кровоизлияния в области послеоперационной раны.
2. Послеоперационное инфицирование раны и расхождение швов.
3. Воспалительный процесс в околочелюстных тканях.
4. Парестезия в зоне проведения имплантации.

К отдаленным послеоперационным осложнениям относятся:

1. Периимплантатный мукозит.
2. Периимплантит.
3. Отторжение имплантата или остеопластического материала.
4. Миграция имплантата в верхнечелюстную пазуху.
5. Патологическая резорбция костной ткани в области имплантата.
6. Протрузия имплантата.
7. Постимплантационный гайморит.
8. Перелом имплантата.

Изучение интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений дентальной имплантации позволило установить, что большинство из них может сопутствовать практически любому оперативному вмешательству (гематомы, кровотечения, несостоятельность швов), и поэтому не требует специального рассмотрения [Нечаева Н. К., 2010].

Такие типичные осложнения имплантационного лечения, как повреждение дна верхнечелюстного синуса и стенки нижнечелюстного канала с ранением сосудисто-нервного пучка, изучались многими исследователями [Иванов С. Ю. с соавт., 2000; Параскевич В. Л., 2006; Лепилин А. В., 2007; Нечаева Н. К., 2010; Грачева О. В., 2011; Архипов А. В., 2013], которые рекомендуют тщательное планирование хирургического этапа имплантации с учетом анатомических особенностей и под контролем дентальной объемной томографии.

Многие местные интраоперационные осложнения возникают вследствие ошибок в технике проведения операции или при неверной оценке количества и качества костной ткани, а также локализации анатомических образований (проталкивание имплантата в верхнечелюстную пазуху, перелом внутренней или наружной кортикальной пластинки, вскрытие альвеолы соседнего зуба, несоответствие размеров ложа и имплантата, перфорация дна полости носа и др.), поэтому основой профилактики этих

осложнений является качественное рентгенологическое обследование (КЛКТ, МСКТ) и детальное следование технике выполнения имплантации.

Основной причиной большинства отдаленных осложнений дентальной имплантации является воспалительный процесс в области имплантата. Если этот процесс локализован в слизистой оболочке в области трансгингивальной части имплантата и протекает без лизиса костной ткани, его называют мукозитом, если же воспалительным процессом вызывается прогрессирующая резорбция окружающей имплантат костной ткани, развивается периимплантит [А. А. Тимофеев, 2007].

В настоящее время под периимплантитом обычно понимают воспалительный процесс в области десневой манжетки и на ограниченном участке раздела имплантат/костная ткань, сопровождающийся резорбцией костной ткани, образованием костных карманов и замещением резорбированных участков грануляционной тканью в зоне воспаления [Параскевич В. Л, 2006].

По данным Е. С. Тлустенко (2004), клинико-морфологические критерии периимплантатного мукозита и дентального периимплантита следующие: при мукозите имеются признаки локального воспаления слизистой десны при отсутствии рентгенологических проявлений, морфологически отмечается сглаженность сосочкового слоя эпителия, диффузная или очаговая лейкоцитарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки; для периимплантита характерны признаки воспаления в периимплантатной зоне, подвижность и обнажение имплантата, рентгенологически отмечается деструкция костной ткани и остеопороз, а морфологическими проявлениями являются межучный и периваскулярный отек, образование очагов резорбции костной ткани, заполненных множеством остеокластов.

Рашиди Фуад (2009) отмечает следующие признаки периимплантатного мукозита: болезненность в области слизистой оболочки, окружающей имплантат, гиперемия периимплантатной манжетки, кровоточивость мягких

тканей периимплантатной зоны за счет нарушения целостности эпителиальной выстилки имплантатно-десневой бороздки, а также приводит типичные характеристики периимплантита: воспаление мягкотканной манжетки, распространяющееся на костную ткань, кровоточивость мягких тканей, гиперемия, отек, выделение при пальпации незначительного количества экссудата, подвижность имплантата, его обнажение, периимплантатный карман, на рентгенограммах – резорбция костной ткани в горизонтальной и вертикальной плоскости.

По данным J. Lindhe и J. Meyle (2008), воспалительные осложнения дентальной имплантации вызываются бактериальной флорой. Также авторы приводят определение мукозитов и периимплантитов, согласно которому последние отличаются фактом вовлеченности в воспалительный процесс костной ткани. Основными факторами риска названы: 1. неудовлетворительная гигиена полости рта; 2. заболевания пародонта в анамнезе; 3. сахарный диабет как сопутствующее заболевание; 4. курение.

В зависимости от глубины и распространения резорбции окружающей имплантат костной ткани S.A. Jovanovic (1990) и H. Spiekermann (1991) выделяют 4 класса периимплантитов:

I класс: незначительное горизонтальное снижение уровня кости с образованием минимального дефекта окружающей имплантат костной ткани;

II класс: умеренное снижение горизонтального уровня кости с образованием изолированного, одностороннего вертикального дефекта костной ткани на границе раздела имплантат/кость;

III класс: умеренно выраженное снижение горизонтального уровня кости с образованием вертикального дефекта кости по периметру имплантата;

IV класс: выраженное снижение горизонтального уровня кости и образование вертикального дефекта вокруг имплантата с резорбцией одной из стенок кости альвеолярного отростка.

Многие исследователи сходятся во мнении, что, в отличие от степени резорбции костной ткани, глубину костного кармана не следует считать

диагностическим критерием при определении степени тяжести воспалительного процесса периимплантатных тканей, поскольку на этот показатель часто влияет конструкция имплантата и форма периимплантатной манжетки [Тлустенко Е. С., 2004; Рашиди Фуад, 2009].

Причинами периимплантита могут быть: несоблюдение техники установки имплантата, отсутствие учета анатомических особенностей (например, недостаточная глубина преддверия полости рта) [Робустова Т. Г., 2003; Иванов А. С., 2011], образование гематомы над заглушкой внутрикостного элемента имплантата, нерациональная конструкция протеза, окклюзионная травма [Параскевич В. Л., 2006], неудовлетворительная гигиена полости рта [Lisa J. A. Heitz-Mayfield, A. Mombelli, 2014], соматические заболевания [Казанцева Р. В., 2006; Ефремов О. С., 2007; Кузнецов С. В., 2009], различные виды микроорганизмов [Бычков А. И., 2005; Либцис В. С., 2005; Мель А. В., 2005; Очиров Е. А., 2005; Алешанов К. А., 2006; Бондаренко И. В., 2006; Мичурин Е. Е., 2006; Чувилкин В. И., 2011; Лабис В. В с соавт., 2012; Хитаришвили М. В., 2012; Гударьян А. А., 2014; Puy A. D. et al, 2009; Bürgers R. et al, 2010; Mombelli A., Decaillet F., 2011 и др.] и состояние макроорганизма [Зисман В.А., 2003; Ванцян А.В., 2008; Сухов В. Д., 2013 и др.].

Некоторые авторы полагают, что основной причиной поздних периимплантитов является несоблюдение пациентом графика регулярных посещений пародонтолога [Буляков Р.Т. и соавт., 2012].

А. В. Архипов (2013) считает, что риск развития мукозита и периимплантита повышает наличие менее 2 мм кератинизированной десны вокруг дентального имплантата.

Данные о влиянии структуры поверхности дентального имплантата на развитие воспалительных осложнений неоднозначны. М. Sanchez - Siles et al. (2015) указывают на снижение частоты периимплантитов при применении дентальных имплантатов с полированной шейкой на 11,5% по сравнению с имплантатами с другой структурой поверхности. Однако, по данным А. В.

Архипова (2013), за 3-летний период наблюдения имплантаты из титана с шероховатой поверхностью снижали риск развития периимплантита на 20%.

Воспалительный процесс в периимплантатной области принято считать основной причиной дезинтеграции дентальных имплантатов. По данным З. И. Гараева (2014) с соавт., периимплантит приводит к несостоятельности и полной потере имплантата в 52–67% случаев. А. А. Тимофеев (2007) отождествляет отторжение имплантата с остеомиелитическим процессом. В. Л. Параскевич (2006) предложил следующее определение отторжения имплантата: воспалительный процесс, начинающийся в окружающей кости и, как правило, не связанный с распространением воспаления из границы раздела имплантат/слизистая оболочка, при этом воспаление охватывает не только всю площадь поверхности раздела имплантат/костная ткань, но и смежные области кости; по своей сути отторжение имплантата - это острый очаговый остеомиелит, развивающийся в окружающей имплантат костной ткани.

Кроме того, В. Л. Параскевич (2006) выделяет два варианта отторжения имплантата, имеющие различную клиническую картину и последствия:

1. образование грануляционной ткани между костью и поверхностью имплантата. Причиной отторжения в данном случае обычно являются: термическое повреждение костной ткани во время препарирования ложа; нарушение репаративной регенерации кости в результате бактериальной контаминации поверхности имплантата или изменения гормонального фона, регулирующего процесс остеогенеза.

2. образование секвестра кости, включающего в себя имплантат. Причины: значительное нагревание кости при препарировании костного ложа имплантата, остеосклероз участка кости с крайне низким уровнем кровоснабжения.

Таким образом, дентальная имплантация в последние годы становится основным методом протезирования, но, несмотря на ее активное внедрение в практику, многие вопросы имплантологии остаются недостаточно изученными, например, совершенствование превентивной политики в

отношении осложнений путем детального изучения причин, приводящих к сокращению срока службы имплантатов или их потере, а также особенностей патогенеза периимплантитов.

1.2. Современные представления о патогенезе периимплантита

Взаимодействие между различными видами тканей и имплантатом регулируется большим количеством паракринно и аутокринно работающих растворимых медиаторов. Поэтому фундаментальные подходы в имплантологии являются необходимой основой понимания путей усовершенствования технологии восстановления зубного ряда.

Анализ отрицательных результатов зубной имплантации показал, что одной из основных причин послеоперационных осложнений, таких как периимплантит, является отсутствие единого комплекса профилактических мероприятий по прогнозированию, предупреждению и лечению данных осложнений [Мель А. В., 2005; Сирак С. В. с соавт., 2013]. Представление о причинах развития осложнений после дентальной имплантации может быть составлено при полном понимании процессов остеоинтеграции и патогенеза развития осложнений.

За последние годы метод дентальной имплантации был значительно усовершенствован и стал одним из основных в проблеме замещения дефектов зубных рядов. Обобщенный за последние 15 лет статистический материал [Шварц Ф., Бекер Ю., 2014] позволяет говорить о большей удерживаемости единичных имплантатов. В первые годы апробирования методики дентальной имплантации большее количество периимплантитов развивалось в ранние сроки [Тлустенко В. П., 2011]. По мере усовершенствования технологии и методики имплантации процент осложнений на ранних сроках уменьшился, но появилась проблема периимплантитов в отдаленные сроки (от 6 месяцев до 3 лет).

Проводятся многочисленные исследования по выявлению основных особенностей патогенеза периимплантита. Его причинами могут быть биомеханическая перегрузка кости, ошибки в технике проведения имплантации, низкая биосовместимость материалов [Китаев В. А., 2007; Иванов А. С., 2011]. На все вышеперечисленные причины развития осложнений ученые ответили соответствующими разработками [Мальгинов Н. Н., 2011; Кулаков А. А. с соавт., 2012; Архипов А. В. 2013; Седов Ю. Г., 2013; Чертов С. А., Стойков С. В., 2013 и др.]. Однако, процент периимплантитов в отдаленные сроки остается достаточно высоким [Архипов А. В., 2013].

При исследовании гормонального статуса лиц с периимплантитами, развившимися в отдаленные сроки, было установлено, что дезинтеграция дентальных имплантатов чаще наблюдается у лиц с высоким содержанием тиреотропного гормона, а также у женщин с низким содержанием тестостерона [Китаев В. А., 2007]

В работе З. Ю. Тонояна (2008) отмечено Т-зависимое иммунодефицитное состояние у больных с периимплантитом. До лечения обнаружено достоверное снижение уровня пула Т-лимфоцитов, хелперной популяции (CD3+). Показатели В-лимфоцитов и гуморального звена иммунитета – IgA, IgM и IgG были повышены. При индивидуальном анализе полученных данных установлено, что более значимое угнетение показателей Т-клеточного иммунитета отмечалось у пациентов с обширным объемом оперативного вмешательства (при установке трех и более имплантатов). Аналогичная картина наблюдалась и в отношении В-лимфоцитов, IgA, IgM и IgG, только с той разницей, что указанные показатели, наоборот, превышали предоперационный физиологический уровень [Тоноян З. Ю., 2008].

В работах С.В. Мулендеева (2007) выявлена связь между осложнениями в виде периимплантита и количественно-качественными изменениями нейроаминов в биоаминосодержащих и продуцирующих структурах десны людей на разных послеоперационных сроках. Уменьшение уровня

глюкозаминогликанов, сукцинатдегидрогеназы и моноаминоксидазы в структурах десны приводит к перифокальному воспалению и отторжению имплантатов.

Ферментное разрушение тканей вокруг имплантата может происходить в результате воздействия матриксных металлопротеиназ [Китаев В. А., 2007; В. Neissig, 2010]. Эти ферменты способны разрушать белки при значениях рН, близких к нейтральным. В очаге воспаления металлопротеиназы появляются при активации нейтрофилов, макрофагов, фибробластов, кератиноцитов. В работе В. А. Китаева (2007) указано, что при периимплантитах в костных биоптатах количество тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (ТИМП-1) превалирует над содержанием неактивного предшественника матриксной металлопротеиназы-1 (проММП-1). Это соотношение отражает предложенный коэффициент ТИМП-1/проММП-1. При ранней дезинтеграции внутрикостных дентальных имплантатов происходит снижение значения коэффициента ТИМП-1/проММП-1 за счет уменьшения количества ТИМП-1 [Китаев В. А., 2007].

Индукторами секреции металлопротеиназ являются фактор некроза опухоли- α (ФНО α) и ИЛ-1 β [Fredriksson M. et al 2002; Emingil G. et al 2006; Dias I. N. et al 2010] (молекулярная структура представлена на рисунке 1).

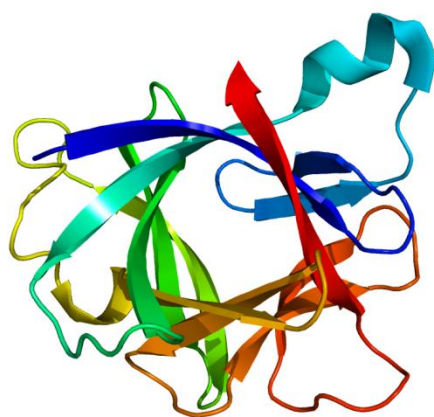


Рис. 1. Молекулярная структура интерлейкина-1 β (<http://medkarta.com/?cat=article&id=26100>)

Действительно, иммуноцитокнины активно участвуют в патогенезе как острого, так и хронического воспаления [Хараева З. Ф., Мустафаев М. Ш., 2015]. По мнению некоторых авторов, исследование содержания цитокинов в

десневой жидкости позволяет оценить активность процессов местного воспаления и иммунных механизмов защиты, уточнить характер и степень поражения тканей пародонта [Górska R. et al., 2003; Kebschull M., Papapanou P. N., 2011; Kinane D. F. et al., 2011] и, что наиболее важно, дают возможность проводить максимально индивидуализированное лечение больных.

Наиболее изученным в патологии пародонта является ИЛ-1 β [Masada M. P. et al., 1990; Liu R. K., 2001]. Существует взаимосвязь между уровнем ИЛ-1 β и резорбцией альвеолярной кости [Masada M. P. et al., 1990].

Продукция ИЛ-1 β активированными макрофагами, резидентными фибробластами, продукция простагландина-E2 запускают остеокластическую резорбцию костной ткани, а ИЛ-6 вступает в цепь взаимодействий и усиливает процессы резорбции (рис.2) [Bank U. et al 2000].

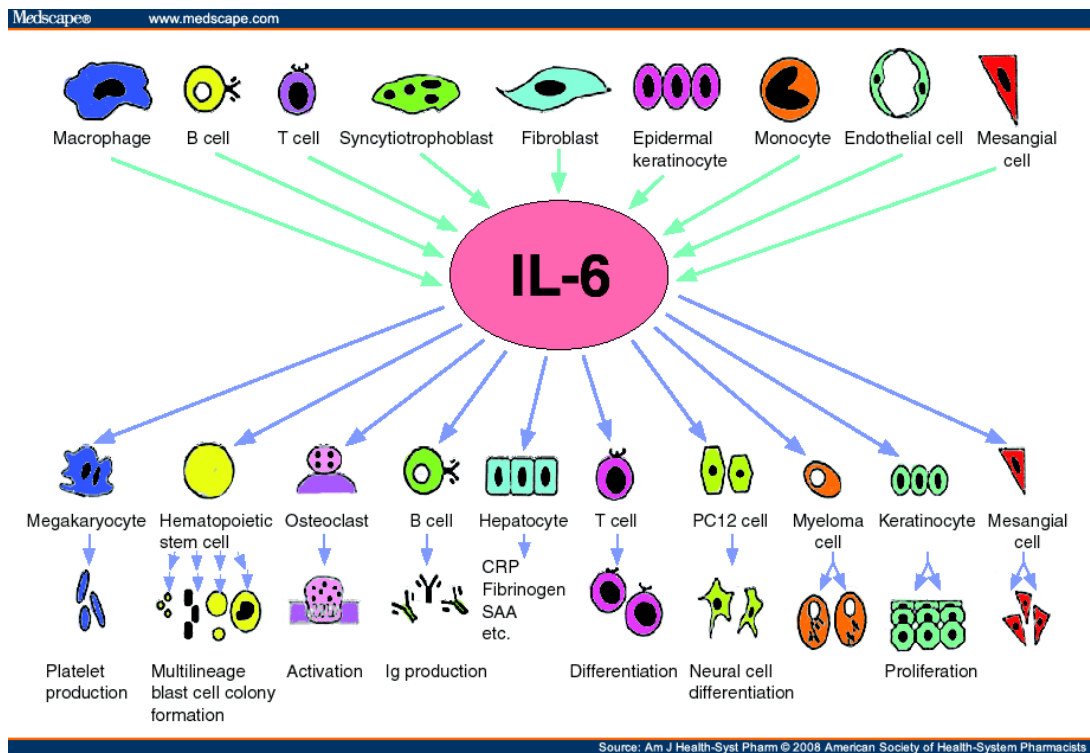


Рис.2. Основные продуценты и эффекты интерлейкина-6.

(http://www.lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=Interleukin-6&lang=)

В десневой жидкости больных с периимплантитом обнаружены значимые изменения как общего количества цитокинов, так и абсолютного, и процентного содержания каждого из них. Подобные изменения

медиаторного ответа тканей обнаружены как в периимплантитных тканях и пародонтальных карманах естественных зубов, так и в участках со стабильными имплантатами или в области естественных зубов без признаков пародонтита, что, возможно, связано с нарушением функциональной активности местной иммунной системы зубодесневого прикрепления [Хитаришвили М. В., 2012].

Основной вклад в общее содержание цитокинов в периимплантитных тканях обусловлен концентрацией провоспалительных цитокинов ИЛ-17А, ИЛ-1 β и противовоспалительного интерлейкина ИЛ-4 [Хитаришвили М. В., 2012].

В работе М. В. Хитаришвили (2012) указано, что в содержимом патологических костных карманов в области имплантатов наблюдаются наибольшие концентрации провоспалительного цитокина ИЛ-1 β – $64,7 \pm 25,4$ пг/мл, в пародонтальных карманах – в 4,6 раза ниже, в участках со стабильными имплантатами и около естественных зубов без признаков пародонтита – в 14 – 17 раз ниже ($p < 0,05$). В участках с отторгнутыми имплантатами также были выявлены наибольшие концентрации провоспалительного цитокина ИЛ-6 – $3,68 \pm 1,22$ пг/мл, в 2,4 раза больше, чем в пародонтальных карманах и в 123-184 раза, чем в области стабильных имплантатов и здоровых зубов. Уровни TNF- α ($3,34 \pm 0,58$ пг/мл) в содержимом патологических костных карманов в области имплантатов были в 1,7 раза выше, чем в пародонтальных карманах и в 3,5 - 3,9 раза, чем в области стабильных имплантатов и здоровых зубов, $p < 0,05$.

Имплантированные материалы вызывают активацию макрофагов, их адгезию и образование гигантских клеток. Активация фагоцитарной активности макрофагов сопровождается выделением ими, наряду с цитокинами, ферментами и кислотами, активных форм кислорода (АФК). Полагают, что между клеточной мембраной и поверхностью биоматериала существует «привилегированная зона», являющаяся буфером, ослабляющим действие продуцируемых фагоцитами факторов на биоматериал. Влияние

свободных радикалов на ткани приводит к разрушению белков, нуклеиновых кислот, липопротеидов мембран. Чрезмерная продукция радикалов приводит к деполимеризации коллагена, протеогликанов, гиалуронана [Liu R. K., 2001; Matthews J. B. 2007; Nicu E. A. 2007].

В тканях, окружающих имплантат, могут содержаться продукты дыхательного взрыва макрофагов (супероксидный радикал, гидроксильный радикал), образуемый индуцибельной NO-синтазой макрофагов оксид азота, продукты окисления биомолекул (белков, липидов) активными формами кислорода, и их возможны взаимодействия с оксидом азота.

Оксид азота играет немаловажную роль в развитии заболеваний пародонта и мягких тканей челюстно-лицевой области [Гулюк А. Г. с соавт., 2014]. В ряде работ показано, что при пародонтитах и периимплантитах происходит увеличение концентрации L-аргинина и L-цитруллина, что свидетельствует об усилении синтеза NO (см. рисунок 3) [Aurer A., 2008]. Существуют взаимосвязь между продукцией фибробластами и макрофагами провоспалительных цитокинов и активацией NO-синтазы [Giannopoulou C., 2008, Ryder M. I., 2010]. В результате продукции оксида азота и супероксид анион-радикала образуется третичный радикал–пероксинитрит, являющийся одним их наиболее токсичных свободных радикалов [Гулюк А.Г., 2014].

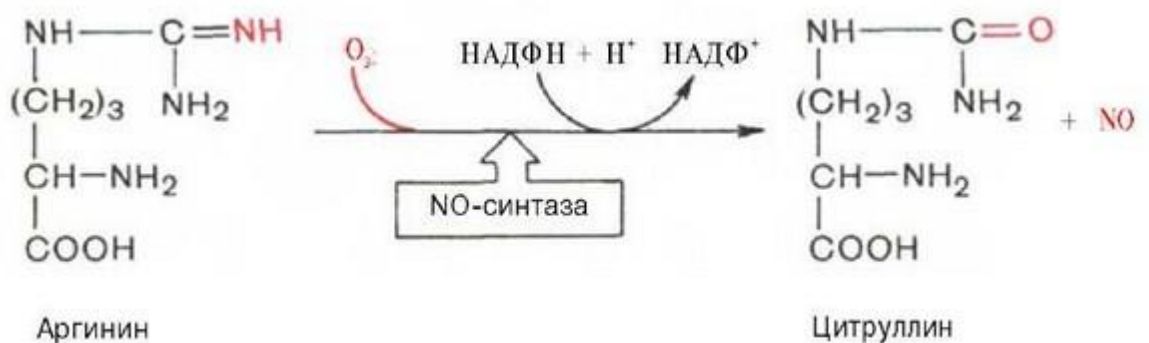


Рис.3. Схема образования оксида азота (<http://www.studychem.com/>)

В работе Малогулова Р. Ш. (2012) указано, что через 14 дней после операции в крови в 2 раза ($p < 0,05$) увеличивается концентрация конечного продукта перекисного окисления липидов - малонового диальдегида. При этом активность супероксиддисмутазы (СОД) и концентрация

низкомолекулярных антиоксидантов остались без изменений [Малогулов Р. Ш., 2012]. Отсутствие повышения СОД на фоне увеличения активности перекисного окисления свидетельствует о дефиците антиоксидантной защиты, что может в дальнейшем усугублять повреждение тканей.

По данным Е. Е. Мичурина (2006), биохимическим признаком резорбции костной ткани при периимплантатах является повышение концентрации в ротовой жидкости фрагмента коллагена I типа (p-CrossLaps), пропорциональное степени тяжести заболевания. Кроме того, в ротовой жидкости биохимическими маркерами воспалительно-деструктивных изменений в периимплантатной зоне являются повышенные концентрации лактата и серомукоида, а также повышение активности глутамат-дегидрогеназы [Мичурин Е. Е., 2006].

Немаловажным является развитие реакции на триггерный сигнал у поверхности имплантата. В дальнейшем данная реакция либо оканчивается постепенным затуханием, либо, за счет различных медиаторных взаимодействий, в том числе притока циркулирующих лейкоцитов, стимулируется поддержание этой реакции.

Степень активации лейкоцитов регулируется липидами с низкой молекулярной массой – липоксинами, эйкозаноидами. Липоксины могут блокировать хемотаксис и, соответственно, проявляют противовоспалительный эффект [Bender J. S., 2006, Borregaard N., 2007].

В ряде работ выявлена зависимость между клиническими и микробиологическими проявлениями воспалительных процессов в тканях пародонта при периимплантите, вызвавшем отторжение дентального имплантата [Ghosh A., 2008; Burgers R., 2010; Johansson A., 2010; Kachlany S. C., 2010].

Применение современных методов исследования, включая полимеразную цепную реакцию (ПЦР) позволило уточнить этиологическую роль *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *P. intermedia* и *T. denticola*, а также *P. micra* (*P. micros*), *F. nucleatum/periodonticum*, *C. rectus*, *E.*

nodatum, *E. corrodens*, *Campocytophaga* spp. (*S. gingivalis*, *C. ochraceus*, *C. sputigena*) и установить степень их участия в развитии острого и хронического воспаления в тканях пародонта у больных с периимплантитами. Так, с помощью мультиплексной ПЦР и электрофореза, в агарозном геле в области патологического костного кармана 1.7 выявлены дезоксирибонуклеиновые кислоты (ДНК) пародонтопатогенных бактерий *A. actinomycetemcomitans* и *P. intermedia*, в области имплантата 1.6 — *T. forsythia*, *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* и *P. intermedia*, в области имплантата 1.5 пародонтопатогены I порядка не выявлены. Около стабильного имплантата 2.6 выявлены *P. intermedia* и *T. forsythia*. В содержимом пародонтального кармана 3.5 выявлены маркеры *T. forsythia*, *T. denticola* и *P. gingivalis* [Чувилкин В. И. с соавт., 2010].

С помощью корреляционного анализа Спирмена было установлено, что существуют статистически достоверные умеренные корреляционные связи между наличием в периимплантитных тканях пародонтопатогенных видов бактерий *F. nucleatum* с *P. gingivalis* ($r = 0,5021$), *P. intermedia* ($r = 0,5333$), *C. rectus* ($r = 0,6694$) и *E. nodatum* ($r = 0,7302$). Наиболее сильная корреляция была выявлена между пародонтопатогеном II порядка *F. nucleatum* и I порядка *T. forsythia* ($r = 0,8899$) [Чувилкин В. И. с соавт., 2010].

Таким образом, ясно, что в периимплантитных тканях, воспалительные процессы в которых обусловили удаление дентального имплантата, в 90 % случаев с помощью молекулярно-биологических методов исследований можно выявить ассоциации пародонтопатогенных видов бактерий I порядка (*P. gingivalis*, *T. forsythia*, *A. actinomycetemcomitans*) и II порядка (*P. intermedia*, *T. denticola*, *P. micra* (*P. micros*), *F. nucleatum/periodonticum*, *C. rectus*, *E. nodatum*, *Campocytophaga* spp. (*S. gingivalis*, *C. ochraceus*, *C. sputigena*), но не *E. corrodens*, ассоциированных с развитием и прогрессированием пародонтита. При этом наличие в патологических костных карманах в области имплантатов *T. forsythia*, *F. nucleatum*, *E. nodatum* и *Campocytophaga* spp. умеренно коррелировало с проявлениями боли и/или дискомфорта,

отеком мягких тканей, положением отторгнутого имплантата в зубном ряду, глубиной пародонтального кармана в области естественных зубов. Увеличение лимфатических узлов умеренно коррелировало с выявлением *T. denticola*.

В работе Царевой Т. В. (2012) отмечена достоверно более высокая частота развития периимплантитов на фоне вирусной инфекции, вызванной *Herpesviridae*. Обнаружено, что ДНК вируса простого герпеса 1 типа (ВПГ-1) была выявлена у 16% пациентов с периимплантами, ДНК вируса простого герпеса 2 типа (ВПГ-2) - у 4 %, ДНК цитомегаловируса (ЦМВ) - у 8 % пациентов, ДНК вируса Эпштейна-Барра - у 21%. Стоит отметить, что в данной работе материалом для ДНК-исследования являлся материал зубодесневой борозды и периимплантитной ткани. У здоровых людей в области зубодесневой борозды генетический материал ВПГ-1 был выявлен в 1,7 % случаев. В контрольной группе ДНК ВПГ-2, вируса Эпштейна-Барра и ЦМВ не выявлена ни у одного человека [Царева Т. В., 2012]. Таким образом, микстинфекция бактерий и герпесвирусов является отягощающим фактором при дентальной имплантации. Хроническая вирусная инфекция снижает иммунную защиту организма хозяина и, тем самым, увеличивает риск бактериальной инфекции. С другой стороны, бактерии, активируя воспаление и повреждая ткани за счет инвазивных ферментов, усиливают проникновение и репликацию вирусов.

В работе Мичурина Е. Е. (2006) сообщается о присутствии в периимплантатных тканях *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*. Кроме работ, посвященных выделению самих микробов из периимплантитных тканей, интересны данные по обнаружению их продуктов жизнедеятельности. Для определения степени микробной инвазии при периимплантитах рекомендуется определять в ротовой жидкости содержание лактата, нитрат-аниона и катиона аммония [Мичурин Е. Е., 2006].

Таким образом, в настоящее время можно выявить несколько значимых звеньев в патогенезе периимплантитов, развивающихся в отдаленные сроки.

Однако, отсутствует четкая связь между выявленными параметрами, и, соответственно, не сформированы фундаментальные основы активации отторжения имплантатов.

1.3. Современные методы профилактики и терапии периимплантитов.

Несмотря на бурное развитие дентальной имплантологии, вопрос о послеоперационных осложнениях остается открытым. Реакция тканей на имплантат может быть различной, что зависит от хода операции и состояния организма. В настоящий момент существует достаточное количество методов профилактики осложнений после дентальной имплантации и методов хирургического и нехирургического лечения этих осложнений, но ни один из них нельзя назвать универсальным. Lisa J. A. Heitz-Mayfield и A. Mombelli (2014) в своем обзоре методов лечения периимплантитов предлагают общие рекомендации по ведению пациентов с периимплантитами, но не выделяют какой-либо из методов как более эффективный, а, скорее, полагают, что лучшие результаты дает их сочетание. J. Armas et al. (2013) же считают нехирургическое лечение достаточным при мукозитах, но зачастую неэффективным при периимплантитах. J. Lindhe и J. Meyle (2008) также отмечают эффективность антибактериальной терапии и антисептических полосканий при лечении мукозитов, однако, считают результат нехирургического лечения периимплантитов непрогнозируемым. При этом авторы называют антибактериальную терапию обязательным элементом лечения периимплантитов. Большинство исследователей предлагает применять антибиотикотерапию в сочетании с иммунокоррекцией и физиотерапией. Однако, В. А. Зисман (2003) полагает, что проведение противовоспалительной терапии с использованием даже самых современных препаратов не обеспечивает значимого снижения частоты периимплантитов, поскольку велико угнетающее влияние на местную иммунную защиту

ротовой полости, а также на развитие иммунного дисбаланса в организме в целом.

Для предотвращения развития осложнений воспалительного характера, а также для лечения уже развившегося периимплантита, часто используются методы физиотерапии, обладающие противовоспалительным, регенерационным и иммунокорректирующим эффектами, что является достаточно обоснованным для их применения после дентальной имплантации [Королева Т. Н., 2009]. Физиотерапевтические методы, включенные в раннее комплексное лечение пациентов в период после постановки имплантатов, способствуют сокращению сроков реабилитации и предупреждению развития различных осложнений [Лепилин А. В. и соавт., 2010].

Включение в реабилитационный комплекс в ранний послеоперационный период дентальной имплантации метода дарсонвализации способствует предупреждению развития воспалительных осложнений и укреплению внутрикостного имплантата за счет усиления процессов репаративной остеointеграции [Шувалова Л. Я., 2003].

Среди методов физиотерапии в последние годы популярным является применение оптимизированных лазерных воздействий, в частности, биосинхронизированного низкоинтенсивного лазерного излучения инфракрасного диапазона [Королева Т. Н., 2009], доказана целесообразность включения низкоинтенсивного лазерного излучения инфракрасного диапазона в ауторезонансном режиме в базисную терапию больных с периимплантитами [Безверхов Ю. Н., 2003]. Многие исследователи отмечают высокую эффективность квантовой терапии, считают ее простым, удобным и безболезненным физиотерапевтическим методом с широким спектром действия, который позволяет ускорить восстановительный процесс в кости после дентальной имплантации [Яров Ю. Ю. с соавт. 2014]. Лазеропунктура в составе послеоперационного лечения при дентальной имплантации позитивно влияет на процессы остеointеграции и позволяет уменьшить число

осложнений, что сокращает общие сроки терапии и реабилитации и повышает качество жизни пациентов [Походенько-Чудакова И. О., Карсюк Ю. В., 2014].

Доказана эффективность применения препарата „Фосамакс” в комплексе с лазерным излучением спустя 6 месяцев после начала имплантологического лечения, что подтверждено увеличением плотности костной ткани вокруг имплантата на рентгенограммах [Король Д. М., 2009].

Лечебный комплекс с использованием низкоинтенсивного лазерного излучения способствует ликвидации воспаления десны, активизации процессов репаративной остеоинтеграции, что усиливает укрепление внутрикостного имплантата как при ранних, так и при поздних периимплантитах, оказывает стойкий и выраженный противовоспалительный эффект [Рашиди, Фуад Р., 2009].

Е. А. Кузнецова (2012) при периимплантитах легкой степени тяжести предлагает применять лазеротерапию с параметрами излучения: длина волны 2780 нм, мощность 0,5 Вт, продолжительность импульса 700 мкс, частота 20 Гц; при периимплантитах средней степени тяжести - ультразвуковую обработку костных карманов, отслойку слизисто-надкостничного лоскута, лазерную обработку костного ложа (параметры: длина волны 2780 нм, мощность 1,75 Вт, частота 40 Гц, короткоимпульсный режим), промывание костного ложа озонированным физиологическим раствором с последующим восполнением объема костной ткани регенерационным материалом из аллогенного брeфоостеоматрикса, закрытием нерезорбируемой мембраной Gore-Tex, ушиванием операционной раны; автор отмечает эффективность озонотерапии физиологическим раствором (концентрация 8,8-9,6 мг/л) в течение 10 дней на заключительном этапе лечения. Н. Б. Корчажкина (2002) считает, что использование сочетанного применения озонотерапии, лазеротерапии и КВЧ-терапии оказывает выраженный профилактический эффект возможных осложнений дентальной имплантации, имеет значительный иммунокорректирующий и противовоспалительный эффект.

Применение озонотерапии как метода реабилитации значительно увеличивает эффективность дентальной имплантации за счет предупреждения развития воспалительных осложнений и укрепления внутрикостного имплантата; включение озонотерапии в ранний период после дентальной имплантации ускоряет регресс клинических признаков воспаления, в частности, происходит уменьшение гиперемии и отека уже после первой процедуры озонотерапии, на ранних этапах восстановления после дентальной имплантации снижается риск развития инфекционных осложнений за счет улучшения микробиологических показателей полости рта; положительный эффект воздействия озонотерапии сохраняется длительное время без развития воспалительных осложнений [Базаева И. К., 2013].

Комплексная иммунопрофилактика осложнений дентальной имплантации с использованием ультразвука способствует эффективному купированию воспалительного процесса вокруг имплантата [Ванцян А. В., 2008]. Применение ультразвука в восстановительном лечении больных с периимплантитами оказывает выраженный противовоспалительный эффект, проявляющийся нормализацией цитологической картины периимплантатной жидкости и слюны [Фирер Г. А., 2003]. Для долговременного функционирования дентальных имплантатов и профилактики периимплантита рекомендован фотофорез ангиопротектора троксевазина и жидких фолатов - «Ангиовит» [Семенников В. И. и соавт., 2011].

Применение фотофореза холисалы с использованием поляризованного света со 2-х суток после дентальной имплантации способствует раннему купированию клинических признаков локального воспаления, а также усилению процессов репарации и остеоинтеграции [Ртищев С. Н., 2009]. С целью повышения эффективности лечения больных с периимплантитами рекомендуется включать в лечебный комплекс ультрафонофорез пантовегина, способствующий быстрому (уже после 5-6 процедур), выраженному и стойкому (до 6 месяцев) купированию воспалительного процесса в области

патологического очага, а также усилению процессов репаративной остеointеграции [Зисман В. А., 2003].

На микроциркуляторное русло и процессы остеointеграции после дентальной имплантации положительно влияет применение переменного магнитного поля [Аджиев Э. К., 2011]. Для профилактики послеоперационных осложнений и стабилизации устойчивости имплантатов А. И. Бычков (2005) рекомендует электромагнитное воздействие от аппарата «БИО-МАС» ежедневно по 20 минут при интенсивности 150 мТ и силе тока 40 мкА; для проведения электростимуляции в момент операции устанавливается стимуляционный формирователь десны с гальваническим элементом или индукционной катушкой внутри, при этом соблюдается условие сухой поверхности внутреннего шестигранника имплантата с наложением узловых швов; начало электростимуляции осуществляется с момента установки стимуляционного формирователя десны и проводится в течение 30 дней с последующей его заменой через каждые 10 дней; автор считает, что стимуляционные электрические и электромагнитные супраструктуры способствуют быстрой нормализации микробиоциноза полости рта в послеоперационном периоде, что создаёт оптимальные условия для надёжного имплантато-десневого прикрепления. Магнитопунктурная терапия способствует ускорению процессов остеointеграции и репарации при периимплантитах [Иванов Д. Ю., 2009].

Некоторые авторы полагают, что начальную терапию периимплантитов рациональнее всего проводить при помощи антибактериальной фотодинамической терапии [Й. Негебауер и соавт., 2007].

Дано научное обоснование применения ультразвуковой терапии с иммуномодулятором циклофероном и антисептиком “Анолит нейтральный АНК” с целью комплексного восстановительного лечения и профилактики воспалительных осложнений после операции дентальной имплантации, доказано сокращение сроков купирования патологического процесса в случае уже развившихся воспалительных осложнений [Тоноян З. Ю., 2009].

Для лечения периимплантитов также применяется аквакинетическая технология PerioFlow (воздушно-абразивная над- и поддесневая обработка порошком глицина с диаметром частиц 25 мкм) (EMS, Швейцария) [Schwarz F. et al., 2009]. Данный метод считается безопасным для имплантатов и эффективным в комплексном лечении пациентов с периимплантитами [Буляков Р. Г. с соавт., 2012].

В послеоперационном периоде дентальной имплантации назначается антибактериальная, гипосенсибилизирующая, иммунокорректирующая терапия.

По мнению Е. Е. Мичурина (2006), лечение периимплантитов подразумевает проведение профессиональной гигиены полости рта, а также механическое удаление некротизированных тканей. Автор предлагает применять антибактериальные препараты местно и системно до начала имплантологического лечения, после операции и при развитии воспалительного процесса; считает эффективным местное применение биополимерной плёнки с метронидазолом.

Использование антимикробных препаратов («Гивалекс»+амоксиклав) в комбинации с иммунокорректором полиоксидонием позволяет добиться усиления интенсивности процессов репарации в костной ткани вокруг имплантата в ранний послеоперационный период и снизить вероятность развития неблагоприятных эффектов у лиц с умеренным иммунодефицитом [Гударьян А. А. и соавт., 2012]. Доказана клиническая эффективность комплексного применения хлоргексидин-содержащих препаратов («Эльгидиум», «Элюдрил», «Элюгель») для профилактики и лечения воспалительных осложнений внутрикостной дентальной имплантации [Очиров Е. А., 2005]. Подтверждена высокая эффективность гигиенического комплекса «Лакалут актив» (Германия), «Эльгидиум» (Франция) и ополаскивателя на основе хлоргексидина биглюконата («Элюдрил») после хирургического этапа имплантации, что обеспечило сокращение числа

послеоперационных осложнений воспалительного характера в 3 раза [Яров Ю. Ю. с соавт., 2014].

О. Ю. Колесов с соавт. (2012) отмечают высокую эффективность применения антисептического гидрогеля «Аргакол» (ООО «Сирена», Санкт-Петербург) в комплексном лечении воспалительных осложнений дентальной имплантации.

К. А. Алешанов (2006) для предупреждения развития периимплантитов предлагает ежедневное проведение антисептической обработки полости рта в течение одной минуты жидкой лекарственной формой гексетидина («Гивалекс») в разведении 1:5 (интенсивное полоскание).

Для профилактики инфекционных осложнений при дентальной имплантации научно обосновано применение антисептика «Амидент» [Акылбеков Д. И., 2004]. Для сокращения сроков эпителизации операционной раны, купирования болевого синдрома, активации антиоксидантной системы и восстановления костной ткани в периимплантатной зоне через 3 и 6 месяцев обосновано применение «Эпсорин» [Малогулов Р. Ш., 2012].

Назначение превентивной антибактериальной терапии продолжительностью курса до 3 дней, в комбинации с нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) курсом от 3 до 5 дней, оправдано при проведении операций дентальной имплантации [Либчис В. С., 2005].

Для профилактики воспалительных осложнений после дентальной имплантации обосновано применение антибиотиков группы фторхинолонов (левофлоксацин, ципрофлоксацин) [Новиков С. А., 2009].

А. В. Архипов (2005) считает, что антибиотикотерапия перед дентальной имплантацией, проводимой в амбулаторных условиях в 95,7% может состоять из трихопола и линкомицина, отмечает, что антибиотики резерва применялись лишь у 4,3% пациентов. Для предупреждения воспалительного процесса автор предлагает проводить ирригацию костной раны водным раствором хлоргексидина 0,05% при формировании костного

ложе и перед введением в него имплантата. В работе отмечено, что при этом не только подавляется жизнедеятельность микроорганизмов, но и с током раствора удаляются костные опилки, микрофлора, которая могла проникнуть в операционную рану. При проведении инсталляции дентальных имплантатов необходимо предупредить контаминацию микроорганизмов в ложе имплантата со слюной, что должно являться главной задачей ассистента [Архипов А. В., 2005].

По мнению И. В. Бондаренко (2006), антибиотикотерапия при дентальной имплантации должна проводиться превентивно. Иммунокорректирующую терапию автор предлагает проводить трехкратным внутримышечным введением лейкинферона (за 2 суток до операции, во время операции и через 2 суток после операции), иммунологический контроль эффективности терапии осуществляется на 7-е сутки после операции.

Также с целью воздействия на приживляемость имплантатов рекомендуется применение препаратов, влияющих на процессы восстановления костной ткани, в частности, регулирующих фосфорно-кальциевый обмен. Профилактический прием оссеин-гидроксиапатитного комплекса «Остеогенон» в процессе предимплантационной подготовки обеспечивает снижение частоты послеоперационных периимплантитов и неудачных исходов в 1,7 раза [Белиевская Р. Р., 2010]. Помимо «Остеогенона» к препаратам, стимулирующим остеогенез относятся «Остеохин» (синтетическое производное природных флавоноидов, улучшающее метаболизм костной ткани и снижающее ее резорбцию) и препараты, способствующие адекватной минерализации костного матрикса, например, витаминно-минеральный комплекс «Остео Плюс», комбинированный препарат, содержащий витамин D- «Кальций Магний Хелат», «Остеокальцин» и др. [Яременко А. И., Виноградов С. Ю., 2006].

Обосновано применение в послеоперационном периоде дентальной имплантации методов коррекции белково-минерального обмена. Доказана эффективность применения следующей комбинации препаратов:

- 1) кальцийсодержащих: «Космол», глицерофосфат кальция;
- 2) антирезорбентов: «Фосамакс», «Альфакальцидол» (витамин Д и его производные);
- 3) стимуляторов формирования костной ткани: остеохин, флюориды [Поворознюк В. В., Мазур И. П., 2003].

Особенную актуальность поддерживающая остеотропная терапия приобретает в отдаленные сроки после имплантации. По данным ультразвуковой эхоостеометрии наблюдаются значительные изменения плотности костной ткани вокруг инсталлированных эндооссальных имплантатов в период от 2 до 7 лет [Яров Ю. Ю. с соавт. 2014].

Для предотвращения развития периимплантита также клинически доказано применение материалов, герметизирующих зазоры и полости имплантатов во избежание реинфицирования и воспаления в периимплантатной области, например, GapSeal, который достоверно снижает заболеваемость более чем на 30% [К. У. Фритцмайер, 2014].

Данных по применению антиоксидантных препаратов для профилактики и лечения периимплантитов в литературе немного. Г. Д. Ахмедов, Т. В. Царева (2012) указывают на антиоксидантную активность препарата «Суперлимф» при использовании его в комплексе лечения воспалительных осложнений дентальной имплантации. В. Д. Сухов (2013) в диссертационном исследовании отмечает улучшение адаптационных процессов организма пациентов и статистически значимое снижение количества осложнений воспалительного характера при включении в комплексную послеоперационную терапию антиоксидантного препарата мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат).

S. Camelio et al. (2008) указывают на положительное влияние кофейной кислоты и экстракта виноградной косточки на процесс заживления костной раны после дентальной имплантации, а также на сокращение сроков лечения периимплантита. R. Smeets et al. (2014) в терапии воспалительных осложнений дентальной имплантации применяют в качестве антиоксиданта

грейпфрутовый сок. E. Ritty Jeba et al. (2015) в своем обзоре природных антиоксидантов в стоматологии предлагают применять экстракт виноградной косточки и прополис для ускорения процессов остеоинтеграции.

Таким образом, основными направлениями профилактики воспалительных осложнений дентальной имплантации авторами выделяются рациональная гигиена полости рта, регулярное посещение пародонтолога, применение антисептических средств, проведение антибактериальной терапии, физиотерапии и иммунокоррекции. Методы лечения периимплантитов подразделяют на нехирургические (отказ от курения, посещение кабинета гигиены полости рта, полоскания растворами антисептиков, антибиотикотерапия, физиотерапевтическое лечение) и хирургические (предотвращение дальнейшей потери костной ткани путем удаления инфильтрированного эпителия кармана и грануляционной ткани). Несмотря на то, что для достижения наилучших результатов терапии эти методы обычно применяют в комплексе, частота осложнений воспалительного характера не снижается, что говорит о необходимости создания единой эффективной методики профилактики периимплантитов, и, соответственно, об актуальности исследуемой проблемы.

ГЛАВА II. Материалы и методы исследования.

При выполнении работы по разработке метода раннего прогнозирования и профилактики развития осложнений после дентальной имплантации была проведена комплексная оценка факторов, влияющих на успешность операции у пациентов, находившихся на лечении в отделении челюстно-лицевой хирургии Республиканской клинической больницы (ЧЛХ РКБ) города Нальчика и в Клинике стоматологии и пластической хирургии (КСПХ) КБГУ в период с 01.11.2011 по 01.05.2014 гг.

2.1. Клиническая характеристика исследуемых групп пациентов.

2.1.1. Группы пациентов с периимплантитами, развившимися в отдаленные сроки после установки дентальных имплантатов (от 6 месяцев до 3 лет).

Было проведено комплексное обследование 32 пациентов (19 мужчин и 13 женщин, что составило 59,4% и 40,6% соответственно), оперированных в различных клиниках страны и обратившихся в отделение ЧЛХ РКБ и КСПХ КБГУ по поводу осложнений после дентальной имплантации. Средний возраст больных составил 43 года и колебался в пределах 29-57 лет.

Пациенты были распределены на две группы в соответствии со степенью тяжести периимплантита:

1 группа - 17 пациентов (53,1%) с периимплантитами средней степени тяжести (что соответствует III классу по классификации S.A. Jovanovic (1990) и H. Spiekermann (1991));

2 группа - 15 пациентов (46,9%) с периимплантитами тяжелой степени (что соответствует IV классу по классификации S.A. Jovanovic (1990) и H. Spiekermann (1991)).

Перед постановкой диагноза всем пациентам проводилось объективное обследование, включающее в себя опрос, внешний осмотр, определение локального статуса, пальпацию, зондирование, прицельную рентгенографию, ОПТГ. При периимплантите рентгенограмма не всегда отражает истинную

картину состояния костной ткани, поэтому в сомнительных случаях для детализации костных изменений применялась МСКТ с дентальной программой.

Стоматологическое обследование включало определение пародонтальных индексов GI (Н. Loe, J. Silness, 1964), коммунального пародонтального индекса (CPI), РМА (в модификации С. Parma, 1960), ПИ (А. Russel, 1956); гигиенических индексов ОНI-S (J. C. Green, J. R. Vermillion, 1964), РНР (Podshadley, Haley, 1968). Оценка кровоточивости десен производилась при помощи индекса Мюллемана (Н. R. Muhlemann, 1971) в модификации Коуэлла (I. Cowell I., 1975).

Для лечения развившегося периимплантита применялись консервативные и хирургические методы. Всем пациентам проводилась профессиональная гигиена полости рта ультразвуковыми скалерами Sirona и кюретами. Далее назначалась фотодинамическая терапия лазерным аппаратом Sirolaser Advance (Sirona, Германия). Технические параметры: длина волны: 980 нм; режим работы: непрерывный (CW)/ импульсный; мощность: 0,5-7 Вт; диапазон частот: 1 Гц-10 кГц. Количество и длительность процедур определялись индивидуально, в зависимости от степени тяжести воспалительного процесса.

При периимплантитах тяжелой степени проводились очищение поверхности имплантата и костная пластика. Для оперативного доступа откидывался слизисто-надкостничный лоскут или производился разрез слизистой по проекции патологического очага. Ревизия костного кармана осуществлялась путем удаления периимплантатной грануляционной ткани и инфильтрированного эпителия. Поверхность дентального имплантата очищалась пластиковыми кюретами. Дезинфекция поверхности имплантата и промывание кармана проводились гипохлоритом натрия 0,06%. В дальнейшем в костный карман вводился остеокондуктивный материал (Bio-Oss, Geistlich, гранулы 0,25- 1мм) и барьерная мембрана (Bio-Gide Perio, Geistlich, 16*22 мм) (рис. 4) с последующим ушиванием раны и наложением

пародонтальной повязки. Пациентам назначались полоскания растворами антисептиков (хлоргексидин 0,05%) и антибактериальная терапия.



Рис. 4. Остеопластический материал Bio-Oss, барьерная мембрана Bio-Gide Perio.

У шести пациентов второй группы (с тяжелыми периимплантатами, локализующимися в области двух и четырех рядом стоящих зубов), вследствие значительной резорбции костной ткани и подвижности имплантатов в трех направлениях, произведено удаление имплантатов.

2.1.2. Группы пациентов с различным количеством установленных имплантатов.

Для последующего имплантологического лечения было проведено комплексное обследование 103 пациентов (57 мужчин и 46 женщин, что составило 55,3% и 44,7% соответственно), обратившихся в КСПХ КБГУ и отделение ЧЛХ РКБ по поводу частичной вторичной адентии. Средний возраст больных составил 47 лет и колебался в пределах 28-66 лет.

Пациенты были распределены на три группы соответственно количеству установленных имплантатов (рис.5):

1 группа - 24 пациента с 1-2 имплантатами, среди них 13 мужчин и 11 женщин в возрасте от 28 до 62 лет (23,3%);

2 группа – 28 пациентов с 3-4 имплантатами, среди них 16 мужчин и 12 женщин в возрасте от 38 до 66 лет (27,2%);

3 группа - 51 пациент с 5 и более имплантатами, среди них 28 мужчин и 23 женщины в возрасте от 39 до 61 года (49,5%).

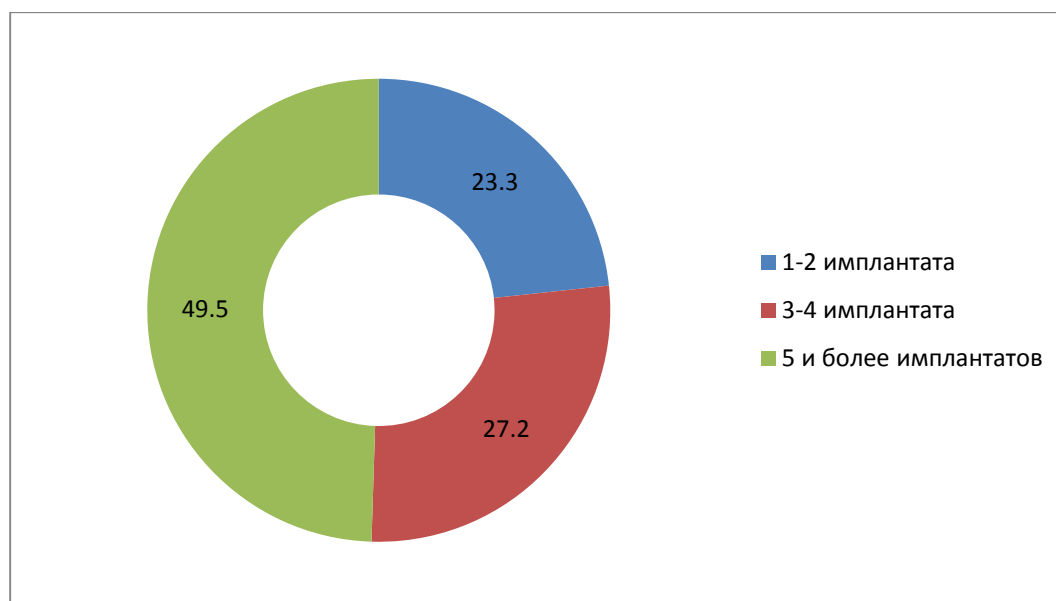


Рисунок 5. Распределение пациентов в зависимости от количества установленных имплантатов (%).

Перед решением вопроса о проведении операции дентальной имплантации всем пациентам проводилось комплексное обследование, включающее в себя:

- сбор анамнеза (сопутствующие заболевания, аллергоанамнез и пр.);
- общеклиническое обследование (общий анализ крови (ОАК), общий анализ мочи (ОАМ), коагулограмма, электрокардиограмма (ЭКГ), флюорография органов грудной клетки, консультации узких специалистов по показаниям);
- определение локального статуса:

- определение индексов гигиены полости рта (индекса эффективности гигиены полости рта (PHР) (Podshadley, Haley, 1968), упрощенного индекса ОНI-S (J. C. Green, J. R. Vermillion, 1964));

- выявление наличия заболеваний твердых тканей зубов;

- выявление нарушений прикуса;

- выявление наличия зубов и корней, подлежащих удалению;

- исследование тканей пародонта с определением пародонтальных индексов CPI, GI (H. Loe, J. Silness, 1964), РМА (в модификации С. Parma, 1960);

- оценка состояния альвеолярных отростков (ширина, степень атрофии, межальвеолярная высота в области утраченных зубов);

- оценка состояния слизистой оболочки (глубина преддверия полости рта, наличие кератинизированной слизистой оболочки, наличие тяжей, способствующих оголению шейки имплантата);

- оценка состояния ВНЧС;

- рентгенологическое обследование (ОПТГ, МСКТ с дентальной программой).

Далее проводилось планирование этапов лечения и подготовка к имплантации (согласно плану).

Определение плана лечения дентальными имплантатами проводилось стоматологом-ортопедом совместно со смежными специалистами – хирургом-стоматологом, терапевтом-стоматологом, ортодонтом, пародонтологом. Обозначался объем и последовательность подготовительных мероприятий, утверждался вид ортопедической конструкции, количество и тип имплантатов. Проводилась санация полости рта, хирургическая, ортопедическая, ортодонтическая подготовка к дентальной имплантации.

Общее количество установленных имплантатов составило 489 (268 у мужчин и 221 у женщин, т.е. 54,8% и 45,2% соответственно). Всем пациентам устанавливались винтовые эндооссальные имплантаты системы ICX-templant, Volksimplantat, Германия (рис. 6).



Рис.6. Имплантационная система ICX-templant.

2.1.3. Группы пациентов «Immugen», «Плацебо».

Для исследования эффективности профилактики развития периимплантита у пациентов с дентальной имплантацией (с 5 и более имплантатами) комплексом антиоксидантных витаминов и аминокислот «Immugen» («IDI FARMACEUTICI S.p.A.», Италия, Via dei Castelli Romani, 83\85 00040 Pomezia, регистрационное удостоверение № 002279.И.380.12.2012) под нашим наблюдением находилось 2 группы пациентов:

1 группа «Плацебо» - 23 пациента (12 мужчин и 11 женщин, что составляет 52,2% и 47,8% соответственно) в возрасте от 36 до 57 лет, получавших стандартный комплекс мер при дентальной имплантации;

2 группа «Immugen» - 25 пациентов (13 мужчин и 12 женщин, что составляет 52% и 48% соответственно) в возрасте от 41 до 59 лет, принимавших комплекс «Immugen».

В группе «Плацебо» у 8 человек (34,8%) имплантация проводилась на нижней челюсти, у 6 человек (26,1%) - на верхней, у 9 человек (39,1%) – на обеих челюстях. Концевые дефекты составили 61,7%, включенные – 38,3%.

В группе «Immigen» у 7 человек (28%) имплантация проводилась на нижней челюсти, у 8 человек (32%) – на верхней, у 10 человек (40%) – на обеих. Концевые дефекты составили 59,2%, включенные – 40,8%.

Сравнительная характеристика распределения пациентов обеих групп по количеству установленных имплантатов представлена на рис. 7.

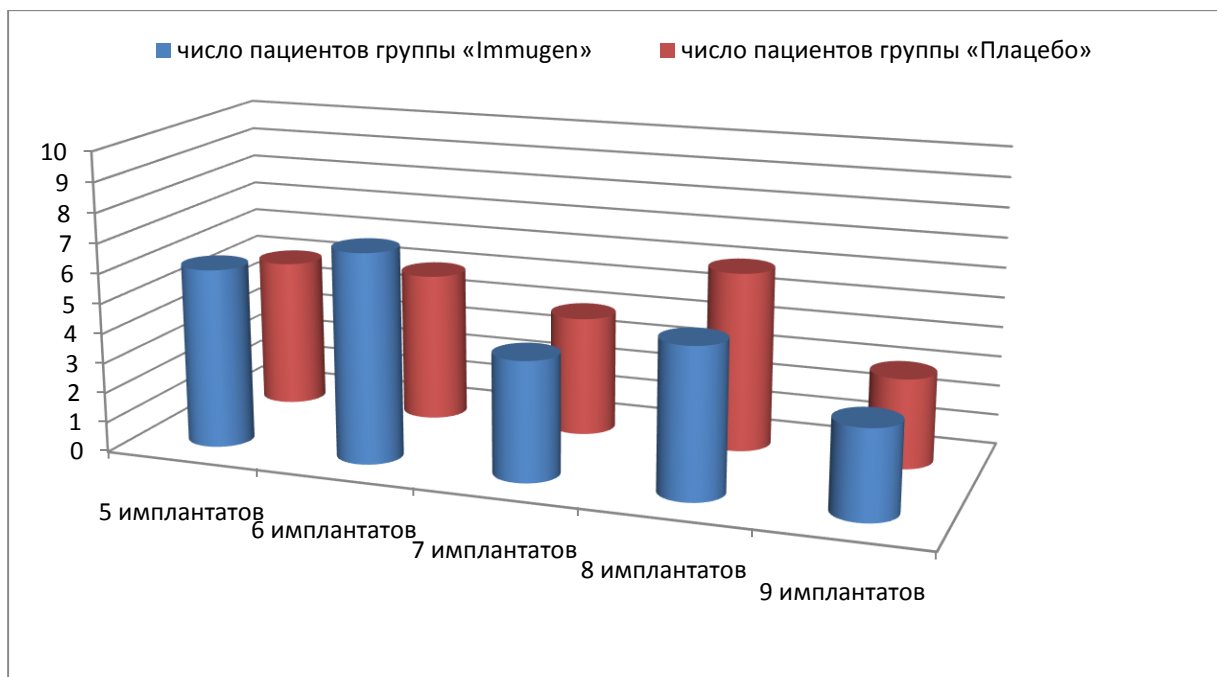


Рис.7. Распределение пациентов групп «Immigen» и «Плацебо» по количеству установленных имплантатов.

Группы были сопоставимы по возрасту, половому составу, соматическому статусу, по времени, прошедшему с момента потери зубов (около 80% пациентов утратили зубы от 2 до 3 лет назад).

2.1.4. Группа здоровых доноров.

Группа состояла из 25 доноров Республиканской станции переливания крови г. Нальчика и была сопоставима по половому составу и возрасту с группами больных (15 мужчин и 10 женщин, что составило 60% и 40% соответственно; средний возраст составил 37 лет и колебался в пределах 26-48 лет). Доноры с соматической патологией, заболеваниями зубочелюстной системы и отклонениями в анализах крови были исключены из группы.

2.2. Лабораторные методы исследования.

2.2.1. Выделение плазмы крови.

Для выделения плазмы использовали периферическую венозную кровь, взятую утром натощак в асептических условиях путем пункции локтевой вены. Кровь собирали в стерильные силиконизированные пробирки, содержащие 1,0 мл антикоагулянта – раствора гепарина («Richter» Венгрия) (25 единиц на 1,0 мл крови). Немедленно перемешивали с антикоагулянтом, не допуская образования воздушных пузырей. Для приготовления плазмы стабилизированную кровь центрифугировали 5–7 минут при 400g и собирали супернатант.

2.2.2. Выделение содержимого десневых борозд

Для определения концентраций иммуноцитоклинов, нитрат-нитритов в содержимом субдесневых борозд использовали стерильные, стандартные по размеру полоски фильтровальной бумаги [Ковальчук Л.В. с соавт., 2000]. Полоску бумаги вводили в борозду на 30с, затем помещали в эппендорф со стерильным физиологическим раствором (1мл) на 30 мин. Спустя указанное время, с помощью пинцета полоски бумаги вынимали, в содержимом эппендорфа оценивали содержание цитокинов и концентрацию нитрат-нитритов (см. п. 2.2.4). Для окончательного перерасчета полученных данных учитывали вес бумажного фильтрационного зонда до и после пропитывания.

2.2.3. Забор тканевых биоптатов.

Тканевые биоптаты были получены у пациентов с различным количеством имплантатов путем иссечения участка десны в области проведенной имплантации через 2 месяца после операции на нижней челюсти, через 3 месяца – на верхней, а у пациентов с периимплантатами - из периимплантатной области или области удаленного имплантата.

Окончательный перерасчет тканевых показателей был произведен с учетом количественных исследований белка по Лоури.

2.2.4. Методы определения цитокиновой активности.

Определение интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) в сыворотке крови и десневых бороздах. Для изучения содержания ИЛ-1 β использовали метод твердофазного иммуноферментного анализа (Вектор-Бест, Россия).

Исследуемый образец в количестве 30 мкл вносили в 30 мкл инкубационного буфера и выдерживали при комнатной температуре 45 минут. Затем удаляли содержимое ячеек и промывали 4 раза. Добавляли биотинилированный конъюгат в объеме 100 мкл и инкубировали 2 часа при комнатной температуре. После четырехкратного промывания добавляли 100 мкл стрептавидинового конъюгата и спустя 30 минут – 100 мкл хромогенного раствора. После 30 минутной инкубации добавляли 100 мкл стоп-раствора и считывали оптическую плотность при 450 нм.

Определение интерлейкина-6 (ИЛ-6) в сыворотке крови и десневых бороздах. Для изучения содержания ИЛ-6 использовали метод твердофазного иммуноферментного анализа (Вектор-Бест, Россия).

Исследуемый образец в количестве 50 мкл вносили в 50 мкл инкубационного буфера и выдерживали при комнатной температуре 30 минут. Затем удаляли содержимое ячеек и промывали 4 раза. Добавляли биотинилированный конъюгат в объеме 100мкл и инкубировали 2 часа при комнатной температуре. После четырехкратного промывания добавляли 100 мкл стрептавидинового конъюгата и спустя 30 минут - 100 мкл хромогенного раствора. После 30-минутной инкубации добавляли 100 мкл стоп-раствора и считывали оптическую плотность при 450 нм.

Определение интерлейкина-10 (ИЛ-10) в сыворотке крови и десневых бороздах. Для изучения содержания ИЛ-10 использовали метод твердофазного иммуноферментного анализа (Вектор-Бест, Россия).

Исследуемый образец в количестве 50 мкл вносили в 50 мкл инкубационного буфера и выдерживали при комнатной температуре 2 часа. Затем удаляли содержимое ячеек и промывали 4 раза. Добавляли биотинилированный конъюгат в объеме 100мкл и инкубировали 2 часа при комнатной температуре. После четырехкратного промывания добавляли 100 мкл стрептавидинового конъюгата и спустя 30 минут - 100 мкл хромогенного раствора. После 30- минутной инкубации добавляли 100 мкл стоп-раствора и считывали оптическую плотность при 450 нм.

Определение интерлейкина-17А (ИЛ-17А) в сыворотке крови и десневых бороздах. Для изучения содержания ИЛ-17А использовали метод твердофазного иммуноферментного анализа (Протеиновый контур, Россия).

Исследуемый образец в количестве 100 мкл вносили в 100 мкл инкубационного буфера и выдерживали при комнатной температуре 2 часа. Затем удаляли содержимое ячеек и промывали 4 раза. Добавляли биотинилированный конъюгат в объеме 100мкл и инкубировали 2 часа при комнатной температуре. После четырехкратного промывания добавляли 100 мкл стрептавидинового конъюгата и спустя - 15 минут 100 мкл хромогенного раствора. После 20- минутной инкубации добавляли 100 мкл стоп-раствора и считывали оптическую плотность при 450 нм.

2.2.5. Определение концентрации нитрат-нитритов.

Общую концентрацию нитратов и нитритов в плазме крови и в десневых бороздах больных и здоровых доноров (мкМ\мл) определяли спектрофотометрически с использованием реактива Гриса (Nitrate\Nitrite Colorimetric Assay Kit) (Cayman, USA). Для этого в каждую пробу добавляли

разбавленную в два раза буфером (Assay buffer) плазму крови, 10 мкл энзимного кофактора и 10 мкл нитрат редуктазы. Инкубировали 1 час при комнатной температуре и вносили 50 мкл реактива Гриса R1 и 50 мкл реактива Гриса R2. Инкубировали 10 минут при комнатной температуре, измеряли оптическую плотность при 540нм.

2.2.6. Определение активности тканевой миелопероксидазы.

Свежеприготовленный субстратный раствор (к 10 мл фосфатно-цитратного буфера (рН 5,0) добавляется 4 мг o-phenylenediamine (ICN) и 500 мкл 0,33% перекиси водорода) по 100 мкл вносили в лунки планшета, содержащие 100 мкл супернатанта от гомогената тканевого образца (см. выше). Планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем реакция останавливалась добавлением 10% раствора серной кислоты по 100 мкл на лунку. Оптическая плотность раствора определяется при длине волны 492 нм.

2.2.7. Определение антиоксидантной тканевой активности в реакции Фентона.

В пробу вносили тканевой гомогенат, непосредственно перед измерением добавляли перекись водорода и люминол в конечных концентрациях 0,4 мМ и 10 мкМ соответственно. Реакцию Фентона запускают введением ионов 10 мкМ Fe^{+2} . Об антиокислительной активности тканевого гомогената судили по параметру: $A = (A_0 - A_+) / A_0$, где A_0 - максимальная амплитуда хемилюминесценции реакции при отсутствии испытуемого вещества, A_+ - максимальная амплитуда свечения реакции в присутствии гомогената.

2.3. Статистическая обработка полученных результатов

При математической обработке результатов исследований были использованы следующие методы: расчет средних значений и доверительный

интервал, рассчитанные по данным n измерений. Доверительный интервал оценивали с использованием критерия Стьюдента для $p < 0.05$. Статистическую обработку и расчет корреляционного коэффициента проводили с использованием программы Microsoft Excel.

ГЛАВА III. Результаты собственных исследований.

3.1. Особенности медиаторного ответа организма пациентов с периимплантитом.

По данным научной литературы, в настоящее время у 70 % населения России в возрасте 20-50 лет нарушена целостность зубных рядов [Рыжова И. П., Денисова В. Ю., 2009]. При этом механическая нагрузка на альвеолярную кость снижается, либо отсутствует вовсе, что способствует прогрессированию атрофии костной ткани. Своевременное и рациональное ортопедическое лечение в этом случае имеет весьма ценное лечебно-профилактическое значение.

Наличие большого количества больных, нуждающихся в восстановлении целостности зубных рядов, указывает на необходимость совершенствования имплантологии, поскольку во многих случаях применение дентальных имплантатов является единственной возможностью качественного протезирования [Лепилин А. В. с соавт., 2010].

Стоматологическая имплантология в последние годы активно развивается [Буляков Р. Т., 2012; Походенько-Чудакова И.О., Карсюк Ю.В., 2014 и др.], но, по-прежнему актуальной остается недостаточно решенная проблема послеоперационных осложнений, которые возникают как на ранних, так и на поздних сроках дентальной имплантации [Базикян Э.А., 2001; Буляков Р. Т., 2010; Кузнецова Е. А., 2012 и др.]. На ранних стадиях послеоперационного лечения основной причиной осложнений являются хирургическая травма и окклюзионная перегрузка. Причины отдаленных осложнений не всегда ясны и могут быть связаны как с присоединением инфекции, так и с другими факторами. Периимплантит является наиболее частым осложнением в период приживления имплантата [Кузнецова Е. А., 2012; Хитаришвили М. В., 2012]. Несмотря на то, что для профилактики осложнений после экстракции и внутрикостной имплантации зубов применяются различные препараты общего и местного действия, частота их возникновения продолжает оставаться достаточно высокой [Буляков Р. Т. с

соавт., 2012; J. Lindhe и J. Meyle, 2008]. Одним из следствий травмы и наличия инородного тела является активация таких клеточных элементов, как макрофаги, нейтрофилы, NK-клетки, фибробласты, многие из которых участвуют в регуляции медиатор-зависимых процессов ранозаживления. В связи с вышесказанным, на одном из первых этапов работы исследовали особенности медиаторного ответа пациентов с периимплантитами на разных уровнях – сывороточном и локальном.

Было проведено комплексное обследование 32 пациентов, распределенных на группы по степени тяжести (см. главу 2):

1 группа - 17 пациентов (53,1%) с периимплантитами средней степени тяжести, среди них 12 мужчин и 5 женщин в возрасте от 31 до 54 лет; в данной группе у 11 человек (64,7%) периимплантит развился в области одного имплантата, у 6 человек (35,3%) - в области двух имплантатов.

ОПТГ пациентов с периимплантитами средней степени тяжести представлены на рисунках 8-9.

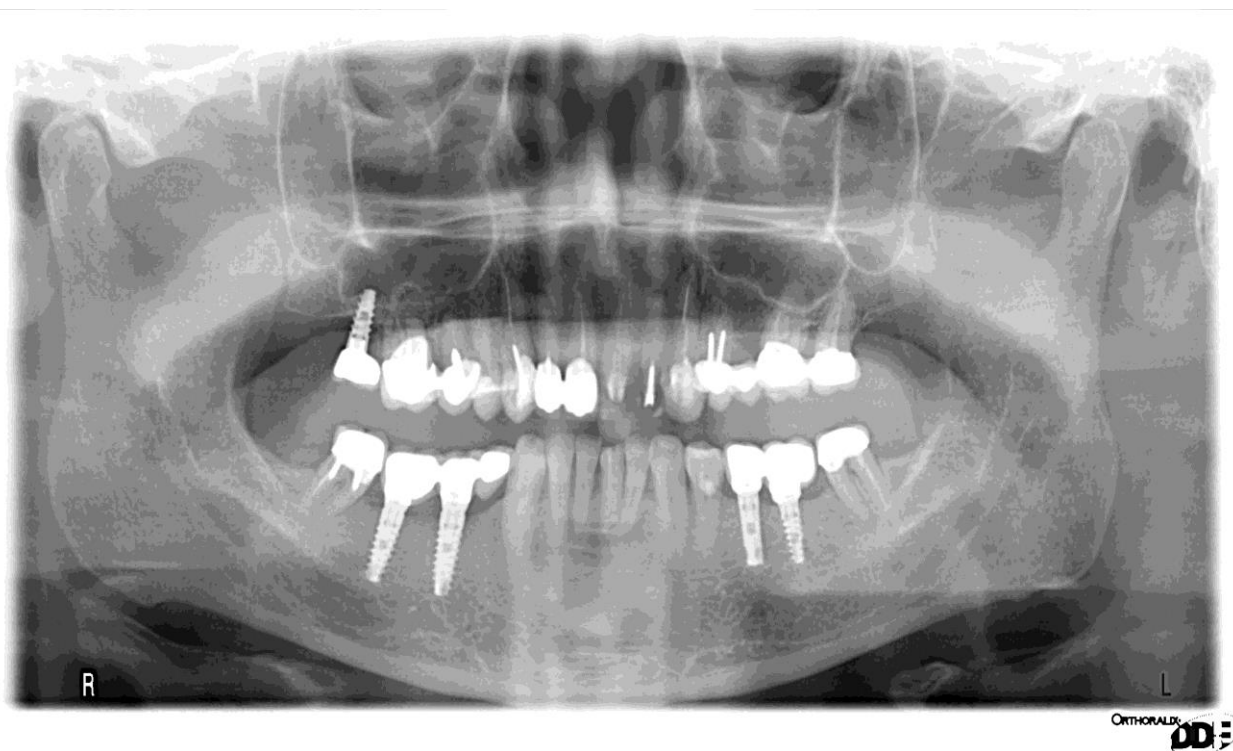


Рис. 8. ОПТГ пациентки Т., 54 лет, через два года после установки дентальных имплантатов. Периимплантит средней степени тяжести на верхней челюсти справа в области одного имплантата.



Рис. 9. ОПТГ пациента Н., 55 лет, через полтора года после установки дентальных имплантатов. Перимплантит средней степени тяжести на нижней челюсти справа в области двух имплантатов.

В данной группе в структуре сопутствующих заболеваний у мужчин преобладала патология сердечно-сосудистой системы (АГ 1 ст.) - у 25 %, женщины не имели соматической патологии. Данные по соматическому статусу пациентов представлены на рис. 10.

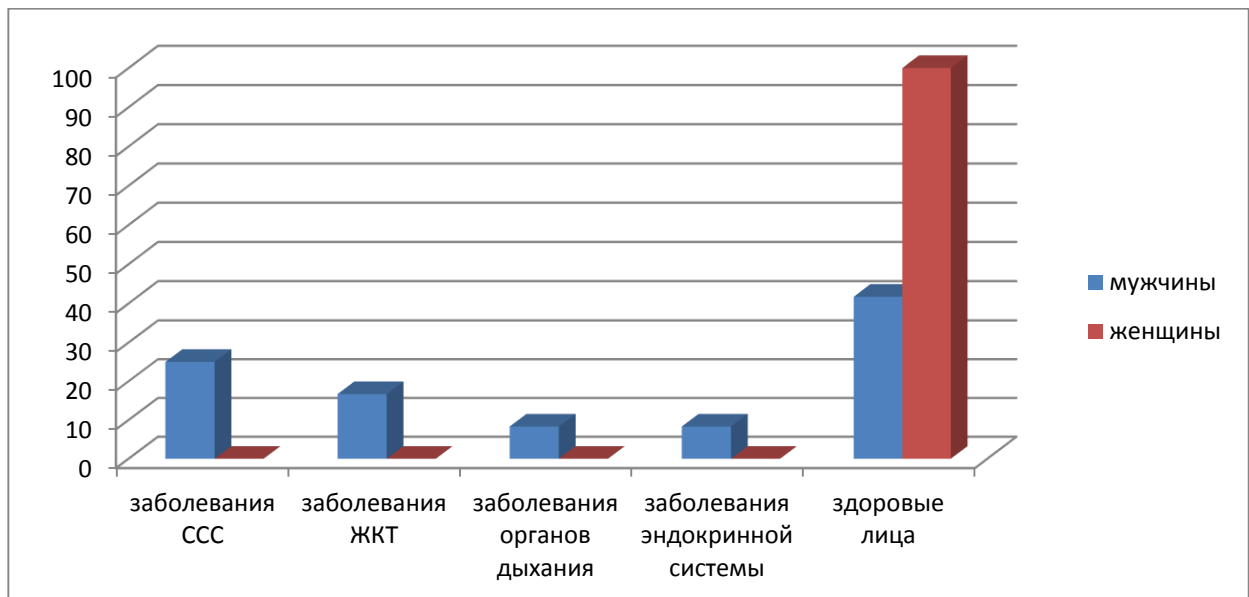


Рис. 10. Распределение пациентов в зависимости от соматического статуса (%).

У 9 человек (52,9%) – 6 мужчин (50% всех мужчин) и 3 женщин (60% всех женщин) - в анамнезе отмечались заболевания пародонта. 11 мужчин (91,7% всех мужчин) были курильщиками.

У 8 человек (47,1%) – 6 мужчин (50% всех мужчин) и 2 женщин (40% всех женщин) - суммарное значение индекса ИГР-У (J. C. Green, J. R. Vermillion, 1964) находилось в пределах 3,1- 4,8, что говорит о низком уровне гигиены. Распределение пациентов с периимплантатами средней степени тяжести в зависимости от факторов риска развития воспалительных осложнений приведено в табл.1.

Таблица 1.

Распределение пациентов с периимплантатами средней степени тяжести в зависимости от факторов риска развития воспалительных осложнений.

Предрасполагающий фактор	Мужчины	Женщины
Пародонтит	50%	60%
Курение	91,7%	-
Низкий уровень гигиены полости рта (суммарное значение ИГР-У: 3,1- 6,0)	50%	40%
Отсутствие динамического врачебного контроля	58,3%	60%

2 группа - 15 пациентов (46,9%) с периимплантатами тяжелой степени, среди них 7 мужчин и 8 женщин в возрасте от 29 до 57 лет; из них у 9 человек (60%) воспалительный процесс локализовался в области одного

имплантата, у 5 человек (33,3%) - в области двух имплантатов, у 1 человека (6,7%) – в области 4 имплантатов.

На рисунке 11 представлена ОПТГ пациента с тяжелым периимплантитом в области 4 имплантатов.

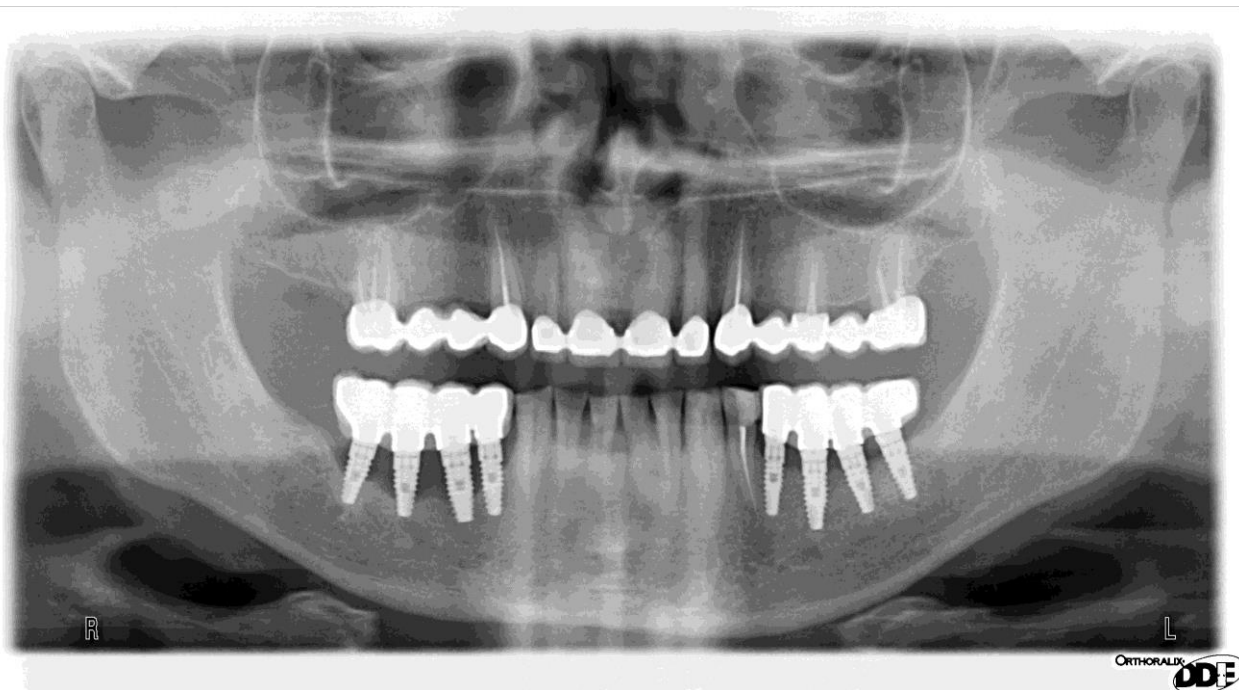


Рис. 11. ОПТГ пациента М., 52 лет, через два года после установки дентальных имплантатов. Периимплантит тяжелой степени на нижней челюсти справа в области четырех имплантатов.

В структуре соматической патологии у мужчин преобладали заболевания органов пищеварения (хронический гастрит) - у 28,6%, у женщин – заболевания сердечно-сосудистой системы (АГ 1 ст.) - у 25%. Распределение пациентов в зависимости от соматического статуса представлено на рис. 12.

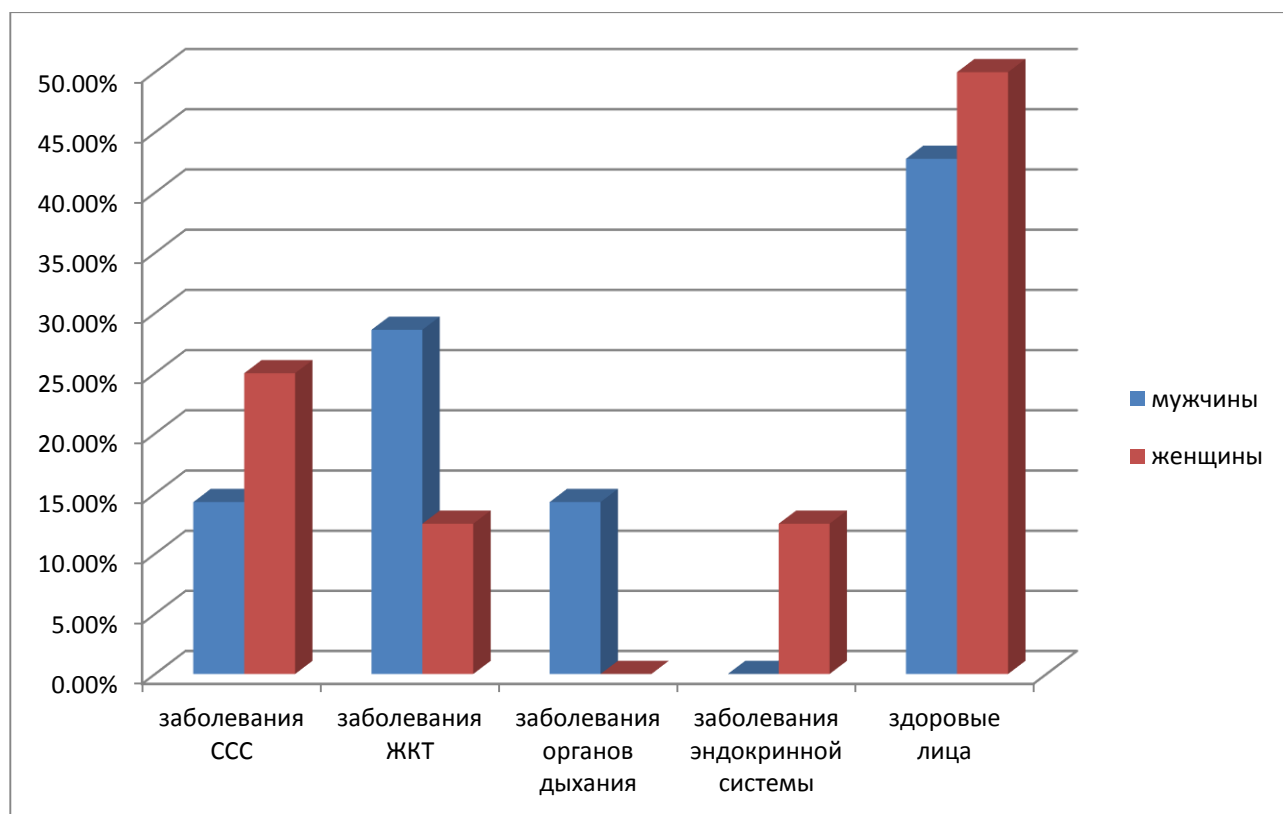


Рис. 12. Распределение пациентов в зависимости от соматического статуса (%).

У 10 пациентов (66,7%) – 6 мужчин (85,7% всех мужчин) и 4 женщин (50% всех женщин) – имелись заболевания пародонта. 7 мужчин (100% мужчин) оказались курильщиками.

У 7 человек (46,7%) – 4 мужчин (57,1% всех мужчин) и 3 женщин (37,5% всех женщин) - суммарное значение индекса ИГР-У отмечалось на уровне 3,2-5,3, что является показателем низкого уровня гигиены. Распределение пациентов с периимплантатами тяжелой степени в зависимости от факторов риска развития воспалительных осложнений представлена в табл. 2.

Таблица 2.

Распределение пациентов с периимплантатами тяжелой степени в зависимости от факторов риска развития воспалительных осложнений.

Предрасполагающий фактор	Мужчины	Женщины
Пародонтит	66,7%	50%

Курение	100%	-
Низкий уровень гигиены полости рта (суммарное значение ИГР-У: 3,1-6,0)	57,1%	37,5%
Отсутствие динамического врачебного контроля	71,4%	62,5%

У всех пациентов развитие воспаления в периимплантатной области развивалось в отдаленный период - от 6 месяцев до 3 лет после проведения дентальной имплантации. Из анамнеза следовало, что 56,3% пациентов (18 человек - 11 мужчин и 7 женщин) перенесли одновременную установку 5 и более имплантатов. Кроме того, при сборе анамнеза выяснилось, что 12 пациентам рентгенологическое исследование перед дентальной имплантацией не проводилось, 6 пациентам была произведена прицельная внутриворотная рентгенография, 7 пациентам – аналоговая ОПТГ, 5 пациентам – цифровая ОПТГ, лишь двоим проводилась компьютерная томография. Большинство пациентов указывали на факт отсутствия должного динамического врачебного контроля после проведения операции дентальной имплантации.

Жалобы пациентов при периимплантите средней степени тяжести, как правило, сводились к боли в области имплантата, отеку, гиперемии и кровоточивости участков десны, прилегающих к имплантату. При тяжелых периимплантитах больные отмечали выделение экссудата из костных карманов или образовавшихся свищей, а также, в большинстве случаев, нарушение функции имплантата вследствие его подвижности. Все вышеперечисленное подтвердилось в ходе определения местного статуса и рентгенографии. Большинство пациентов имели заболевания тканей пародонта в анамнезе. Кроме того, часто выявлялось значительное количество микробного налета.

В дальнейшем имеющиеся клинические признаки подтвердились результатами лабораторных исследований.

ИЛ-1 β и ИЛ-6 относятся к провоспалительным цитокинам. Основными продуцентами ИЛ-1 β и ИЛ-6 являются моноциты, макрофаги, а также нейтрофилы, активированные лимфоциты. При исследовании сывороточных показателей этой группы интерлейкинов обнаружено, что концентрации обоих цитокинов достоверно повышены ($p < 0,01$) и имеется корреляционная связь с тяжестью заболевания ($r = 0,6712$ – умеренная корреляционная связь). ИЛ-17А, также являясь показателем активности Т-лимфоцитов, отражает уровень воспалительной реакции (таб. 3). В соответствии с нашими предположениями были выявлены повышенные сывороточные концентрации с зависимостью от степени тяжести процесса (таб. 3). Противовоспалительный иммуноцитокин ИЛ-10 является ведущим медиатором, задействованным в инициации снижения выраженности защитных реакций. Обнаружено, что концентрация ИЛ-10 в сыворотке крови не была достоверно изменена ($p > 0,01$).

Таблица 3.

Концентрации интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-10 (ИЛ-10), интерлейкина-17А (ИЛ-17А) в сыворотке крови у пациентов с перимплантатами разной степени тяжести, пг/мл.

Показатель	Первая группа n= 17	Вторая группа n=15	Доноры n=25
ИЛ-1 β	46,0 \pm 4,0 ¹	85,0 \pm 7,0 ^{1,2}	14,0 \pm 3,0
ИЛ-6	4,5 \pm 0,5 ¹	15,0 \pm 0,8 ^{1,2}	2,5 \pm 0,5
ИЛ-10	14,0 \pm 1,0 ¹	11,0 \pm 1,0	12,0 \pm 2,0
ИЛ-17А	16,0 \pm 1,0 ¹	28,5 \pm 5,0 ^{1,2}	9,0 \pm 2,0

¹ – $p < 0,01$ по сравнению с показателями доноров; ² – $p < 0,01$ по сравнению с показателями первой группы

Так как иммуноцитокнины являются короткоживущими молекулами, то местные показатели иммуноцитокинового статуса являются более

диагностически и прогностически значимыми [Хараева З.Ф., Мустафаев М.Ш., 2015]. В содержимом десневой борозды из области соседних с имплантатами зубов обнаружено достоверное увеличение концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17А у пациентов с более тяжелым течением патологического процесса (таб. 4).

Таблица 4.

Концентрации интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-10 (ИЛ-10), интерлейкина-17А (ИЛ-17А) в содержимом десневой борозды из области соседних с имплантатами зубов у пациентов с периимплантатами разной степени тяжести, пг/мл.

Показатель	Первая группа n=17	Вторая группа n=15	Доноры n=25
ИЛ-1 β	45,0 \pm 4,0 ¹	65,0 \pm 7,0 ^{1,2}	15,0 \pm 3,0
ИЛ-6	3,5 \pm 0,5 ¹	5,0 \pm 0,8 ¹	1,5 \pm 0,5
ИЛ-10	4,5 \pm 1,0 ¹	1,5 \pm 0,5 ^{1,2}	10,0 \pm 2,0
ИЛ-17А	83,0 \pm 18,0 ¹	152,5 \pm 20,0 ^{1,2}	23,0 \pm 2,0

¹ – p<0,01 по сравнению с показателями доноров; ² – p<0,01 по сравнению с показателями первой группы

В отличие от показателей сыворотки крови, выявленный всплеск провоспалительных цитокинов происходит на фоне низкого уровня ИЛ-10, что усугубляет тяжесть воспалительной реакции и является одним из факторов неконтролируемой локальной реакции, приводящей к повреждению тканей за счет свободных радикалов, медиаторов острой фазы, в больших концентрациях выделяющихся активированными клетками.

Таким образом, в десневой жидкости выявлено нарушение баланса провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов, которое при хроническом процессе играет значительную патогенетическую роль. Нарушение провоспалительного/противовоспалительного баланса поддерживает активацию клеток врожденного иммунитета и является

фактором риска тяжелого течения периимплантита. Высокий уровень провоспалительных цитокинов приводит к активации эффекторных Т-клеток.

Одной из групп параметров, активно исследуемых в последнее время в качестве показателей активации макрофагов и Т-клеток, является семейство факторов некроза опухоли, в частности CD40. CD40 – является рецептором, относится к группе рецепторов семейства цитокинов ФНО [Mackey M., 1998; Kooten C., 2000; Adowi A., 2008]. В высоких концентрациях поддерживает воспаление и усугубляет повреждение собственных клеток и тканей за счет подключения к активации Т-лимфоцитов.

Было обнаружено, что сывороточные показатели CD40 у пациентов первой группы не изменены ($p > 0,01$), но на локальном уровне выявлено достоверное превышение концентрации CD40 (таб. 5). Во второй группе пациентов с периимплантитами достоверно повышены уровни сывороточного и локального CD40, что говорит об активном вовлечении макрофагов и Т-киллеров в системный ответ организма на местное воспаление.

Таблица 5.

Концентрации CD40 в сыворотке крови и содержимом десневой борозды из области соседних с имплантатами зубов у пациентов с периимплантитами разной степени тяжести, пг/мл.

Показатель	Первая группа n=17	Вторая группа n=15	Доноры n=25
CD40 (сыворотка крови)	96,0±4,0	155,0±17,0 ^{1,2}	95,0±15,0
CD40 (десневые борозды)	75,5±7,5 ¹	134,0±0,8 ^{1,2}	58,0±7,0

¹ – $p < 0,01$ по сравнению с показателями доноров

² – $p < 0,01$ по сравнению с показателями первой группы

3.2. Тканевые показатели оксидативного стресса у пациентов с периимплантитами.

Вследствие травмы и наличия инородного тела происходит активация таких клеточных элементов как макрофаги, нейтрофилы, НК-клетки, многие

из которых участвуют в паракринной и аутокринной регуляции медиаторнозависимых процессов ранозаживления. Одним из последствий активации данных клеток является повышение продукции свободных радикалов [Dias I. H. 2010]. Избыточная продукция оксида азота (NO) и продукта его превращения, пероксинитрита, вызывает повреждение тканей [Aurer A. 2001]. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные изучению окислительного стресса в норме и при патологии, остается много нерешенных проблем. Кроме того, большинство работ посвящено изучению показателей сыворотки и/или функциональному состоянию клеток крови, в то время как показатели тканевых патологических изменений изучены недостаточно, а их информативность высока [Хараева З. Ф., Мустафаев М. Ш., 2015]. Так как ранее при изучении особенностей медиаторного ответа у пациентов с перимплантатами была выявлена большая значимость локальных показателей цитокинов, то в качестве показателей оксидативного стресса были исследованы ткани биоптатов.

Оценка активности тканевой миелопероксидазы выявила достоверный рост показателя в образцах тканей, взятых из перимплантатной области при воспалительном процессе ($p < 0,01$) (рис. 13).

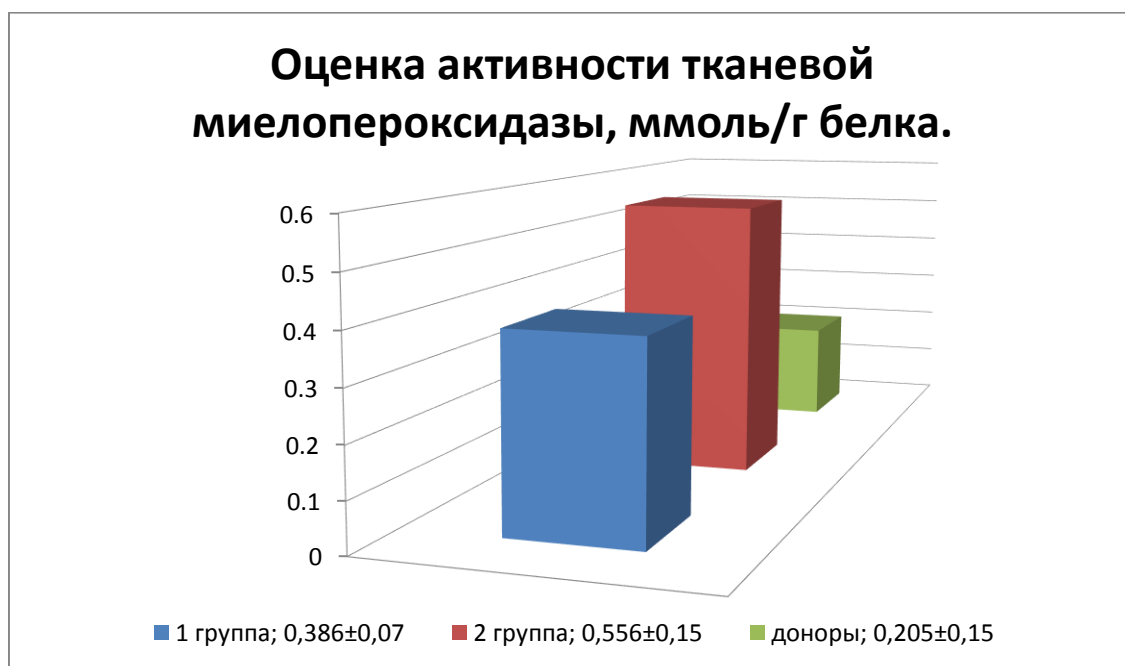
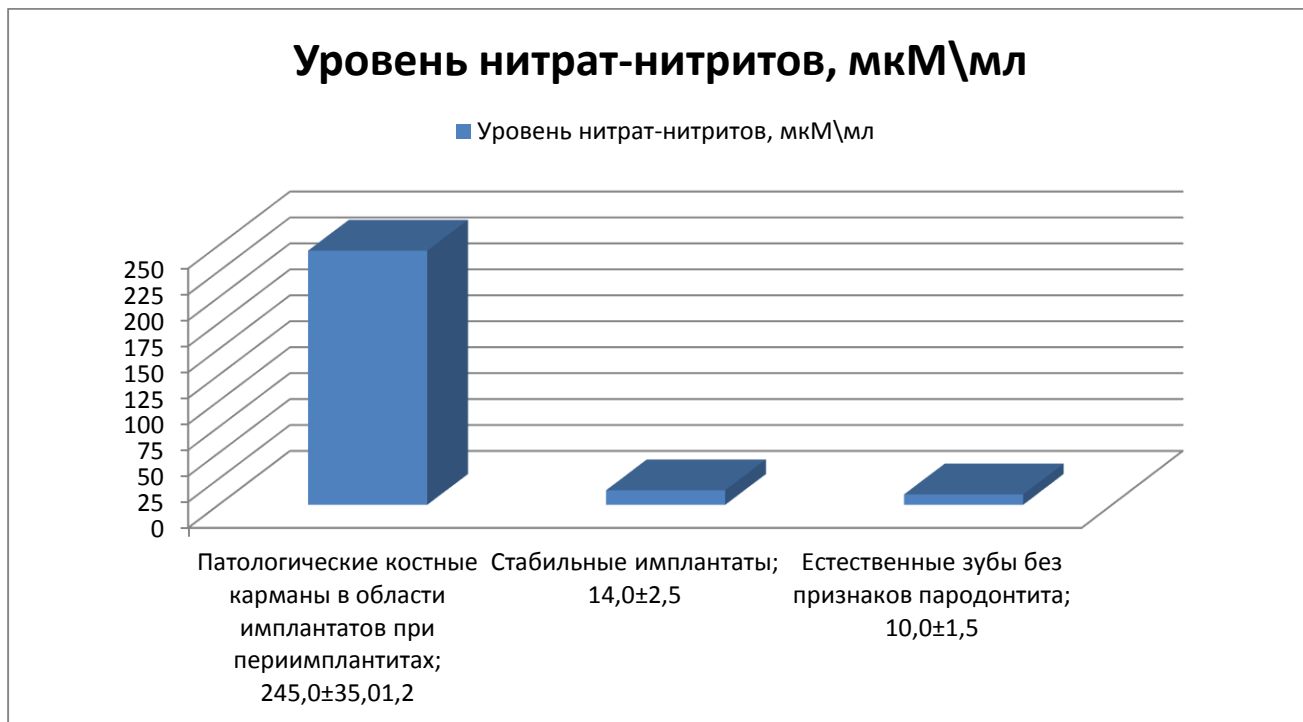


Рис. 13. Оценка активности тканевой миелопероксидазы, ммоль/г белка.

Уровень нитрат-нитритов в патологических костных карманах в области периимплантитных тканей достоверно выше, чем в десневых бороздах естественных зубов без признаков пародонтита и в области стабильных имплантатов (рис. 14).



¹ – $p < 0,01$ по сравнению с показателями в десневых бороздах естественных зубов,

² – $p < 0,01$ по сравнению с показателями в области стабильных имплантатов.

Рис. 14. Концентрация нитрат-нитритов в десневых бороздах, (мкМ\мл).

Для выявления антиоксидантного потенциала тканевого гомогената в отношении одного из наиболее токсичных и активных кислородных радикалов проводился анализ эффектов образцов биоптатов в модельной системе генерации гидроксильного радикала (реакция Фентона). Тканевые гомогенаты пациентов с периимплантитами 1 группы снижали ХЛ в 57% случаев в реакции Фентона, гомогенаты пациентов с периимплантитами 2 группы снижали ХЛ в 30% случаев. Таким образом, контакт с инфекционными агентами в условиях дентальной имплантации приводит к активации тканевых макрофагов, о чем свидетельствуют повышенные показатели нитрат-нитритов и миелопероксидазы. Однако, длительное нарушение свободно-радикального равновесия с развитием антиоксидантного тканевого дефицита со временем становится

повреждающим фактором и может являться причиной отторжения имплантата.

3.3. Особенности системного и локального медиаторного ответа у пациентов с различным количеством дентальных имплантатов.

Несмотря на активное применение имплантатов, остается много вопросов, касающихся выяснения причин нарушения процесса остеоинтеграции и отторжения, расширения показаний к имплантации, увеличения сроков службы имплантатов [Походенько-Чудакова И. О., Карсюк Ю.В., 2014].

По результатам анализа клинической характеристики пациентов с периимплантитами обнаружено, что большинство из них (56,3%) перенесли установку 5 и более имплантатов. До настоящего времени в полной мере не выявлены причины отторжения имплантатов на различных сроках после инсталляции при отсутствии противопоказаний к операции и соблюдении протокола ее проведения. Успешное имплантологическое лечение требует знаний об основных факторах риска у пациента и выработки индивидуальной тактики. В связи с этим нами было проведено выяснение особенностей медиаторного ответа на локальном и системном уровнях у пациентов с различным количеством дентальных имплантатов. Для выяснения особенностей ответной медиаторной реакции макроорганизма при имплантации различного количества дентальных имплантатов были исследованы показатели воспаления в сыворотке крови и зубодесневой борозде в группах больных.

Учитывая необходимость систематизации многочисленных данных о состоянии пациентов до лечения, во время лечения и после лечения, нами был разработан макет клинической карты пациента, который приводится ниже:

1. Паспортная часть.

ФИО

Возраст

Адрес

Телефон

Перенесенные заболевания

Хронические заболевания

Аллергологический анамнез

Наличие вредных привычек (курение и др.)

2. Зубная формула.

Верхняя челюсть																	
Нижняя челюсть																	

Обозначения:

0 – отсутствует;

AI – подвижность 1 степени;

AII – подвижность 2 степени;

AIII – подвижность 3 степени.

3. Состояние костной ткани, других структур.

Данные ОПТГ, МСКТ.

4. Классификация дефектов зубных рядов:

а) по протяженности:

I) 1-2 зуба

II) 3-4 зуба

III) 5 и более зубов

б) по локализации:

12. Контрольные ОПТГ перед установкой формирователей: на в/ч через 6 мес., на н/ч через 4 мес.

13. Цитокиновый профиль:

в первые сутки (из зубодесневых бороздок соседних зубов);
через 2-3 месяца (из зубодесневых бороздок соседних зубов);
через 4-6 месяцев (иссечение участка ткани).

Было проведено комплексное обследование и имплантологическое лечение 103 пациентов, которые были распределены на 3 группы в зависимости от количества устанавливаемых имплантатов (см. главу 2):

1 группа - 24 пациента с 1-2 имплантатами, среди них 13 мужчин и 11 женщин в возрасте от 28 до 62 лет (23,3%);

2 группа – 28 пациентов с 3-4 имплантатами, среди них 16 мужчин и 12 женщин в возрасте от 38 до 66 лет (27,2%);

3 группа - 51 пациент с 5 и более имплантатами, среди них 28 мужчин и 23 женщины в возрасте от 39 до 61 года (49,5%).

Основными причинами потери зубов стали: кариес и его осложнения (у 57,3% пациентов), пародонтит (у 34,9%), травма (у 7,8%) (рис.15).

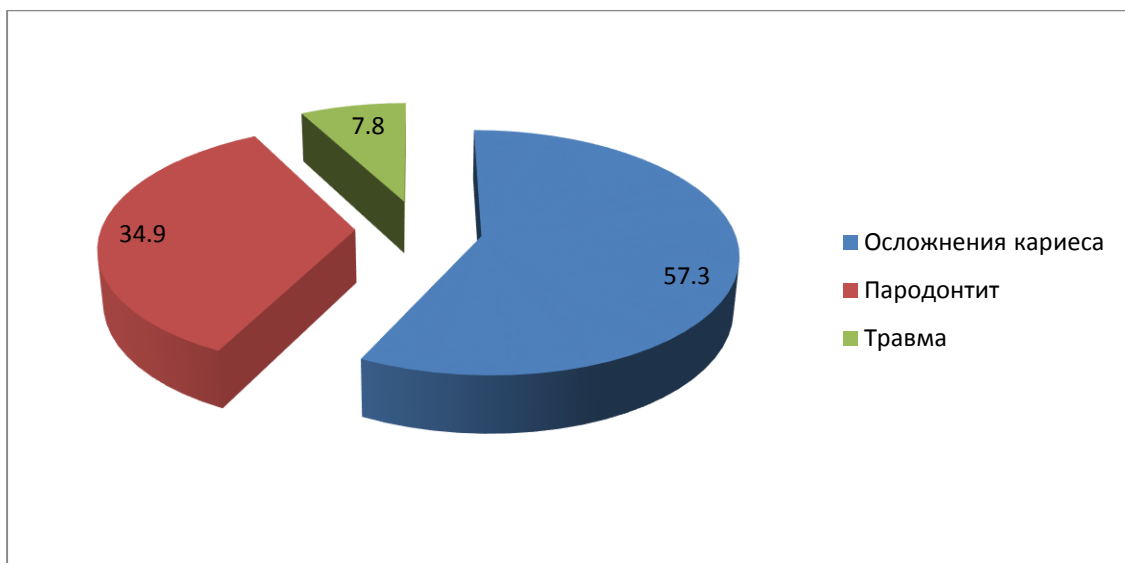


Рисунок 15. Причины потери зубов, %

На рисунках 16-39 представлены рентгенограммы и фотографии пациентов, отражающие картину основных причин вторичной адентии, а также основные этапы лечения.

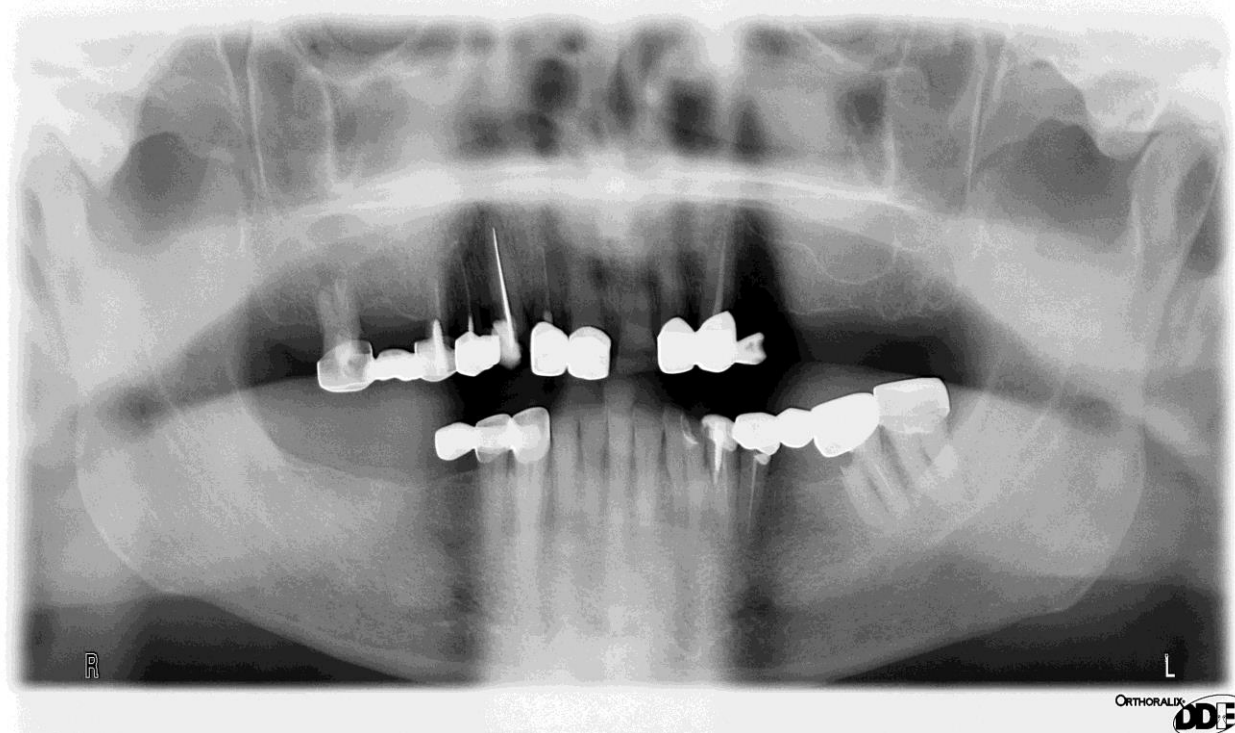


Рис. 16. ОПТГ пациента А., 57 лет, при первичном обращении в клинику. Причиной потери зубов явился кариозный процесс

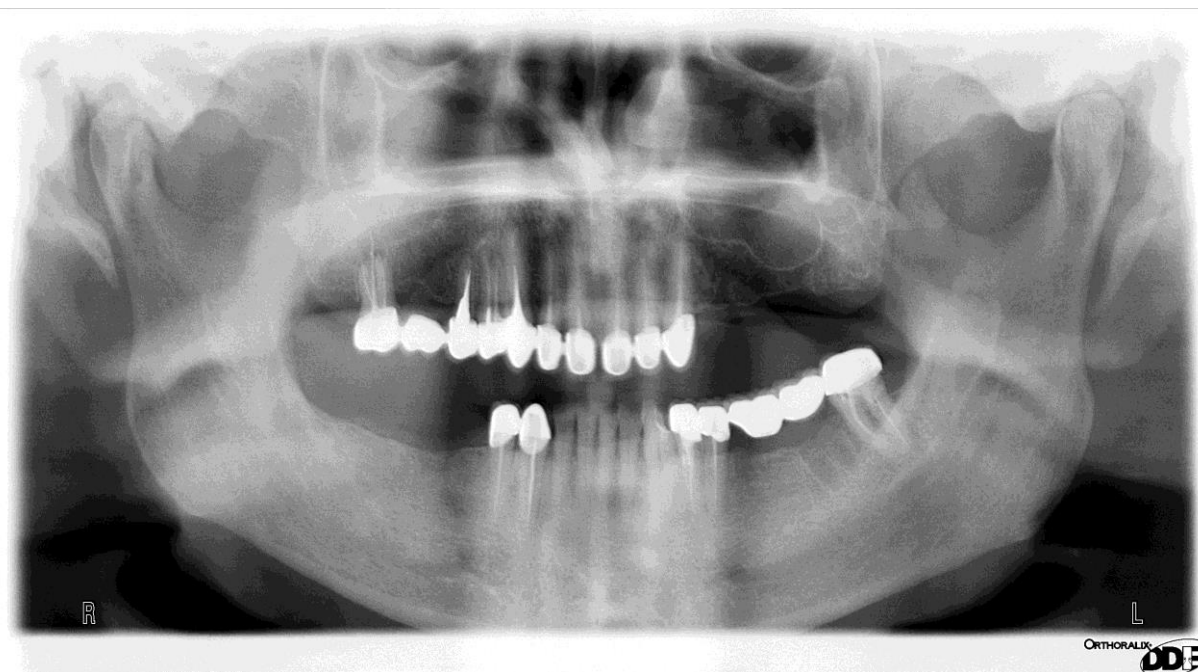


Рис. 17. ОПТГ пациента А., 57 лет, после санации полости рта, пародонтологического и ортопедического лечения.

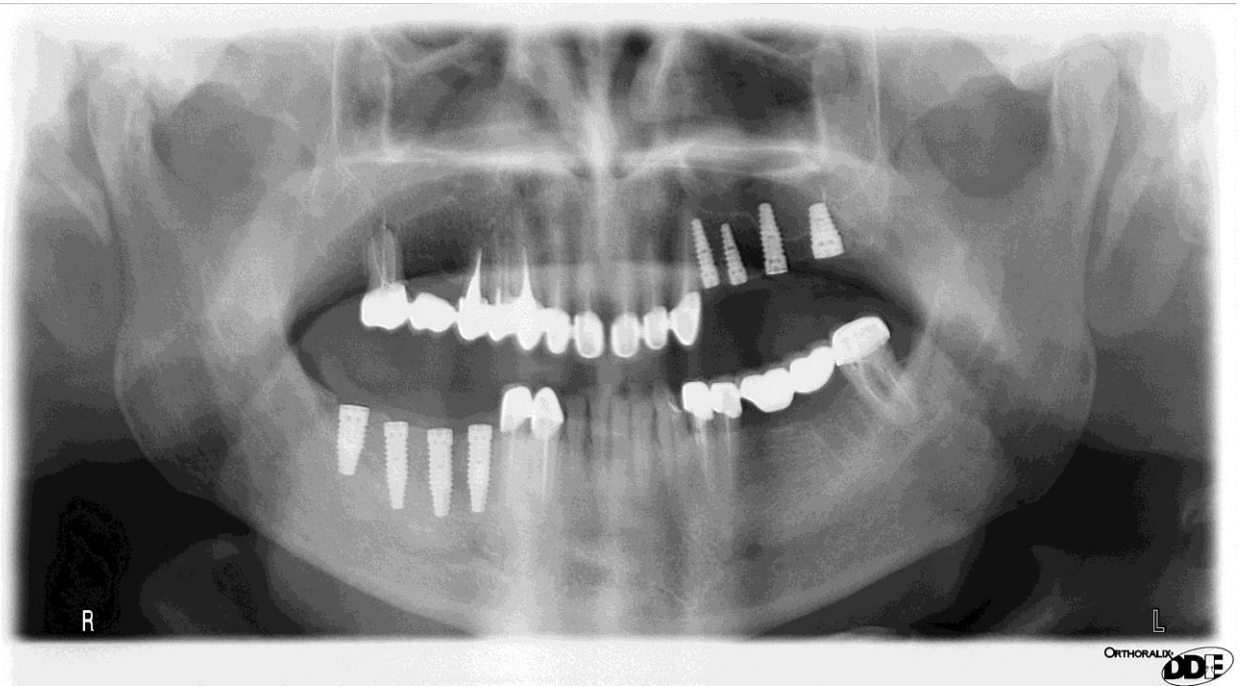


Рис. 18. ОПТГ пациента А., 57 лет, после установки дентальных имплантатов и синус-лифтинга слева.

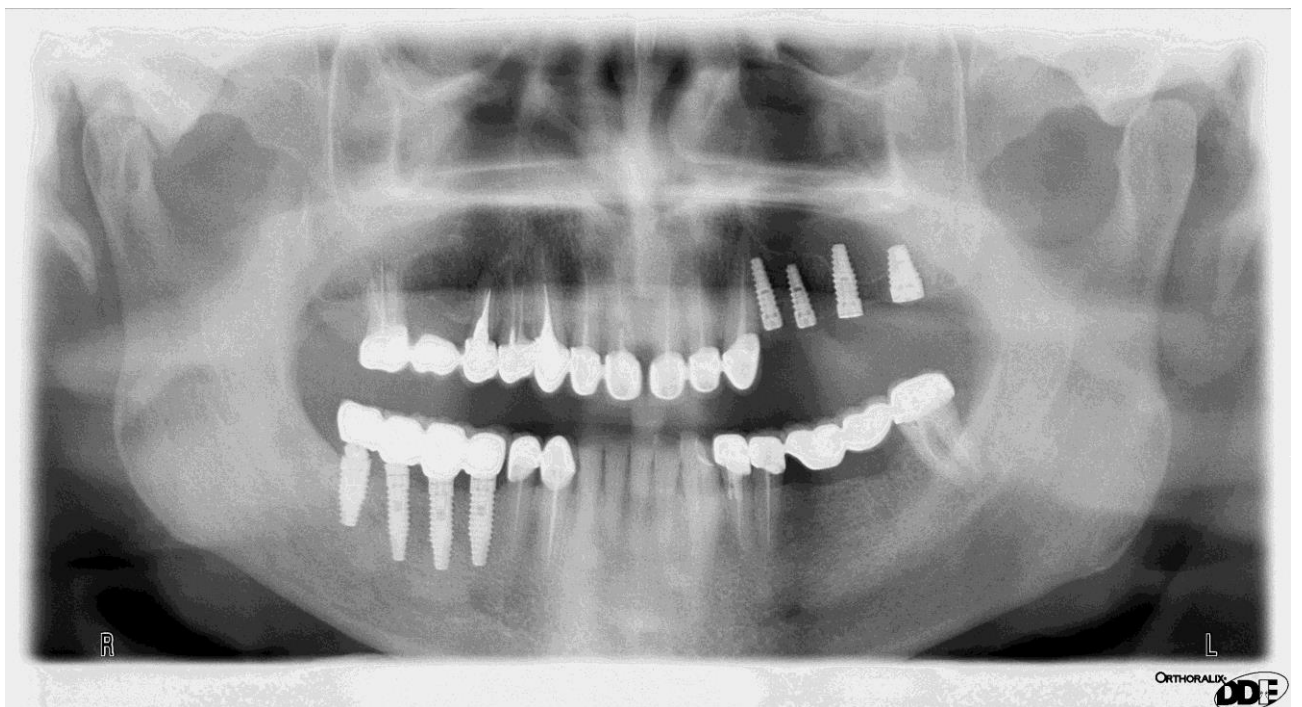


Рис. 19. ОПТГ пациента А., 57 лет, через 4 месяца после дентальной имплантации и синус-лифтинга слева.



Рис. 20. ОПТГ пациента А., 57 лет, через 6 месяцев после дентальной имплантации и синус-лифтинга слева. Завершено протезирование.

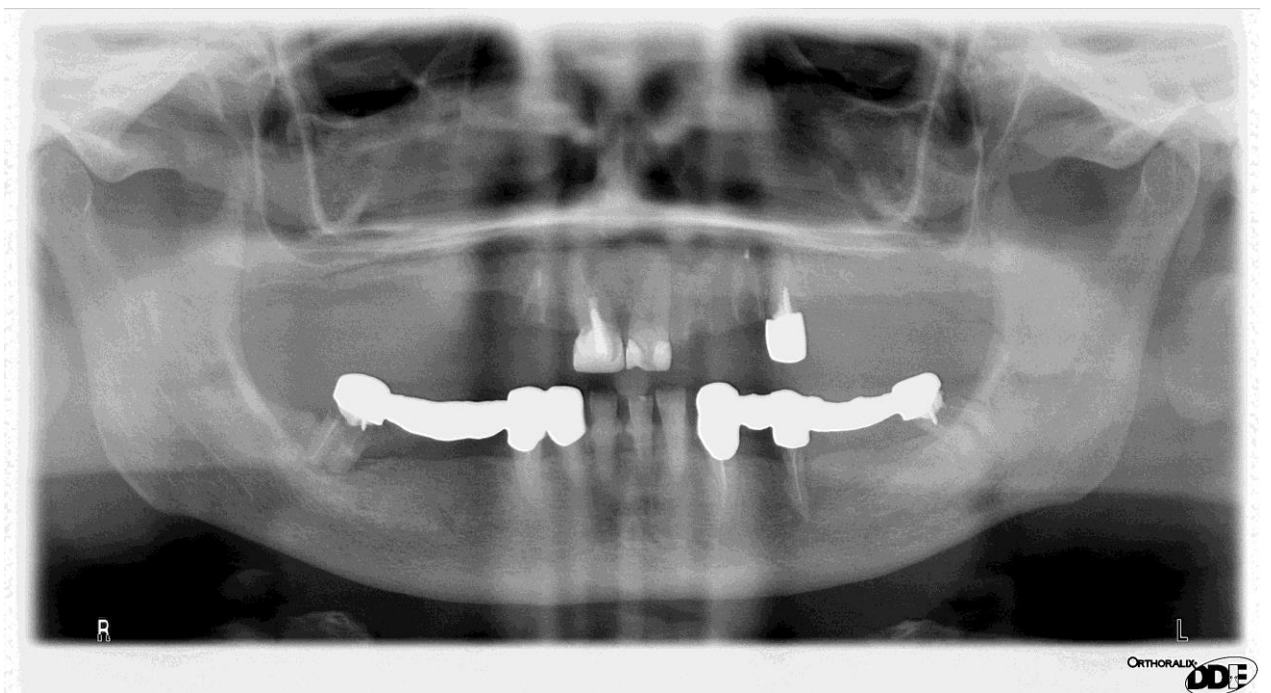


Рис. 21. ОПТГ пациента Г., 48 лет, потерявшего зубы в результате генерализованного пародонтита (первичное обращение в клинику).

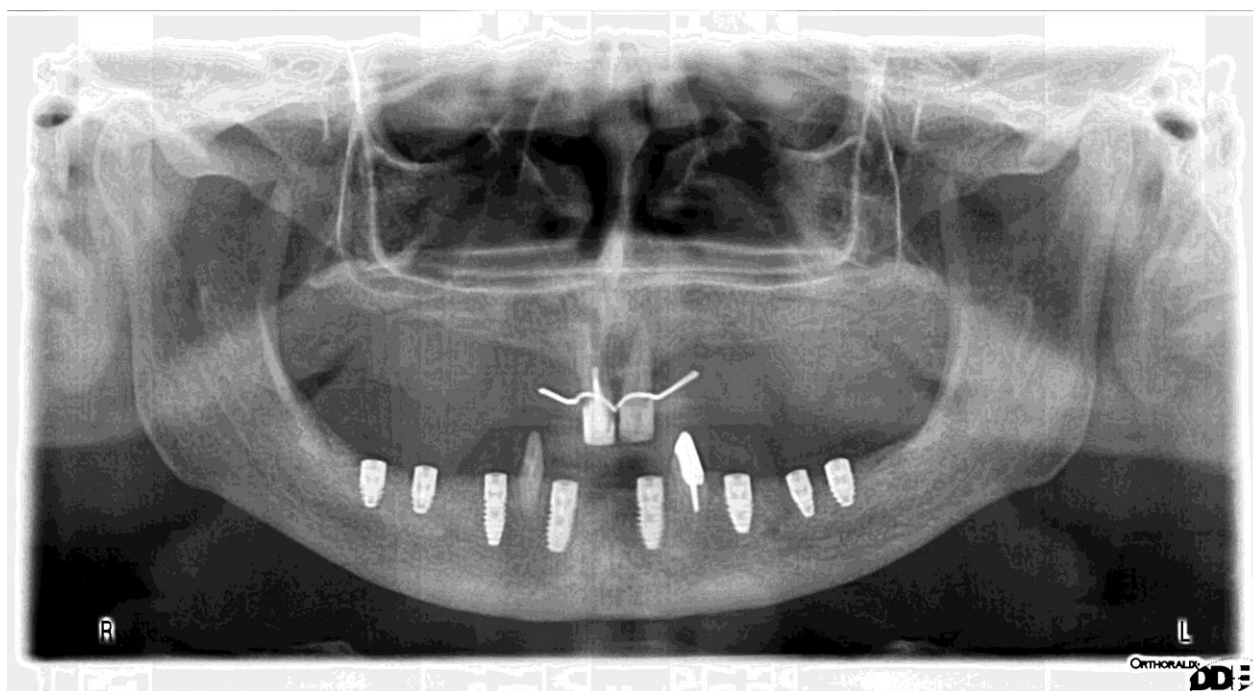


Рис. 22. ОПТГ пациента Г., 48 лет, после санации полости рта, изготовления съёмного протеза на верхней челюсти и установки 8 дентальных имплантатов на нижней челюсти.

Примечательно, что большинство пациентов, потерявших зубы по причине травмы, пострадали в ДТП или на производстве. Более половины пациентов, обратившихся в отделение ЧЛХ РКБ по поводу данных травм, имели тяжелые повреждения и требовали комплексного лечения; примером может являться пациент А. 33 лет (производственная травма).

Больной А., 33 г. Диагноз: Обширная сквозная рваная рана правой половины лица, верхней и нижней губы, нижнего свода преддверия рта. Двусторонний оскольчатый перелом тела нижней челюсти с выраженным смещением фрагментов. Отрыв альвеолярного отростка нижней челюсти во фронтальном отделе. Множественные переломы коронок и корней зубов нижней челюсти.

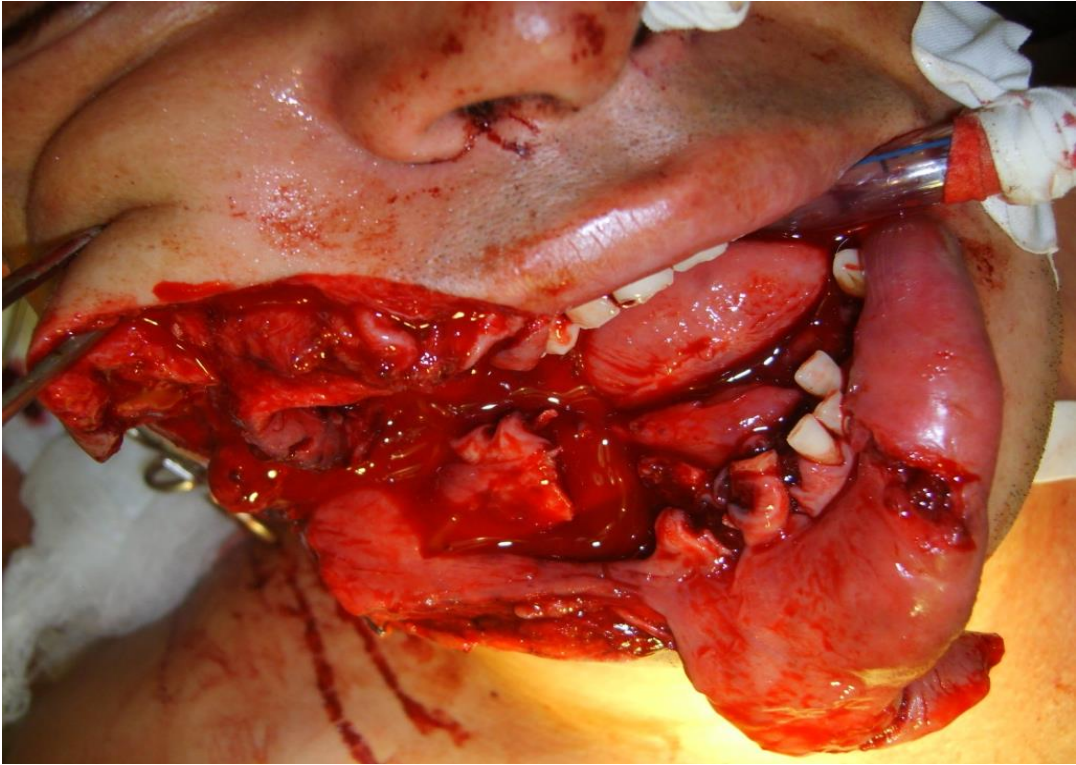


Рис. 23. Вид раны до проведения первичной хирургической обработки (ПХО).

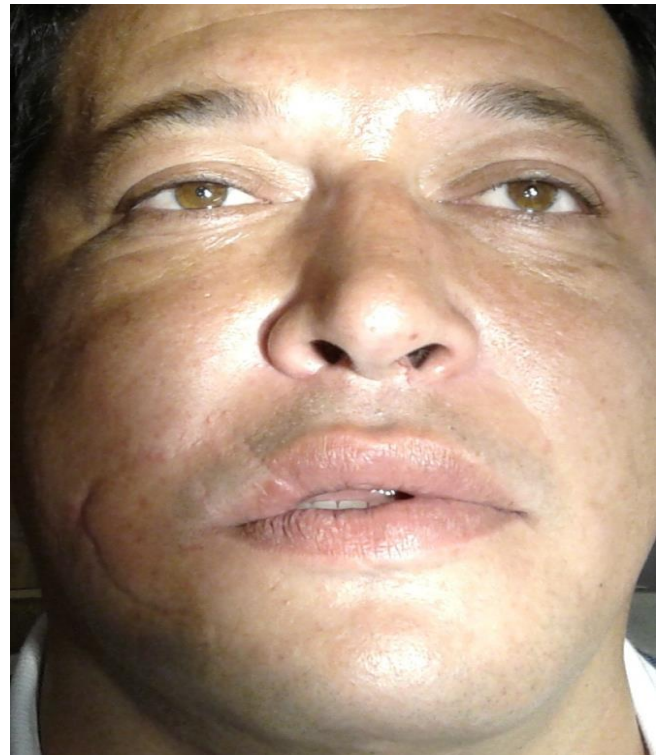
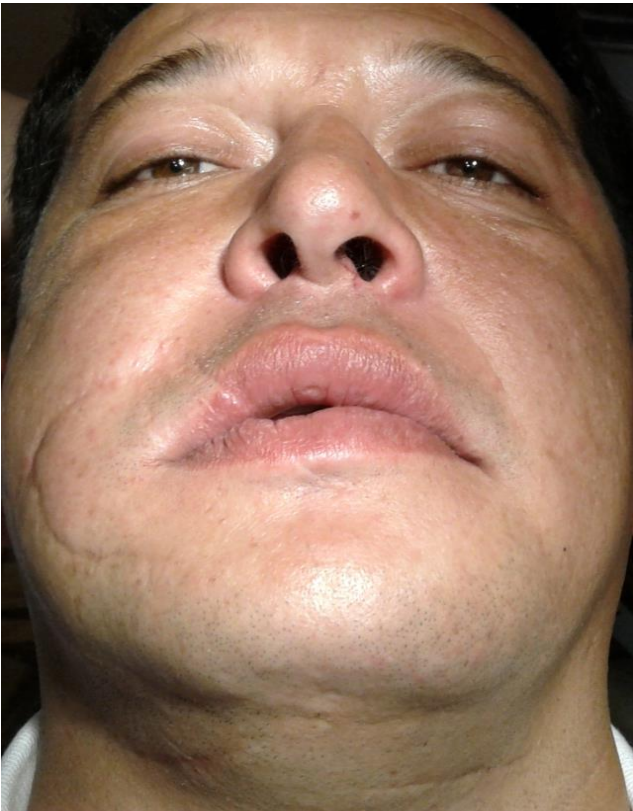


Рис. 24 а и 24 б. Вид больного А., 33 лет, через 6 месяцев после ПХО ран лица.



Рис. 25, 26. Рентгенограммы пациента А., 33 лет, до репозиции и фиксации отломков нижней челюсти.

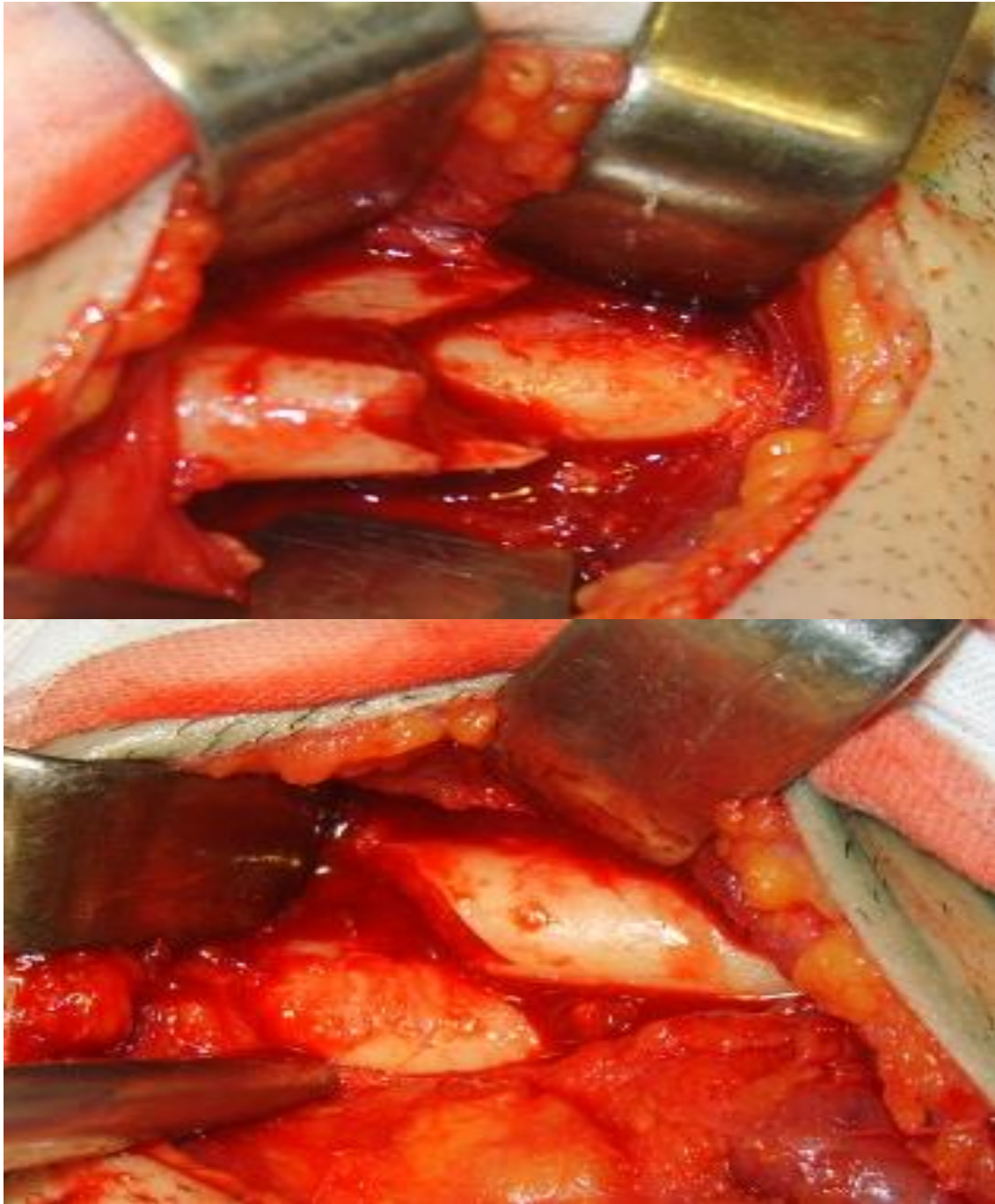


Рис. 27 а и 27 б. Вид операционной раны до репозиции костных отломков тела нижней челюсти справа и слева.



Рис. 28, 29. Рентгенограммы пациента А., 33 лет, после репозиции и фиксации отломков минипластинами и винтами.

Этапы операции: «Устранение дефекта альвеолярного отростка нижней челюсти аутотрансплантатом из гребешка подвздошной кости».

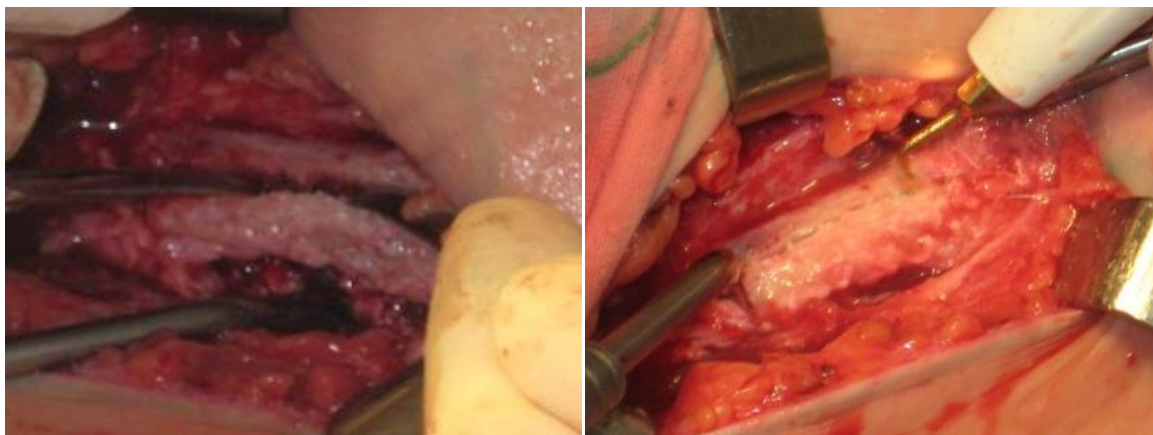


Рис. 30 а, 30 б. Забор пластического материала из гребешка подвздошной кости.



Рис. 31. Костный аутотрансплантат из гребешка подвздошной кости.

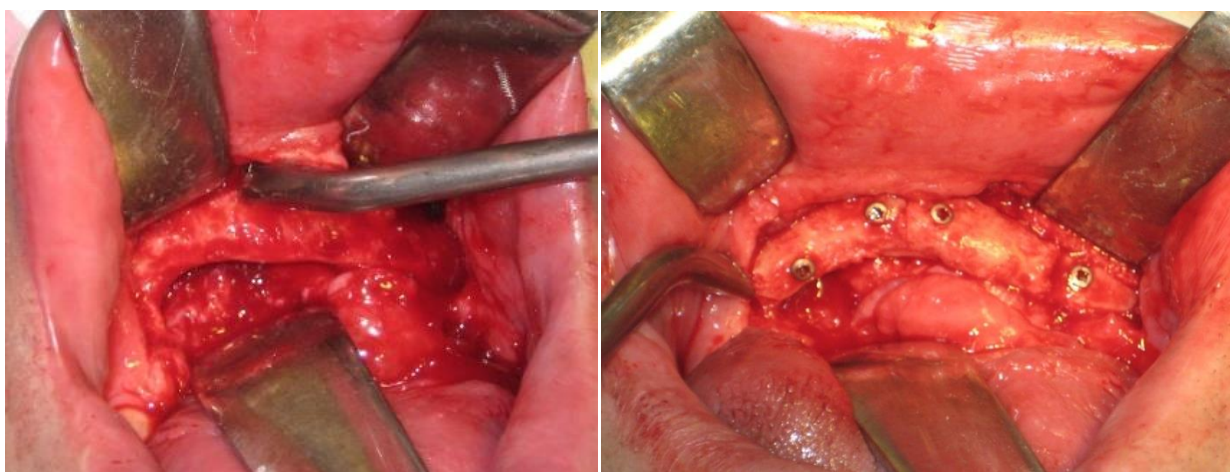


Рис. 32 а, 32 б. Вид фронтального отдела альвеолярного отростка нижней челюсти до и после трансплантации и фиксации аутотрансплантата винтами.

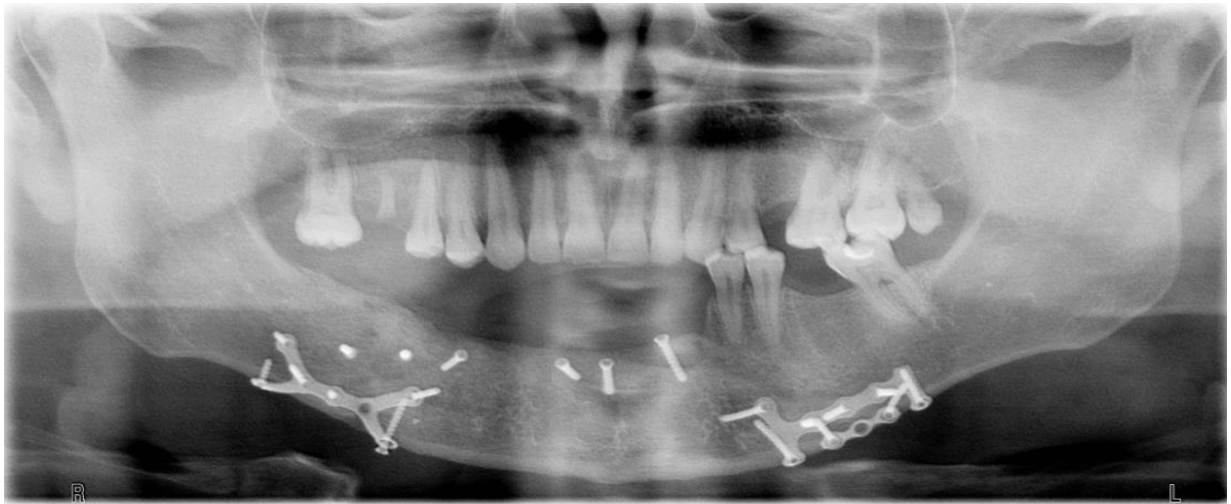


Рис. 33. Ортопантограмма пациента А., 33 лет, после пересадки костного аутотрансплантата.

Этапы операции: «Вестибулопластика свободным расщепленным кожным лоскутом с внутренней поверхности плеча».

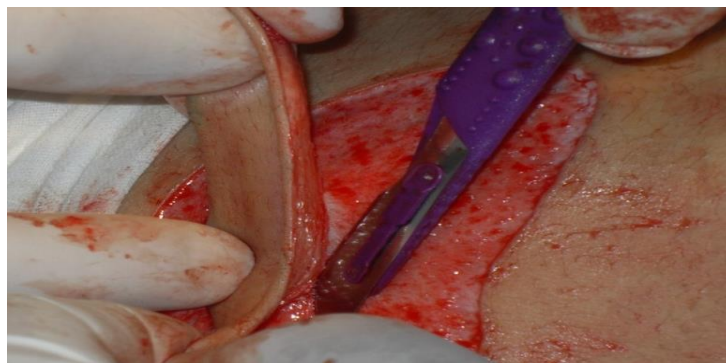


Рис. 34. Забор лоскута с донорского участка плеча.

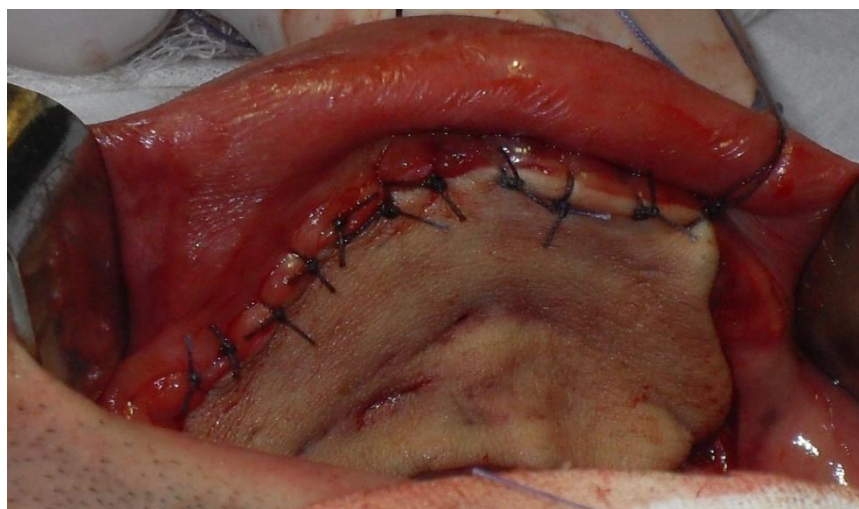


Рис. 35. Аутотрансплантат фиксирован к воспринимающему ложу.



Рис. 36. Фиксация формирующей повязки.

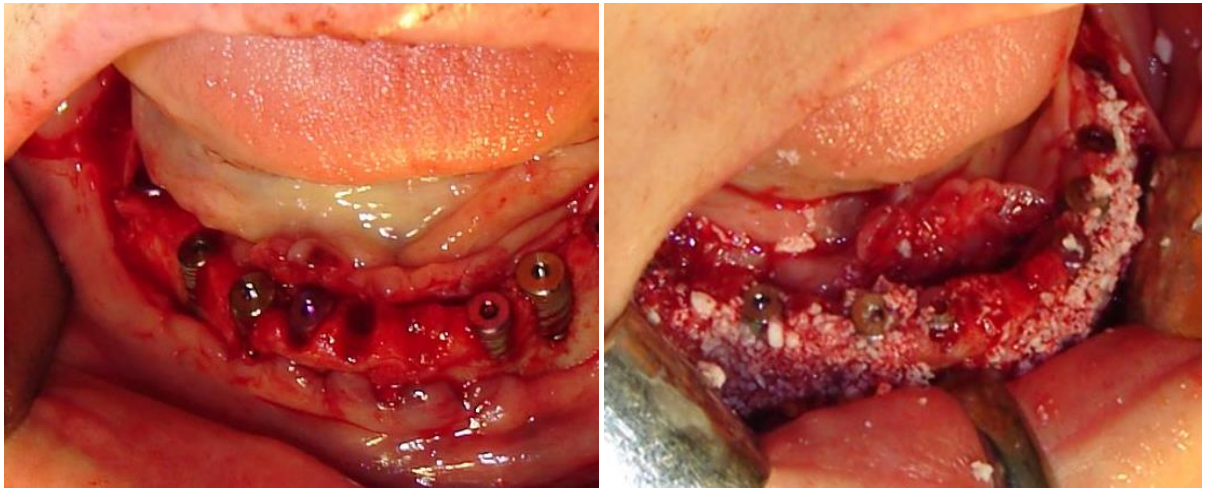


Рис. 37. Дентальная имплантация с костной пластикой.

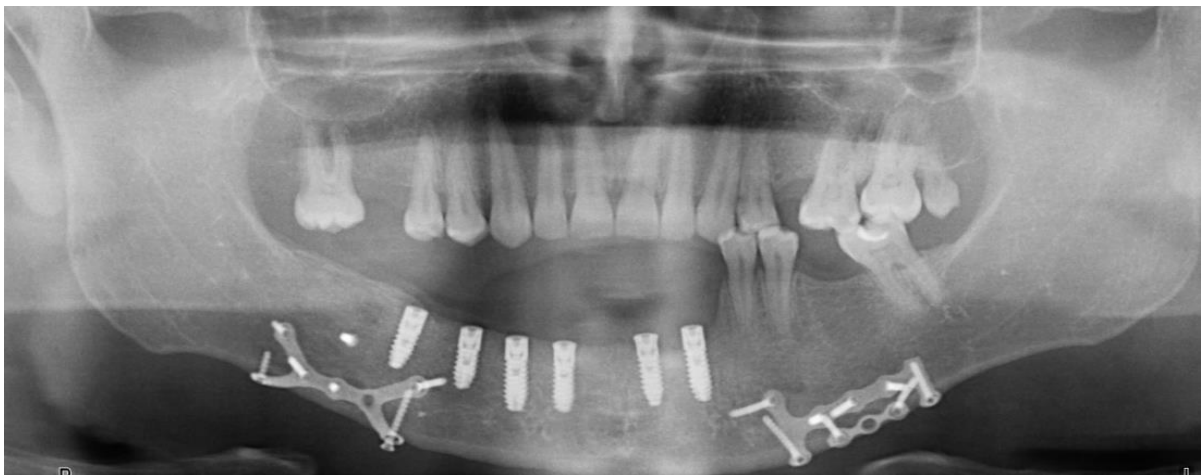


Рис. 38. Ортопантограмма пациента А., 33 лет, после установки дентальных имплантатов.



Рис. 39. Несъемное протезирование на имплантатах.

Среди сопутствующих заболеваний у мужчин преобладала патология органов пищеварения (хронический гастрит, хронический гастродуоденит, хронический холецистит) - у 21,1%, у женщин – сердечно-сосудистой системы (АГ 1 ст., ИБС) - у 21,7%; женщин, не имеющих сопутствующей патологии было 45,7%, мужчин- 45,6%. Распределение пациентов в зависимости от соматического статуса показано на рис. 40.

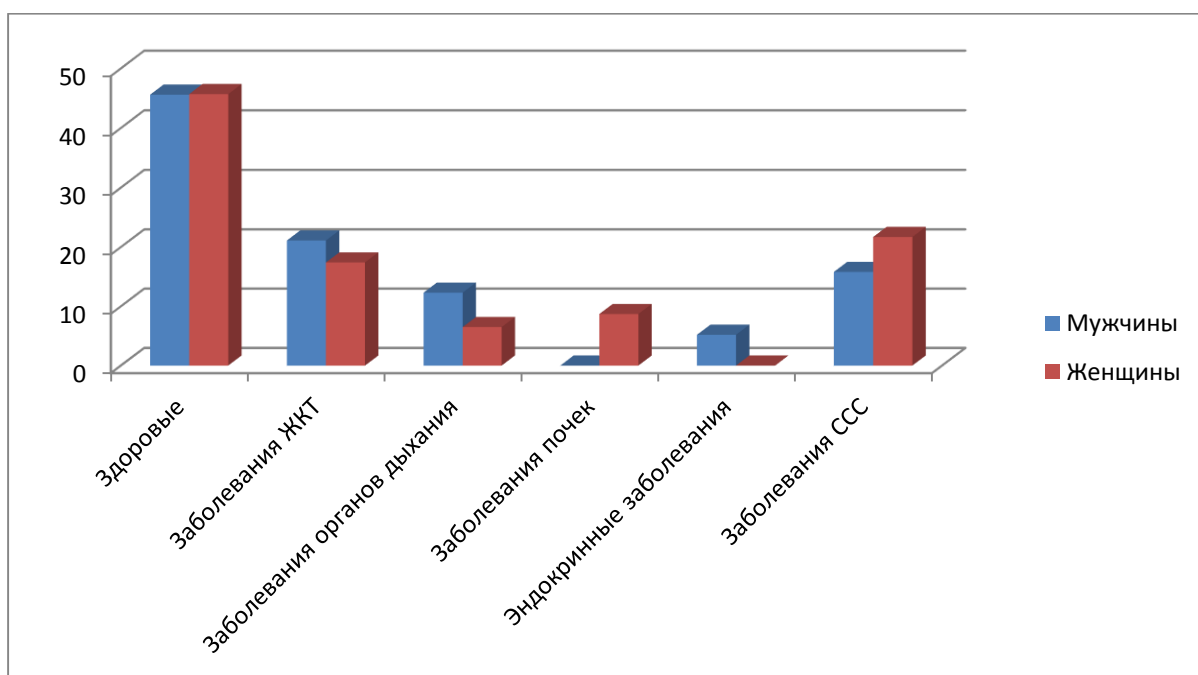


Рис. 40. Распределение пациентов в зависимости от соматической патологии, %.

В ранний срок после проведения дентальной имплантации как в сыворотке крови (рис.18), так и в десневых бороздах выявлены повышенные концентрации ИЛ-1 β и ИЛ-17А (таб. 6).

Уровни ИЛ-1 β и ИЛ-17А коррелировали с объемом проводимого вмешательства и были наибольшими в третьей группе (рис.41, таб. 6). Такой подъем концентрации провоспалительных иммуноцитокинов связан с ответом организма на операционную травму и является нормальной физиологической защитной реакцией.



Рис. 41. Концентрация интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) в сыворотке крови пациентов с разным количеством имплантатов в ранний послеоперационный период (1-3 сутки), пг/мл.

Таблица 6.

Концентрации интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкина-10 (ИЛ-10), интерлейкина-17А (ИЛ-17А) в содержимом десневой борозды из области соседних с имплантатами зубов в ранний срок исследования (1-3 сутки после инсталляции), пг/мл.

Показатель	Первая группа	Вторая группа	Третья группа	Доноры
ИЛ-1 β	28,0 \pm 2,0	35,0 \pm 3,0 ^{1,2}	56,0 \pm 7,0 ^{1,2,3}	15,0 \pm 3,0
ИЛ-10	10,5 \pm 1,0	3,5 \pm 0,5 ^{1,2}	2,0 \pm 0,5 ^{1,2,3}	10,0 \pm 2,0
ИЛ-1 β /ИЛ-10	1,8 \pm 0,2	10,60 \pm 0,7 ^{1,2}	28,0 \pm 1,2 ^{1,2,3}	1,5 \pm 0,3
ИЛ-17А	35,0 \pm 11,0 ¹	38,5 \pm 10,0 ¹	76,0 \pm 12,0 ^{1,2,3}	10,0 \pm 1,0

¹ – p<0,01 по сравнению с показателями доноров

² – p<0,01 по сравнению с показателями первой группы

³ – p<0,01 по сравнению с показателями второй группы.

В более отдаленный срок, от 2 до 3 месяцев после оперативного вмешательства (имплантации), обнаружено, что в сыворотке крови концентрации ИЛ-1 β и ИЛ-10 не отличаются от показателей доноров (p>0,01). В то время как при исследовании тех же параметров в содержимом десневой борозды выяснено наличие достоверной разницы (таб. 7). Уровни ИЛ-1 β и ИЛ-17А меньше раннего периода (p<0,01), но достоверно выше показателей доноров, (p<0,01) и максимальны в третьей группе (таб. 7). Показатель ИЛ-10 имеет обратную зависимость и минимален в группе пациентов с большим количеством имплантатов (5 и более). При вычислении коэффициента соотношения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, характеризующего общую направленность медиаторных изменений, обнаружена прямая корреляция с количеством установленных имплантатов (r=0,9).

Таблица 7.

Концентрации интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкина-10 (ИЛ-10), интерлейкина-17А (ИЛ-17А) в содержимом десневой борозды из области соседних с имплантатами зубов в отдаленный срок исследования (2-3 месяца после инсталляции), пг/мл.

Показатель	Первая группа	Вторая группа	Третья группа	Доноры
ИЛ-1 β	18,0 \pm 2,0	25,0 \pm 3,0 ^{1,2}	36,0 \pm 7,0 ^{1,2,3}	15,0 \pm 3,0
ИЛ-10	9,5 \pm 1,0	4,5 \pm 0,5 ^{1,2}	2,5 \pm 0,5 ^{1,2,3}	10,0 \pm 2,0
ИЛ-1 β /ИЛ-10	1,8 \pm 0,2	5,6 \pm 0,7 ^{1,2}	14,4 \pm 1,2 ^{1,2,3}	1,5 \pm 0,3
ИЛ-17А	15,0 \pm 11,0	16,5 \pm 10,0	58,0 \pm 12,0 ^{1,2,3}	10,0 \pm 1,0

¹ – p<0,01 по сравнению с показателями доноров

² – p<0,01 по сравнению с показателями первой группы

³ – p<0,01 по сравнению с показателями второй группы.

Таким образом, спустя 2-3 месяца после дентальной имплантации выявлена сохраняющаяся местная провоспалительная медиаторная реакция у пациентов 2 и 3 групп при отсутствующих клинических признаках воспалительной реакции. В сыворотке крови в отдаленный период наблюдения ни в одной группе не было обнаружено достоверных изменений исследуемых цитокинов.

В некоторых работах ранее было обнаружено, что оксид азота задействован в повреждении альвеолярных отростков, и его уровень может быть показателем состояния посттравматической регенерации [Гулюк А.Г. с соавт., 2014]. В связи с этим, для дальнейшего изучения влияния количества имплантатов на локальный медиаторный ответ исследовали концентрации нитрат-нитритов в тканях спустя 2-3 месяца после имплантации.

Обнаружено, что концентрации нитрат-нитритов достоверно выше в третьей группе (p<0,01), в первой и второй группах пациентов не выявлено отличий от показателей доноров, (p>0,01) (рис.42).



Рис. 42. Концентрация нитрат-нитритов (мкМ/мл) в десневых бороздах из области соседних с имплантатом зубов в отдаленный срок исследования (2-3 месяца после инсталляции) в разных группах пациентов.

Таким образом, выявлена медиаторная реакция с преобладанием процессов местного воспаления у пациентов с большим количеством одновременно установленных дентальных имплантатов. Известны работы по исследованию концентрации биологически активных веществ в десневой ткани у больных с периимплантитами, развившимися в отдаленный период [Мулендеев С. В. 2007; Emingil G. 2006], что, видимо, является следствием неконтролируемой локальной реакции, приводящей к отторжению части имплантатов. На основе полученных результатов необходимо внести изменения в алгоритмы проведения плановых оперативных вмешательств по поводу дентальной имплантации, а также разработать комплекс профилактических мер по предупреждению развития осложнений. Приведенные факты служат основанием для использования комплекса мер по профилактике развития периимплантитов, своевременной антибактериальной терапии, назначения антиоксидантов с целью противодействия оксидативному стрессу и иммунологическим нарушениям. Однако, важными аспектами подбора эффективной корригирующей терапии должны стать два фактора: во-первых, для полной элиминации инфекционных агентов из организма, необходимо сохранение процессов

радикалообразования на фоне повышения тканевой антиоксидантной защиты; во-вторых, необходима высокая биодоступность антиоксидантных препаратов, позволяющих эффективно восполнять их дефицит в тканях.

3.4. Оценка эффективности применения антиоксидантных комплексов у пациентов с обширной имплантацией в качестве комплексной профилактики развития осложнений.

Так как ранее было выявлено, что спустя 2-3 месяца после дентальной имлантации (5 и более имплантатов) длительно поддерживается местная провоспалительная медиаторная реакция при отсутствии клинических признаков воспаления, для оценки целесообразности и эффективности проведения комплексной профилактики развития осложнений у пациентов с большим количеством одновременно установленных имплантатов на следующем этапе работы было исследовано влияние Комплекса антиоксидантных витаминов и аминокислот «Immugen» (IDI Farmaceutici, Италия) на локальные показатели цитокинов и редокс-воспаления. Под нашим наблюдением находилось 2 группы пациентов с одновременной инсталляцией 5 и более имплантатов (см. главу 2):

1 группа «Плацебо» - 23 пациента (12 мужчин и 11 женщин) в возрасте от 36 до 57 лет, получавших стандартный комплекс мер при дентальной имплантации;

2 группа «Immugen» - 25 пациентов (13 мужчин и 12 женщин), в возрасте от 41 до 59 лет, принимавших комплекс «Immugen».

Комплексная терапия больных после операции дентальной имплантации заключается в:

- антибактериальной терапии (антибиотики широкого спектра действия; 5-7 дней);
- противовоспалительной терапии (полоскание полости рта 0,05% водным раствором хлоргексидина, «Метрогил дента» на линию швов, при

необходимости – парентеральное введение противовоспалительных препаратов);

- противоотечной терапии (холод местно, «Траумель С»);
- введении обезболивающих препаратов (в первые сутки).

Длительность и интенсивность проводимой терапии напрямую зависят от объема и травматичности перенесенного вмешательства.

Технология хирургического этапа установки имплантатов.

В большинстве случаев операция дентальной имплантации производится под местной анестезией. В исключительных случаях установка дентальных имплантатов может проводиться под общим обезболиванием по ряду показаний, таких как:

- непереносимость местных анестетиков;
- высокая травматичность и длительность вмешательства;
- непреодолимый страх больного перед операцией.

Нами применялся метод комбинированной анестезии, при котором местное проводниковое обезболивание сочетается с внутривенной седацией, что позволяет хирургу сохранять контакт с больным, но при этом наблюдается отсутствие таких явлений, как боль, страх, беспокойство, за что мы всегда выражаем большую благодарность анестезиологической бригаде.

Данный метод обезболивания обеспечивает высокий протокол безопасности за счет проведения манипуляций в условиях операционной с анестезиологическим сопровождением и возможностью объективной оценки витальных функций больного.

Для выполнения хирургического этапа дентальной имплантации нами применялся физиодиспенсер NSK Surgic Pro + с наконечником и оптикой (NSK, Япония). В области предполагаемой имплантации производился полуовальный или трапециевидный разрез, длина которого зависела от количества устанавливаемых имплантатов, линия разреза проходила по альвеолярному гребню или смещалась к его вестибулярной или оральной поверхности, после чего отслаивался слизисто-надкостничный лоскут. Далее

шаровидным бором небольшого диаметра на альвеолярном гребне отмечалось место формирования костного ложа имплантата (кость препарировалась в пределах кортикального слоя). Препарирование проводилось при непрерывной подаче стерильного физиологического раствора (около 100 мл/мин). Для каждого имплантата выполнялись перфоративные отверстия. Скорость вращения инструментов колебалась в пределах от 650 до 800 об/мин. После стартового бора использовалось ISX-сверло для предварительного сверления («пилот»). В качестве направляющей использовался ISX-параллельный штифт для верности определения направления ложа имплантата. Далее применялось параллельное сверло ISX-mini (диаметром 2,9мм). В порядке возрастания диаметра использовались параллельные сверла 3,45 мм, 3,75 мм, 4,1 мм, 4,8 мм для соответствующих размеров дентальных имплантатов. Сверла имеют также маркировку по степени плотности костной ткани, для которой применяются. Для уточнения глубины сформированного ложа в него вводился ISX-измеритель глубины отверстий, при условии достаточной глубины при помощи ключа-имплантовода вручную устанавливался имплантат, после чего осуществлялась окончательная его фиксация посредством ключа-трещотки ISX. Внутренний канал закрывался винтом-заглушкой после удаления имплантовода. Слизисто-надкостничный лоскут укладывался на место, рана ушивалась без натяжения. Стандарт оценки эффективности хирургического этапа дентальной имплантации включает в себя обязательное проведение контрольной рентгенографии после установки имплантатов. Швы снимались на 10 сутки.

Установка формирователей десны (второй этап имплантационного лечения) проводилась на нижней челюсти спустя 4 месяца, на верхней – спустя 6 месяцев. Перед этим этапом всегда осуществляется рентгенография, по которой судят о состоянии костной ткани и определяют местоположение имплантата. При помощи скальпеля или мукотома производилось обнажение дентального имплантата и удаление ISX-заглушки, на место которой

устанавливался формирователь десны. Его извлечение производилось через 2-4 недели, затем фиксировался абатмент, после чего начинался ортопедический этап дентальной имплантации.

После снятия швов, обычно на 10 сутки, каждому пациенту проводится контролируемая чистка зубов, осуществляется индивидуальный подбор предметов и средств гигиены полости рта в зависимости от состояния твердых тканей зубов и тканей пародонта, а также обучение стандартной методике чистки зубов по Н. Г. Пахомову. Кроме того, даются рекомендации по посещению пародонтолога 1 раз в 3-4 недели для контроля состояния тканей пародонта и периимплантатных тканей.

В комплексе с традиционной терапией пациенты группы «Immugen» дополнительно с пятой недели после имплантации принимали комплекс антиоксидантных витаминов и аминокислот «Immugen» внутрь во время еды 2 раза в сутки в течение 8 недель.

При клиническом наблюдении пациентов на 1-2 сутки сохранялась субфебрильная температура тела, болевой синдром; послеоперационный отек мягких тканей лица был выражен либо умеренно выражен; в полости рта: умеренный отек слизистой оболочки, линия швов без признаков воспаления. На 3 сутки после операции: температура тела нормализовалась, выраженность послеоперационного отека незначительная, адаптация краев раны полная. После проведенной в первые 10 суток терапии состояние больных обеих групп характеризовалось как удовлетворительное, жалобы отсутствовали; на фоне первичной эпителизации послеоперационных ран на 10 сутки были сняты швы.

При контрольном осмотре перед началом терапии Комплексом антиоксидантных витаминов и аминокислот в группе «Плацебо» (23 пациента - 12 мужчин и 11 женщин в возрасте от 36 до 57 лет) было выявлено 2 пациента (мужчины, которым проводилась имплантация на обеих челюстях, 7 и 8 имплантатов) с низким уровнем гигиены полости рта (суммарное значение ИГР-У: 3,8 и 4,2), а в группе «Immugen» - 1 пациент (мужчина,

имплантация на верхней и нижней челюстях, 8 имплантатов) с суммарным значением ИГР-У: 3,6; из анамнеза: курит. Всем троим пациентам проведена консультация пародонтолога, произведена профессиональная гигиена полости рта, даны рекомендации. В остальном спустя 4 недели после дентальной имплантации группы сопоставимы по всем параметрам. При осмотре зоны имплантации отклонений от нормального течения послеоперационного периода не выявлено. С пятой недели в группе «Immugen» начат прием Комплекса антиоксидантных витаминов и аминокислот внутрь во время еды 2 раза в сутки.

Клиническое наблюдение за пациентами данных групп в течение первых 3 месяцев после операции дентальной имплантации не выявило существенных различий между группами пациентов.

Однако, данные лабораторных исследований выявили различия в ответе организма и тканей на инсталляцию. На 3 и 6 месяце после дентальной имплантации уровень ИЛ-1 β в группе «Плацебо», несмотря на динамику снижения, остается достоверно выше показателей доноров. В группе «Immugen» Концентрации ИЛ-1 β через 3 месяца достоверно ниже ($p < 0,01$) показателей пациентов из группы «Плацебо» и через 6 месяцев приходит в норму (рис. 43).

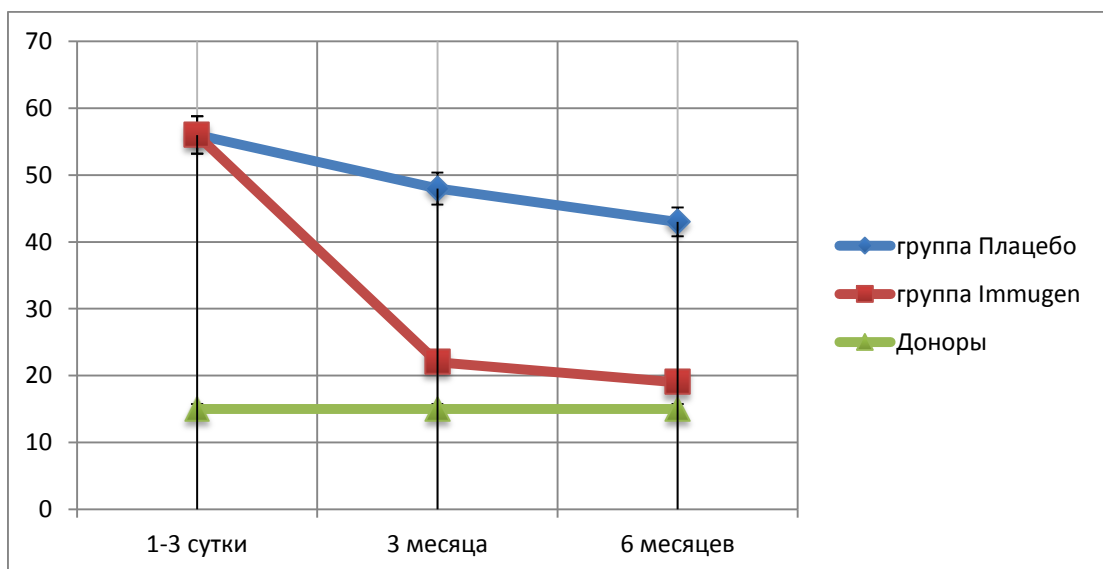


Рис. 43. Концентрации ИЛ-1 β в содержимом десневой борозды из области соседних с имплантатами зубов в разные сроки наблюдения, пг/мл.

Аналогичная динамика выявлена при изучении концентрации ИЛ-17А, что подтверждает снижение медиаторной воспалительной реакции в тканях (рис. 44).

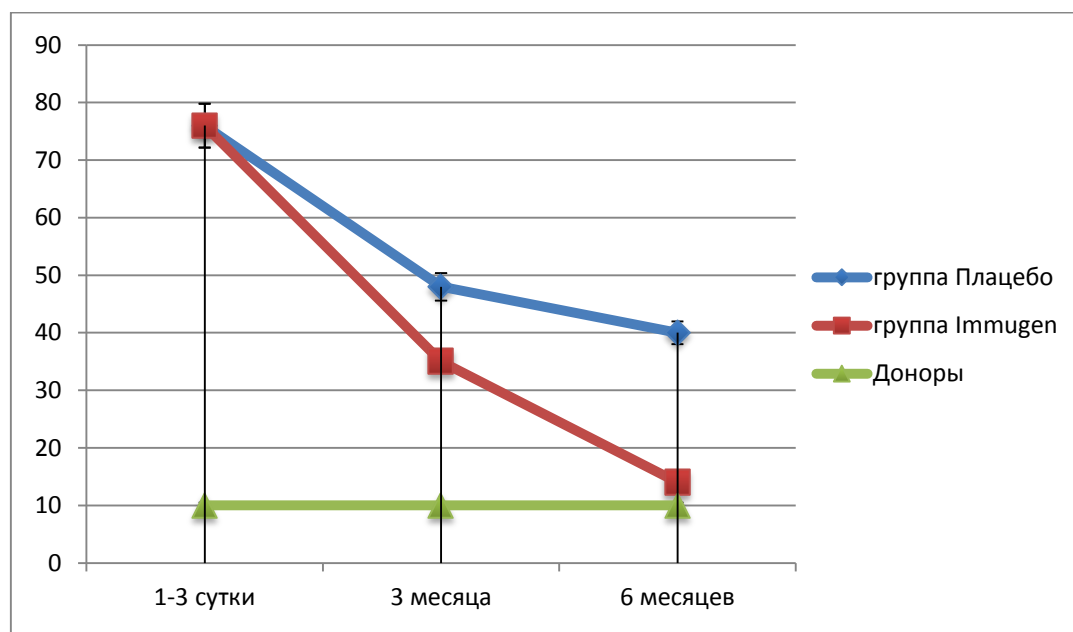


Рис. 44. Концентрации ИЛ-17А в содержимом десневой борозды из области соседних с имплантатами зубов в разные сроки наблюдения, пг/мл.

Так как более показательным для оценки состояния равновесия в системе провоспалительные-противовоспалительные цитокины являются коэффициенты соотношения медиаторов из разных групп, было изучено соотношение ИЛ-1 β /ИЛ-10 в содержимом десневой борозды из области соседних с имплантатами зубов в разные сроки наблюдения (рис. 45). На фоне комплексной терапии с подключением препарата «Immigen» выявлена достоверная разница через 3 месяца и нормализация соотношения через 6 месяцев.

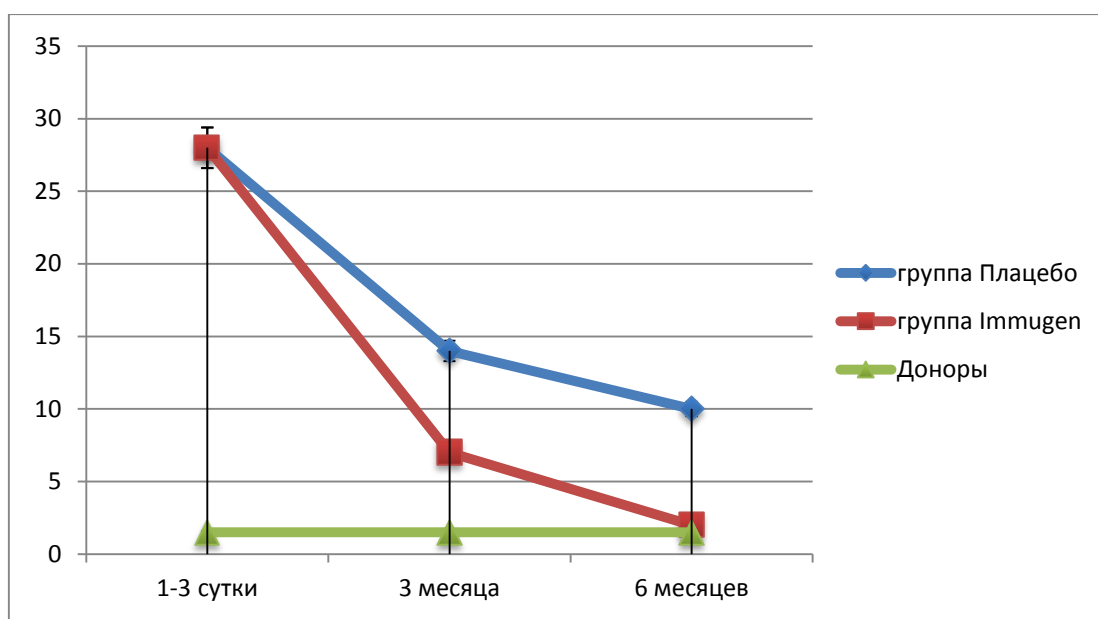


Рис. 45. Соотношение ИЛ-1 β /ИЛ-10 в содержимом десневой борозды из области соседних с имплантатами зубов в разные сроки наблюдения, пг/мл.

При изучении концентрации нитрат-нитритов, являющихся показателями активности NO-синтазы, выявлено, что в группе «Immugen» (в отличие от группы «Плацебо») нет длительно сохраняющихся высоких концентраций, которые являются факторами риска повреждения тканей за счет свободно-радикального окисления ($p > 0,01$) (рис.46).

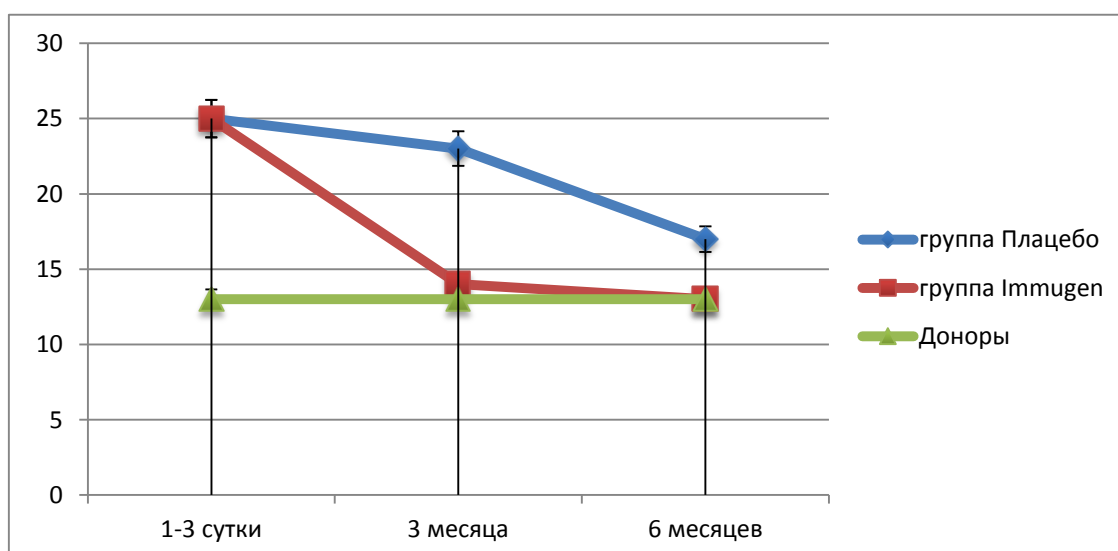


Рис. 46. Концентрация NO₂-NO₃ в содержимом десневой борозды из области соседних с имплантатами зубов в разные сроки наблюдения, пг/мл.

При исследовании антиоксидантного потенциала тканей на фоне терапии с подключением препарата «Immugen» выявлено повышение процента тканевых биоптатов, проявляющих антиоксидантные свойства в реакции Фентона (см. рис. 47).

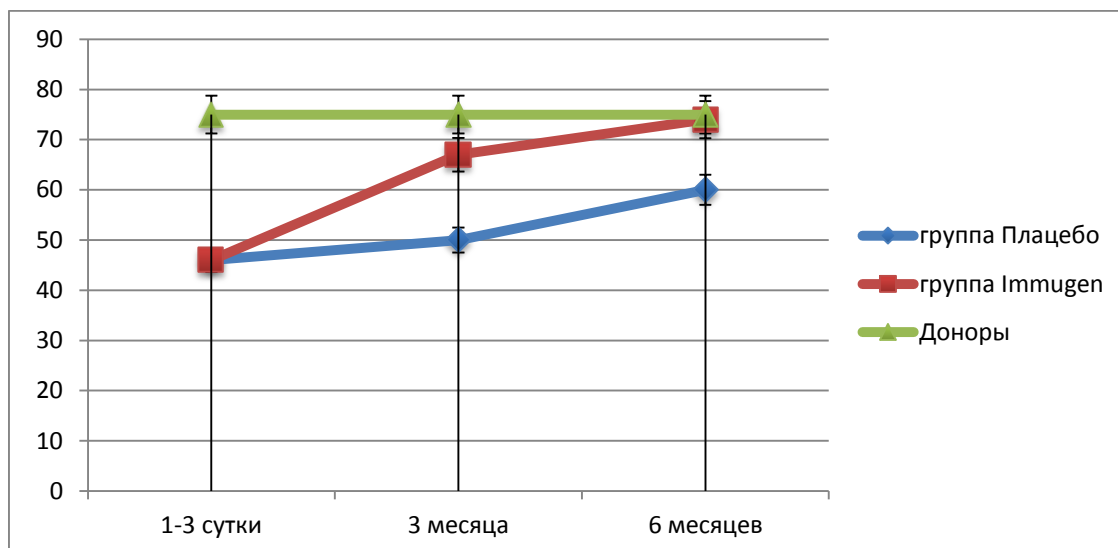


Рис. 47. Процент тканевых гомогенатов, проявляющих антиоксидантные свойства в реакции Фентона (%) (3 месяца после инсталляции)

Таким образом, при подключении комплекса антиоксидантных витаминов и аминокислот у пациентов с обширной имплантацией уже через три месяца на фоне терапии не наблюдается дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных медиаторов, не повышаются показатели нитрат-нитритов в тканях и достоверно увеличивается антиоксидантный тканевой потенциал ($p < 0,05$). В срок 6 месяцев происходит нормализация тканевых показателей.

При клиническом исследовании через 6 месяцев в группе «Плацебо» у одного пациента с имплантацией на обеих челюстях (мужчина, 8 имплантатов, по два концевых дефекта на верхней и нижней челюсти) визуализируются заглушки имплантатов, отмечается низкий уровень гигиены полости рта (ИГР-У: 3,3); из анамнеза: пережевывание пищи деснами вследствие отсутствия жевательных зубов. Проведен осмотр пародонтологом, произведена профессиональная гигиена полости рта, даны рекомендации.

Через 4 месяца и через 6 месяцев после операции дентальной имплантации, перед установкой формирователей десны, осуществлялся осмотр и рентгенография, у пациентов обеих групп состояние слизистой оболочки десен и состояние костной ткани соответствовало норме.

Таким образом, обследование с помощью клинических методов имеет ограниченную диагностическую значимость, и для полного представления о процессах остеоинтеграции необходимо использовать и учитывать лабораторные иммунологические и биохимические показатели (цитокиновый профиль, свободно-радикальные показатели тканей).

Контрольный осмотр через 1,5 года после оперативного вмешательства: в группе «Плацебо» у 3 пациентов выявлен периимплантит: 1) мужчина, 48 лет, 8 имплантатов, двусторонние концевые дефекты верхней и нижней челюстей, периимплантит в области 2.6, 2.7; 2) мужчина, 51 год, 8 имплантатов, двусторонние концевые дефекты на нижней челюсти, периимплантит в области четырех имплантатов справа; 3) женщина, 44 года, двусторонние концевые дефекты на верхней челюсти, 6 имплантатов, периимплантит в области 1.5. При оценке клинических результатов применения комплекса антиоксидантных витаминов и аминокислот «Immugen» отмечено отсутствие отдаленных осложнений воспалительного характера. У пациентов группы «Immugen» имплантаты стабильны, жалобы отсутствуют, явлений воспаления нет. Данный комплекс антиоксидантных витаминов и аминокислот на клеточном уровне противостоит повреждениям, вызываемым свободными радикалами и способствует ускорению репарации поврежденных тканей, тем самым являясь эффективным компонентом комплексной терапии при профилактике осложнений дентальной имплантации.

ГЛАВА IV. Заключение

Дентальная имплантация в настоящее время является одним из основных направлений коррекции адентии [Робустова Т. Г., 2003; Лепилин А. В. с соавт., 2007; Тимофеев А. А., 2007; Подгорный Р. В., 2010; Кузнецова Е. А., 2012; Буляков Р. Т. с соавт., 2013; Сухов В. Д., 2013 и др.] и считается самым долговечным и надежным видом протезирования. Однако, на данный момент, не существует эффективных методик, позволяющих выявить предрасположенность пациента к развитию осложнений на ранних этапах имплантации и принять меры для предотвращения этих осложнений. Остается множество вопросов, касающихся выяснения причин нарушения процесса остеоинтеграции и отторжения имплантатов на различных сроках после инсталляции при отсутствии противопоказаний к операции и соблюдении протокола ее проведения. Кроме того, актуален вопрос расширения показаний к имплантации, увеличения сроков службы имплантатов [Нечаева Н. К., 2010; Походенько – Чудакова И. О., Карсюк Ю. В., 2014]. По некоторым данным, частота развития периимплантитов достигает 28-56 % [Lindhe J. и Meyle J., 2008]. Успешное имплантологическое лечение требует знаний об основных факторах риска и выработки индивидуальной тактики ведения пациентов.

Невозможно исключить вероятность развития периимплантитов и отторжения имплантатов с последующим лечением и повторными попытками восстановить целостность зубных рядов посредством имплантации. Это говорит о том, что разработка метода раннего прогнозирования течения и профилактики развития осложнений при дентальной имплантации является первостепенной задачей, так как наличие комплекса эффективных превентивных мер позволит вывести имплантацию на новый уровень.

Анализ отрицательных результатов зубной имплантации показал, что одной из основных причин послеоперационных осложнений, таких как периимплантит, является отсутствие понимания базовых патогенетически значимых звеньев в развитии осложнений и, таким образом, отсутствие

эффективного комплекса профилактических мероприятий по прогнозированию, профилактике и лечению данных осложнений.

Накопленный и пересмотренный опыт дентальной имплантации обуславливает необходимость рассмотрения проблемы развития осложнений в новом свете. Одним из наиболее перспективных направлений, позволяющих расширить представление о патогенетических механизмах развития и течения периимплантитов, является изучение иммунологических расстройств, происходящих на системном и местном уровне [Перова М. Д., 2002; Ренуар Ф., Рангерт Б., 2004; Хараева З. Ф., 2012]. Интерес, проявленный к интерлейкинам, обусловлен их ведущей ролью в развитии и функционировании иммунной системы, в патогенезе различных патологических процессов, а также регенерации поврежденных тканей [Хитаршвили М. В., 2012; Хараева З. Ф., Мустафаев М. Ш., 2015]. Наибольшее значение в регуляции воспалительной реакции, а также течения репаративных процессов в ране, имеет сеть цитокинов, секретируемых моноцитами, макрофагами, нейтрофилами. Известно, что содержание интерлейкинов в сыворотке крови и десневой жидкости позволяет оценить активность процессов местного воспаления и иммунных механизмов защиты, уточнить характер и степень поражения тканей пародонта [Górska R. et al., 2003; Kebschull M., Papapanou P. N., 2011; Kinane D. F. et al., 2011], в связи с чем у пациентов с периимплантитами были исследованы показатели как сыворотки крови, так и содержимого зубодесневых борозд.

Было проведено комплексное обследование 32 пациентов, распределенных на группы по тяжести (см. главу 2). У всех пациентов развитие воспаления в месте имплантата развивалось в отдаленный период - от 6 месяцев до 3 лет после инсталляции имплантатов.

Жалобы пациентов при периимплантите средней степени тяжести, как правило, сводились к боли в области имплантата, отечности, гиперемии и кровоточивости участков десны, прилегающих к имплантату. При тяжелых периимплантитах больные отмечали выделение экссудата из костных карманов или образовавшихся свищей, а также, в большинстве случаев,

нарушение функции имплантата вследствие его подвижности. Все вышеперечисленное подтвердилось в ходе определения местного статуса и рентгенографии. Большинство пациентов имели заболевания тканей пародонта в анамнезе.

ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17А относятся к провоспалительным цитокинам. На фоне развития периимплантита, согласно данным литературы [Kinane D. F. et al., 2011; Kebschull M., Papapanou, 2011], было зарегистрировано увеличение концентраций показателей данной группы с зависимостью от степени тяжести. Так как иммуноцитокينات являются короткоживущими молекулами, то местные показатели иммуноцитокинового статуса являются более диагностически и прогностически значимыми [Хараева З.Ф., Мустафаев М.Ш., 2015]. В содержимом десневой борозды из области соседних с имплантатами зубов обнаружена сходная динамика иммуноцитокинов с достоверным увеличением концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17А (таб. 4). Но было выявлено, что, в отличие от показателей сыворотки крови, выявленный всплеск провоспалительных цитокинов происходит на фоне низкого уровня ИЛ-10 (таб. 4), что усугубляет тяжесть воспалительной реакции и является одним из факторов неконтролируемой локальной реакции, приводящей к повреждению тканей за счет свободных радикалов, медиаторов острой фазы, в больших концентрациях выделяющихся активированными клетками.

В работе Китаева В.А. (2007) была доказана активация металлопротеиназ, участвующих в разрушении тканей и приводящих к отторжению имплантатов. Известно, что активацию металлопротеиназ вызывают провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1 β , что согласуется с полученными нами данными.

Таким образом, в десневой жидкости выявлено нарушение баланса провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов, которое поддерживает активацию клеток врожденного иммунитета и является фактором риска тяжелого течения периимплантита. Высокий уровень провоспалительных цитокинов приводит к активации эффекторных Т-клеток.

Одной из групп параметров, активно исследуемых в последнее время в качестве показателей активации макрофагов и Т-клеток, является семейство факторов некроза опухоли, в частности CD40 ligand.

CD40l является рецептором, относится к группе рецепторов семейства цитокинов факторов некроза опухоли [Maskey M., 1998; Kooten C., 2000; Adowi A., 2008]. CD40l – лиганд из семейства ФНО. Воздействует на Th0, Th1, Th2 клетки. В высоких концентрациях поддерживает воспаление и усугубляет повреждение собственных клеток и тканей за счет подключения в активацию Т-лимфоцитов.

Обнаружено, что сывороточные показатели CD40l у пациентов первой группы не изменены ($p > 0,01$), но на локальном уровне выявлено достоверное превышение концентрации CD40l (таб.5). Во второй группе пациентов с периимплантатами достоверно повышены уровни сывороточного и локального CD40l, что говорит об активном вовлечении макрофагов и Т-киллеров и системном ответе организма на местное воспаление.

Ранее в работе З.Ю.Тонояна (2008) было отмечено Т-зависимое иммунодефицитное состояние у больных с периимплантитом. До лечения отмечено достоверное снижение уровня пула Т-лимфоцитов, хелперной популяции (CD3+). Однако, в работе не указан срок развития периимплантитов, в клинической характеристике нет данных о времени развития осложнений, что затрудняет интерпретацию представленных данных. Полученные в нашей работе результаты о достоверном увеличении концентрации CD40l свидетельствуют об активации Т-зависимого иммунного ответа и извращении воспалительной реакции, приводящей в результате к отторжению имплантата.

Так как ранее при изучении особенностей медиаторного ответа у пациентов с периимплантатами была выявлена большая значимость локальных показателей цитокинов, то в качестве показателей оксидативного стресса были исследованы ткани биоптатов.

Оценка активности тканевой миелопероксидазы выявила достоверный рост показателя в образцах тканей, взятых из периимплантатной области при воспалительном процессе (рис. 13). В соответствии с этими данными в периимплантатных тканях обнаружены и высокие концентрации малонового диальдегида [Малогулов Р.Ш., 2012].

Однако, антиоксидантные ферменты имеют индуктивную природу, и на фоне повышения радикалообразования, во избежание повреждения собственных клеток и тканей, происходит активация антирадикальных механизмов защиты. Анализ эффектов образцов биоптатов в модельной системе генерации гидроксильного радикала (реакция Фентона) проводили для того, чтобы выявить антиоксидантный потенциал тканевого гомогената в отношении одного из наиболее токсичных и активных кислородных радикалов. Тканевые гомогенаты пациентов с периимплантатами 1 группы снижали ХЛ в 57% случаев в реакции Фентона, гомогенаты пациентов с периимплантатами 2 группы снижали ХЛ в 30% случаев. Таким образом, контакт с инфекционными агентами в условиях дентальной имплантации приводит к активации тканевых макрофагов, о чем свидетельствуют повышенные показатели нитрат-нитритов и миелопероксидазы. Сниженный антиоксидантный потенциал тканей свидетельствует о стадии декомпенсации. Длительное нарушение свободно-радикального равновесия с развитием антиоксидантного тканевого дефицита со временем становится повреждающим фактором и может являться причиной отторжения имплантата.

Введение имплантата из инертных составляющих веществ не должно приводить к активации видового иммунитета. Однако, остаются неясными причины отдаленных периимплантитов, развивающихся при корректно проведенном хирургическом вмешательстве у пациентов, не имеющих каких-либо противопоказаний к дентальной имплантации. Для выяснения особенностей ответной медиаторной реакции макроорганизма при имплантации различного количества дентальных имплантатов было

обследовано 103 пациента (см. главу 2), распределенных на группы в зависимости от количества имплантатов. В группах пациентов были исследованы показатели воспаления в сыворотке крови и зубодесневой борозде. В ранний срок после проведения дентальной имплантации как в сыворотке крови, так и в десневых бороздах выявлены повышенные концентрации ИЛ-1 β (таб.6). Такой подъем провоспалительного иммуноцитокина связан с ответом организма на операционную травму и является нормальной физиологической защитной реакцией. Степень повышения ИЛ-1 β коррелировала с количеством инсталлированных имплантатов, и, таким образом, была связана с объемом операционной травмы.

В более отдаленный срок, от 3 до 6 месяцев после оперативного вмешательства (имплантации), обнаружено, что в сыворотке крови концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-10, ИЛ-17А не отличаются от показателей доноров, $p > 0,01$, то время как при исследовании тех же параметров в содержимом десневой борозды выяснено наличие достоверной разницы (таб. 7). Показатели ИЛ-1 β ниже раннего периода ($p < 0,01$), но достоверно выше показателей доноров ($p < 0,01$).

Концентрация провоспалительной группы интерлейкинов увеличивается в зависимости от количества инсталлированных имплантатов и максимальна в третьей группе (таб. 7). Показатель ИЛ-10 имеет обратную зависимость и минимален в группе пациентов с большим количеством имплантатов (5 и более). При вычислении коэффициента соотношения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, характеризующего общую направленность медиаторных изменений, обнаружена прямая корреляция с количеством вводимых имплантатов ($r = 0,9$).

Таким образом, спустя 3-6 месяцев после дентальной имплантации выявлена сохраняющаяся местная провоспалительная медиаторная реакция у пациентов 2 и 3 групп при отсутствии клинических признаков воспалительной реакции. В сыворотке крови в отдаленный период

наблюдения ни в одной группе не было обнаружено достоверных изменений исследуемых цитокинов. Для дальнейшего изучения влияния количества имплантатов на локальный медиаторный ответ исследовали концентрации нитрат-нитритов в тканях. Обнаружено, что концентрации нитрат-нитритов достоверно выше в 3 группе, ($p < 0,01$), в первой и второй группах пациентов не выявлено отличий от показателей доноров ($p > 0,01$).

Таким образом, выявлена медиаторная реакция с преобладанием процессов местного воспаления у пациентов с большим количеством одновременно установленных дентальных имплантатов. Известны работы по исследованию концентрации биологически активных веществ в десневой ткани у больных с периимплантитами, развившимися в отдаленный период [Мулендеев С. В. 2007; Emingil G. 2006], что, по-видимому, является следствием неконтролируемой локальной реакции, приводящей к отторжению части имплантатов. На основе полученных результатов необходимо внести изменения в алгоритмы проведения плановых оперативных вмешательств по поводу дентальной имплантации, а также разработать комплекс профилактических мер по предупреждению развития осложнений.

Нами было установлено, что спустя 3-6 месяцев после дентальной имплантации (5 и более имплантатов) длительно поддерживается местная провоспалительная медиаторная реакция при отсутствии клинических признаков воспалительной реакции. Поэтому для оценки целесообразности и эффективности проведения комплексной профилактики развития осложнений у пациентов с большим количеством одновременно установленных имплантатов на следующем этапе работы было исследовано влияние комплекса антиоксидантных витаминов и аминокислот (IDI Farmaceutici, Италия) на локальные показатели цитокинов и редокс-воспаления.

Обнаружено, что соотношение ИЛ-1 β и ИЛ-10 в группе «Immugen» достоверно не отличается от нормальных показателей, $p > 0,01$ (рис. 45). При изучении концентрации нитрат-нитритов, яляющихся показателями

активности NO-синтазы, выявлено, что в группе «Immugen» на фоне терапии происходит постепенная нормализация ($p > 0,01$). Косвенным показателем отсутствия радикального повреждения тканей (с учетом индуктивной природы антиоксидантных ферментов) при применении антиоксидантного комплекса является повышение процента тканевых биоптатов, проявляющих антиоксидантные свойства в реакции Фентона (рис. 47).

Таким образом, при подключении «Комплекса антиоксидантных витаминов и аминокислот» у пациентов с обширной имплантацией не развивается дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных медиаторов, не повышаются показатели нитрат-нитритов в тканях и достоверно увеличивается антиоксидантный тканевой потенциал ($p < 0,05$).

Возможно, в дальнейшем перспективным направлением профилактики будет разработка методов направленной доставки антиоксидантных веществ в ткани для восполнения дефицита защитных компонентов и установления равновесия.

Выводы:

1. У пациентов с периимплантатами, развившимися в отдаленный период после инсталляции, обнаружены достоверно повышенные концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17А ($p < 0,01$). Противовоспалительный ИЛ-10 в сыворотке крови не был достоверно изменен. В отличие от показателей сыворотки крови, в зубодесневых бороздах выявленный всплеск провоспалительных цитокинов происходит на фоне низкого уровня ИЛ-10, что усугубляет тяжесть воспалительной реакции.
2. В группе пациентов с периимплантатами тяжелой степени достоверно повышены уровни сывороточного (на $163,0 \pm 17,0\%$) и локального (на $231,0 \pm 24,0\%$) CD40I, что говорит об активном вовлечении макрофагов и Т-киллеров в системный ответ организма на местное воспаление.
3. В образцах тканей, взятых из периимплантатной области при воспалительном процессе, выявлено повышение активности тканевой миелопероксидазы ($p < 0,01$) на фоне сниженного тканевого антиоксидантного потенциала.
4. У пациентов с обширной имплантацией на 3-6 месяце выявлена провоспалительная медиаторная реакция с достоверно повышенными концентрациями провоспалительных интерлейкинов и уровнем нитрат-нитритов ($p < 0,01$).
5. Локальное исследование соотношения провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17А) и противовоспалительных (ИЛ-10) иммуноцитокинов достоверно отражает динамику процессов остеоинтеграции и может быть использовано для прогнозирования развития осложнений дентальной имплантации.
6. Прием комплекса антиоксидантных витаминов и аминокислот у пациентов с обширной имплантацией (5 и более имплантатов) способствует устранению выявленного дисбаланса прооксидантной и

антиоксидантной систем, снижая тем самым риск развития осложнений в отдаленные сроки.

Практические рекомендации:

1. При планировании дентальной имплантации в протокол обследования пациентов должна быть включена оценка иммунного статуса для выявления групп риска.
2. Комплексная профилактика периимплантитов должна включать динамическое наблюдение за пациентами после имплантации с клиническим, лабораторным и рентгенологическим контролем.
3. Пациентам с одонтогенными воспалительными процессами в зоне предполагаемой имплантации в анамнезе необходимо проведение исследования местного тканевого иммунитета.
4. В комплексном обследовании пациентов с имплантацией рекомендуется периодическое исследование локального уровня иммуноцитоклинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17А и ИЛ-10. Высокие концентрации провоспалительных цитокинов являются прогностически неблагоприятными признаками и служат основанием для проведения комплекса профилактических мероприятий.
5. Пациентам с одновременно установленными 5 и более дентальными имплантатами для профилактики развития осложнений рекомендуется прием комплекса антиоксидантных витаминов и аминокислот (по 2 капсулы 2 раза в день во время еды в течение 30 дней).

Список литературы.

1. Аджиев Э. К. Влияние переменного магнитного поля на микроциркуляторное русло и процессы остеоинтеграции после дентальной имплантации: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.14 / Аджиев Эльдар Камильевич. Москва, 2011. – 21 с.
2. Акылбеков Д. И. Профилактика инфекционных осложнений внутрикостной имплантации с применением отечественного антисептического препарата "Амидент": Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.21 / Акылбеков Дзамшид Искендерович. Москва, 2004. – 22 с.
3. Алешанов К. А. Профилактика и лечение воспалительных осложнений при оперативных вмешательствах на альвеолярных отростках челюстей с применением лекарственной формы гексетидина: Дис. канд. мед. наук: 14.00.21/ Алешанов Константин Алексеевич. Москва, 2006. – 86 с.
4. Архипов А. В. Проблема интеграции материалов при дентальной имплантации, новые хирургические подходы в сложных клинических условиях: Автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.00.14/ Архипов Алексей Вячеславович. Москва, 2013. – 38с.
5. Архипов А. В. Сравнительный анализ результатов внутрикостной дентальной имплантации и профилактика осложнений: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.21 / Архипов Алексей Вячеславович. Самара, 2005. – 26 с.
6. Архипов А. В. Стоматологическая реабилитация пациентов с применением дентальных имплантатов в эстетически значимой зоне/ А. В. Архипов // Стоматология. -2013.- № 1.- С. 63-65.
7. Архипов В. Д., Архипов А. В. Сравнительный анализ результатов внутрикостной дентальной имплантации/ В. Д. Архипов, А. В. Архипов// Российский вестник дентальной имплантации.- 2005. -№ 3 -4.- С. 38-42.

8. Ахмедов Г. Д., Царёва Т. В. Динамика цитокинов у стоматологических пациентов при амбулаторном хирургическом лечении с применением антибиотиков цефалоспоринового ряда/ Г. Д. Ахмедов, Т. В. Царёва // Институт стоматологии. — 2011. -№4.- С. 13-15.
9. Ахмедов Г. Д., Царёва Т. В. Антиоксидантная терапия инфекционно- воспалительных осложнений хирургических осложнений в полости рта/ Г. Д. Ахмедов, Т. В. Царёва // Стоматология. – 2012.- №4.- с. 36-37.
10. Базаева И. К. Применение медицинского озона в профилактике и комплексном лечении осложнений дентальной имплантации : Автореф. дис. канд. мед. наук : 14.01.14 / Базаева Ирина Климовна. Москва, 2013.- 22 с.
11. Базилян Э. А. Принципы прогнозирования и профилактики осложнений при дентальной имплантации (Клинико-лабораторные исследования): Дис. д-ра мед. наук: 14.00.21 / Базилян Эрнест Арамович. Москва, 2001. — 250 с.
12. Безверхов Ю. Н. Применение низкоинтенсивного лазерного излучения инфракрасного диапазона в ауторезонансном режиме в лечении периимплантитов: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.51 / Безверхов Юрий Николаевич. Москва, 2003. –24 с.
13. Белиевская Р. Р. Эффективность профилактического использования Остеогенона в дентальной имплантации: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.14 /Белиевская Роза Рудольфовна. Екатеринбург, 2010. – 25 с.
14. Бер М. Устранение осложнений имплантологического лечения / М. Бер, П. Миссика, Ж.-Л. Джованьоли// М.:Азбука стоматолога, 2007. – 356с.

15. Бондаренко И.В. Клинико-лабораторное обоснование комплексного применения антибиотиков, пробиотиков и препарата лейкинферон у пациентов при дентальной имплантации: Дис. канд. мед. наук: 14.00.21/ Бондаренко Игорь Владимирович. Москва, 2006. – 112 с.
16. Буляков Р. Т. Опыт применения аквакинетического метода для лечения периимплантита / Р. Т. Буляков, О. А. Гуляева, Т. С. Чемикосова // Проблемы стоматологии. – 2012.- №4.- с. 24-28.
17. Бычков А.И. Электромагнитостимуляция процессов регенерации при дентальной имплантации: Дис. д-ра мед. наук: 14.00.21/ Бычков Алексей Игоревич. Город, 2005. – 186с.
18. Ванцян А. В. Комплексная иммунопрофилактика осложнений при дентальной имплантации с использованием ультразвука: Дис. канд. мед. наук: 14.00.21 / Ванцян Армен Ваникович. Москва, 2008. – 141 с.
19. Вейссер В., Буреш А. Междисциплинарная имплантология/ В. Вейссер, А. Буреш -М: МЕДпресс- информ, 2006.-90с.
20. Вигдерович В. А. Прогнозирование результатов хирургического этапа дентальной имплантации: Дис. канд. мед. наук: 14.00.21/ Вигдерович Владимир Александрович. Москва, 1991. - 163 с.
21. Воробьев А. А. Современные методы оценки остеоинтегрции дентальных внутрикостных имплантатов (литературный обзор) / А. А. Воробьев, В. И. Шемонаев, Д. В. Михальченко // Актуальные вопросы экспериментальной, клинической и профилактической стоматологии: сборник научных трудов Волгоградского государственного медицинского университета. - Волгоград: ООО «Бланк». -2008.- том 65.- №1.- 346 с. ил.
22. Вортингтон Ф. Остеоинтеграция в стоматологии/ Ф. Вортингтон, Б. Р. Ланг, В. Е. Лавелле// М.: Квинтэссенция, 2005. – 126с.

23. Гажва С. И. Качество жизни пациентов с заболеваниями полости рта (обзор литературы)/ С. И. Гажва, Ю. В. Гажва, Р. С. Гулуев// Современные проблемы науки и образования. Электронный научный журнал. – 2012. - №4. – 21 с.
24. Гараев З.И. Снижение риска развития осложнений дентальной имплантации/ З. И. Гараев, Р. А. Джавадов, Х. Б. Насибов// Современная стоматология. – 2014. – №2. – С. 74–76.
25. Гончаров И. Ю. Оптимизация и клинико-лабораторное обоснование применения отечественных пластиночных имплантатов в стоматологической практике: Дис. канд. мед. наук: 14.00.21/Гончаров Илья Юрьевич. Москва, 1999. - 135 с.
26. Гончаров И. Ю. Планирование хирургического этапа дентальной имплантации при лечении пациентов с различными видами отсутствия зубов, дефектами и деформациями челюстей: Автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.00.21/ Гончаров Илья Юрьевич. Москва, 2009. – 28 с.
27. Грачева О. В. Диагностика и лечение осложнений дентальной имплантации, связанных с нарушением функций нижнего альвеолярного нерва: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.14/ Грачева Ольга Валерьевна. Москва, 2011.- 23с.
28. Григорьян А. С., Архипов А. В. Способы механической обработки поверхности дентальных имплантатов и их влияние на интегрирование имплантатов в костную ткань // Стоматология. – 2012.- № 5. -С. 40-42.
29. Гударьян А. А. Оптимизация профилактики и лечения воспалительных осложнений в ранний период после операции по установке дентальных имплантатов и формирователей десны у больных с умеренным иммунодефицитом/ А. А. Гударьян, Е. А.

- Катан, А. Н. Кучеренко//Український стоматологічний альманах. – 2012.- № 3. – с. 69-75.
30. Гударьян А. А. Роль аэробной и анаэробной микрофлоры в развитии дентального мукозита и дентального периимплантита / А. А. Гударьян// Вісник проблем біології і медицини. – 2014.- № 2.- том 1. – с.132-135.
31. Гударьян А. А., Ширинкин С. В. Клинико-морфологические и иммунологические критерии обратимости воспалительного процесса в периимплантационной области/ А. А. Гударьян, С. В. Ширинкин// Украинский стоматологический альманах.-2014.-№5.- С.35-37.
32. Гулюк А.Г. Роль оксида азота в патогенезе заболеваний челюстно-лицевой области/ А. Г. Гулюк, А. В. Желнин, В. В. Любый //Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.-2014, №5.-с.45-50.
33. Гунько М.В. Остеопороз и дентальная имплантация/ М.В.Гунько// Стоматология. – 2009. – т. 72. - №6. – с. 73-78.
34. Дмитриева Л.А. Пародонтит/Л. А. Дмитриева// Москва, Медпресс-информ.-2007.-502с.
35. Ефремов О.С. Особенности амбулаторного стоматологического приема больных, страдающих сахарным диабетом: Дис. канд. мед. наук: 14.00.21/ Ефремов Олег Станиславович. Москва, 2007. – 128 с.
36. Жусев А. М. Стоматологическая имплантация — новые идеи и решения. Основные концепции перспективных разработок / А. М. Жусев, М. В. Малинин, А. Ю. Ремов// Новое в стоматологии. 1997. - № 8. - С. 29—30.
37. Звягинцев М. А. Реакция костной ткани на вживление имплантатов при сахарном диабете/ М. А. Звягинцев, С. М. Старосветский, В. М.

- Семенюк // Новое в стоматологии. 1997. - № 6 (56). Спец. вып. - С. 49-50.
38. Зисман В.А. Ультрафонофорез пантовегина в восстановительном лечении периимплантитов: Дис. канд. мед. наук: 14.00.51/ Зисман Виктор Александрович. Москва, 2003.- 120с.
39. Иванов Д.Ю. Магнитопунктура в профилактике и восстановительном лечении осложнений после экстракции зубов и дентальной имплантации. Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.51 / Иванов Дмитрий Юрьевич. Москва, 2009. – 23 с.
40. Иванов С.Ю. Гигиена полости рта при стоматологической имплантации /С. Ю. Иванов, Э. М. Кузьмина, Э. А. Базикян // Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2005. – 40 с.
41. Ипполитов Ю. А. Использование компьютерных технологий для анализа ошибок и осложнений дентальной имплантации/ Ю. А. Ипполитов, И. Ю. Петров, А. И. Петров// Вестник новых медицинских технологий. Электронный журнал. – 2014.- vol.8.- issue: 1.
42. Казанцева Р.В. Клинико-лабораторный скрининг гипертонической болезни и сахарного диабета на стоматологическом приеме: Дис. канд. мед. наук:14.00.21 / Казанцева Раиса Викторовна. Омск, 2006. – 106с.
43. Какачи К. Справочник по дентальной имплантологии/ К. Какачи, Й. Нейгебауэр// М.: «МЕДпресс-информ». – 2009.- 207с.
44. Камалян А. В. Анализ профессиональных ошибок и осложнений при стоматологической имплантации с целью повышения ее эффективности/ А. В. Камалян, Г. А. Пашинян, Э. А. Базикян. //Проблемы экспертизы в медицине.-2006.-№4.с.35-39.
45. Китаев В.А. Клинико- биохимическая оценка результатов дентальной имплантации. Дис. канд. мед. наук: 14.00.21, 03.00.04 / Китаев Владимир Алексеевич. Москва, 2007. – 126 с.

46. Китаев В.А. Клинико-биохимическая оценка результатов дентальной имплантации//Автореф. Дис.канд.мед.наук.-Москва.-2007.-27с.
47. Клиническая стоматология: учебник/ В. Н. Трезубов, С. Д. Арутюнов [и др.]// под ред. В. Н. Трезубова, С. Д. Арутюнова. – М.: Практическая медицина. -2015. -788 с.: ил.
48. Ковальчук Л. В. Локальная иммуноцитокинотерапия в лечении заболеваний пародонта/ Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская, М. В. Хорева// Иммунология. -2000. -№1. -46-49.
49. Колесов О. Ю. Оптимизация лечения воспалительных осложнений имплантации/ О. Ю. Колесов, Т. В. Колесова, В. Н. Наумов// Здоровье и образование в XXI веке.- 2012.- том 14.- №3.- 236- 237 с.
50. Королева Т.Н. Применение биосинхронизированной лазерной терапии при дентальной имплантации: Дис. канд. мед. наук: 14.00.51/ Королева Татьяна Николаевна. Москва, 2009. –127 с.
51. Король Д. М. Анализ результатов первичного анкетирования пациентов на частном клиническом приеме с целью планирования стоматологической имплантации./ Д.М. Король// Український стоматологічний альманах. – 2009.- №5. – 49- 51с.
52. Король Д. М. Клініко-патогенетичне обґрунтування лікування вторинної часткової і повної адентії з застосуванням дентальних субперіостальних та ендосальних імплантатів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед.наук : спец. 14. 01. 22 «Стоматологія» / Д. М. Король. - Полтава, -2009. 38с.
53. Корчажкина Н. Б. Методы физиотерапии в дентальной имплантологии: Автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.00.51./ Корчажкина Наталья Борисовна. Москва, 2002. – 39с.
54. Кузнецов С. В. Дентальная имплантация у пациентов с соматической патологией. Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.21 / Кузнецов Сергей Владимирович. Москва, 2009. – 25 с.

55. Кулаков А. А., Архипов А. В. Особенности дентальной имплантации при низкой плотности кости/ А. А. Кулаков, А. В. Архипов// Стоматология.- 2012.- № 5.-С. 31-33.
56. Кулаков А. А. Интеграция имплантатов в костную ткань: теоретические аспекты проблемы/ А. А. Кулаков, А. С. Григорьян, А. В. Архипов // Стоматология, 2010. - № 5. - С. 4-8.
57. Кулаков А. А. Влияние различных способов модификации поверхности дентальных имплантатов на их интеграционный потенциал/ А. А. Кулаков, А. С. Григорьян, А. В. Архипов // Стоматология. -2012.- № 6.-С. 75-77.
58. Лабис В. В. Принципы комбинированного применения антибактериальных и противовоспалительных препаратов для профилактики и лечения осложнений в практике современной хирургической стоматологии: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.21, 03.00.07/ Лабис Варвара Владимировна. Москва, 2007. – 25 с.
59. Лабис В. В. Роль бактериального фактора и иммунной системы в процессе репаративного остеогенеза при дентальной имплантации / В. В. Лабис, Э. Р. Базикян, И. Г. Козлов // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН (электронный журнал). – 2013. - №3. – с.1-18.
60. Ласточкин А. А. Оптимизация химиопрофилактики и химиотерапии воспалительных осложнений при использовании дентальных имплантатов: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.21/ Ласточкин Александр Александрович. Москва, 2004. – 25 с.
61. Лепилин А. В. Обоснование применения физиотерапии после операции дентальной имплантации / А. В. Лепилин, Ю. М. Райгородский, Н. Л. Ерокина // Пародонтология. – 2010.- № 2.- с. 62-64.

62. Лепилин А. В. Профилактика и патогенетическое лечение гнойно-инфекционных осложнений травматических повреждений костей лица: Автореф. дис. докт. мед. наук: 14.00.21 / Лепилин Александр Викторович. Москва, 1995. - 38 с.
63. Либцис В. С. Применение низкоинтенсивного лазерного излучения в режиме постоянно меняющейся частоты для профилактики осложнений после непосредственной имплантации: Дис. канд. мед. наук: 14.00.51/ Либцис Виталий Семенович. Москва, 2005. – 93 с.
64. Малогулов Р.Ш. Клинико-лабораторное обоснование эффективности "Эпсорин" на хирургическом этапе дентальной имплантации: Автореф. дис. канд. мед. наук:14.01.14 / Малогулов Ренат Шамильевич. Иркутск, 2012. –23 с.
65. Мальгинов Н. Н. Повышение эффективности остеоинтеграции титановых дентальных имплантатов путем оптимизации их формы, структуры поверхности и применения клеточных технологий в эксперименте: Автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.01.14, 14.03.03 / Мальгинов Николай Николаевич. Москва, 2011. – 38 с.
66. Марченко Н. В. Клинический эффект остеогенных препаратов у пациентов с явлениями периимплантита/ Н. В.Марченко, С. К.Северина, С. А. Бобкова // Таврический медико-биологический вестник.-2009,Т.12,№4.-с.125-129.
67. Мель А. В. Оценка эффективности использования схемы комплексной профилактики осложнений дентальной имплантации: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.21/ Мель Антон Валерьевич. Новосибирск, 2005. – 23 с.
68. Миргазизов М. З. Перспективы создания новых имплантационных материалов и дентальных имплантатов на основе нанотехнологий/ М. З. Миргазизов, Ю. Р. Колобов, Р. М. Миргазизов// Российский вестник дентальной имплантологии.- 2010.- Т. 1.- №21.- с.96-100.

69. Миргазизов М. З., Миргазизов А. М. Критерии эффективности в дентальной имплантологии/ М. З. Миргазизов, А. М. Миргазизов // Российский стоматологический журнал. 2000. -№2. -с. 4-7.
70. Мичурин Е.Е. Сравнительная оценка воспалительно-деструктивных изменений в периимплантитных тканях при дентальных периимплантитах. Автореф. Дис. канд. мед. наук: 14.00.21/ Мичурин Евгений Евгеньевич. Самара, 2006. -23с.
71. Мулендеев С. В. Биологически активные вещества в структурах десны человека при периимплантитах. Автореф. дис. канд. мед. наук: 03.00.25/ Мулендеев Сергей Васильевич. Саранск, 2007. – 19 с.
72. Мустафаев М. Ш. Соотношение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в крови и ране больных с одонтогенными флегмонами/ М. Ш. Мустафаев, З. Ф. Хараева, Э. М. Тарчокова // Стоматология. -2007.- С. 40-43.
73. Негебауэр Й. Фотодинамическая терапия периимплантитных мукозитов / Й. Негебауэр, В.Карапетян, Й.Золлер // Стоматолог. – 2007. -№11.- с. 31-35.
74. Нечаева Н. К. Клинико-рентгенологическая диагностика хирургических осложнений дентальной имплантации: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.14/ Нечаева Наталья Константиновна. – Москва, 2010. – 25 с.
75. Николаева Е. Н. Алгоритм диагностики и прогнозирования возможных осложнений внутрикостной имплантации зубов у пациентов с хроническим пародонтитом на основании мониторинга микробиологических и иммуногенетических параметров/ Е. Н. Николаева, М. В. Козлова, Е. В. Ипполитов, // Стоматология - 2011. - № 6. - С. 47 - 49.
76. Николаева Е. Н. Экспрессия пародонтопатогенных бактерий 1-го и 2-го порядков у пациентов с периимплантитами/ Е. Н. Николаева,

- В. И. Чувилкин, А. М. Панин //Dental Forum. — 2011, № 4 (40). — С. 10—12.
77. Новиков С. А. Оптимизация антимикробной профилактики при операции дентальной имплантации в различных клинических ситуациях: Автореф. дис.канд.мед.наук: 14.00.21 / Новиков Сергей Анатольевич. Москва, 2009. – 25с.
78. Основы дентальной имплантологии: учебное пособие / А.С. Иванов. – 2011. – 63с.
79. Очиров Е. А.Профилактика воспалительных осложнений дентальной имплантации с применением хлоргексидинсодержащих препаратов: Дис. канд. мед. наук: 14.00.21/ Очиров Евгений Александрович. Москва, 2005.- 103с.
80. Панин А.М., Иванов С.Ю. Использование препарата коллапан при лечении поздних осложнений дентальной имплантации/ А. М. Панин, С. Ю. Иванов// Институт стоматологии. - 2002. -№1.-с. 21-23.
81. Панин М. Г. Показатели ПОЛ у больных с врожденными челюстно-лицевыми аномалиями до и после реконструктивной костно-пластической операции: Материалы научной конференции/ М. Г. Панин, Т. П. Шинкова, Р. Д. Золотая // Тбилиси, 1990. С. 182-192.
82. Параскевич В. Л. Дентальная имплантология. Основы теории и практики/ В. Л. Параскевич// М. : Медицинское информационное агентство, 2006.- 400с.
83. Пашина Г. А. О необходимости определения степени факторов риска при экспертизе дефектов стоматологической и имплантологической помощи/ Г. А. Пашина, Э. А. Базилян, Т. Г. Попова // Судебно-медицинская экспертиза дефектов оказания медицинской помощи в стоматологии: Сборник научных трудов. - М.: 2008. - С. 80-83.

84. Пашинян Г. А. Современные исследования результатов стоматологической имплантологической помощи путем комплексного анализа врачебных ошибок/ Г. А. Пашинян, Э. А. Базикян, А. В. Камалян //Cathedra.-2006.-№4.-с.76-80.
85. Перова М. Д. Осложнения дентальной имплантации, их лечение и профилактика/ М. Д. Перова// Новое в стоматологии. - 2002. - №5. - с. 75-84.
86. Перова М. Д. Приоритеты и перспективы дентальной имплантологии (обзор литературы)/ М. Д. Перова // Новое в стоматологии. - 2001. -№3.-с. 4-15.
87. Перова М. Д. Способ лечения периимплантита/ М. Д. Перова// "Имплантология и стоматология". - 2001. - №3. - с. 33-37.
88. Петрович Ю. А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита смешанной слюны и крови при хроническом генерализованном пародонтите/ Ю. А. Петрович, М. Н. Пузин, Т. В. Сухова //Российский стоматологический журнал. — 2000.-№3.-С. 11-13.
89. Поворознюк В. В. Костная система и заболевания пародонта / В. В. Поворознюк, И. П. Мазур.// Киев, 2003. – 446 с..
90. Подгорный Р.В. Влияние протетического лечения с использованием дентальных имплантатов на качество жизни больных с дефектами зубных рядов: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.14/ Подгорный Роман Васильевич. Пермь, 2010. – 23 с.
91. Походенько-Чудакова И. О., Карсюк Ю. В. Лазеропунктура в профилактике периимплантита / И. О. Походенько-Чудакова, Ю. В. Карсюк// Вісник проблем біології і медицини. – 2014.- т.2.- №2.- 94- 97с.
92. Походенько-Чудакова И. О., Карсюк Ю. В. Обоснование исследования по разработке системы прогнозирования исходов дентальной имплантации. Аналитический обзор литературы/ И.О.

- Походенько-Чудакова, Ю.В. Карсюк// Вестник ВГМУ. -2014.- том 13, №1, с. 6-12.
93. Пропедевтическая стоматология: учебник для студентов, обучающихся по специальности 060201.65 «Стоматология»/ [Базикян Э. А. и др.]; под ред. Э. А. Базикяна, О. О. Янушевича. – 2-ое изд., доп. и перераб.- М.: ГЭОТАР- Медиа, 2012.- 640 с.: ил.
94. Рашиди Ф. Клинико- метаболические критерии дентального периимплантита/ Ф. Рашиди // Прикладные информационные аспекты медицины. 2009.- т.12.- №1. –с. 107-112.
95. Рашиди Ф. Р. Лечение периимплантитов с использованием низкоинтенсивного лазерного света: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.21/Рашиди Фуад. Р. Воронеж, 2009. –21 с.
96. Ренуар Ф., Рангерт Б. Факторы риска в стоматологической имплантологии/ Ф. Ренуар, Б. Рангерт.// Киев: Азбука, 2004.- 169с.
97. Робустова Т. Г. Имплантация зубов (хирургические аспекты)/Т. Г. Робустова// М.: Медицина, 2003. – 560 с.: ил.
98. Робустова Т. Г. Одонтогенные стоматологические заболевания/ Т. Г. Робустова// М.: Медицина, 2006. — 661 с.
- 99.Рогацкин Д. В. Конусно- лучевая компьютерная томография. Основы визуализации/ Д. В. Рогацкин // Львов: «ГалДент», 2010.- 146с.
100. Ртищев С. Н. Применение фотофореза холисалы для профилактики послеоперационных осложнений после дентальной имплантации: Дис. канд. мед. наук: 14.00.51 / Ртищев Сергей Николаевич. Москва, 2009. – 116 с.
101. Рыжова И. П., Денисова В. Ю. Опыт лечения больных с частичным отсутствием зубов съемными конструкциями зубных протезов из термопластических полимеров/ И. П. Рыжова, В. Ю. Денисова// Современная ортопедическая стоматология.- 2009.- №11.- с. 30-32.

102. Седов Ю. Г. Алгоритм виртуального планирования дентальной имплантации/ Ю.Г. Седов// X-RAY ART.- 2013.- №3(02). – с.19-23.
103. Семенников В. И. Лечение и профилактика воспалительных осложнений при дентальной имплантации/ В. И. Семенников, Ю. В. Тейтельбаум, А. В. Пантелеев// Бюллетень Восточно- Сибирского научного центра СО РАМН.-2011.- №4.- с.98.
104. Сирак С. В. Организация диспансеризации пациентов после дентальной имплантации и профилактика периимплантита в раннем дофункциональном периоде / С. В. Сирак, Р. А. Аванесян, И. А. Копылова // Фундаментальные исследования. – 2013. - №9-3. – с.481-485.
105. Сирак С. В. Непосредственная дентальная имплантация у пациентов с включенными дефектами зубных рядов/ С. В. Сирак //Медицинский вестник Северного Кавказа.– 2011.– Т. 21.– № 1.– С. 51-54.
106. Соловьева А. М. Индивидуальная гигиена полости рта у пациентов с имплантатами/ А. М. Соловьева// Новое в стоматологии. – 2013.- №7.- с. 102-104.
107. Соловьева А. М. Периимплантит: этапы достижения консенсуса в диагностике и лечении / А. М. Соловьева// Клиническая стоматология. -2011.- №1.- с.50-52.
108. Стоматологическая имплантология: учебное пособие. / С.Ю. Иванов, А.Ф. Бизяев, М.В. Ломакин// – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2000. – 96 с., ил.
109. Суднев И. Ю. Зубная имплантация/ И. Ю. Суднев, И. В. Михайлов, Е. В. Гольдштейн// Новый уровень протезирования.- СПб.: ООО «МЕДИ издательство», 2007. – 64с.
110. Сухов В. Д. Повышение эффективности профилактики ранних послеоперационных осложнений при дентальной имлантации:

- Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.14/Сухов Вячеслав Дмитриевич. Москва, 2013. - 23с.
111. Тимофеев А. А. Гигиена полости рта после проведения хирургического этапа дентальной имплантации / А. А. Тимофеев, В. И. Беда, М. А. Ярифа // Современная стоматология. - 2009. - № 2 (46). – С. 106 - 114.
112. Тимофеев А. А. Хирургические методы дентальной имплантации/ А. А. Тимофеев// Киев: ООО «Червона Рута-Туре», 2007.- 128 с.
113. Ткаченко В. М. Экспериментальное обоснование применения бактерицидного остеинтегративного геля на основе гиалуроновой кислоты и гидроксиапатита для повышения эффективности дентальной имплантации: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.21/ Ткаченко Вадим Михайлович. Москва, 2008. – 21 с.
114. Тлустенко В.П. Доклиническая диагностика дентального периимплантита / В. П. Тлустенко , Ф. Н. Гильмиярова , Е. С. Головина // Российский стоматологический журнал. – 2011. - № 2. – С. 28-29.
115. Тлустенко В. П. Оценка состояния периимплантитных тканей после протезирования на дентальных имплантатах путем спектрограмм/ В. П. Тлустенко, Е. С. Головина, Ф. Н. Гильмиярова// Российский вестник дентальной имлантологии.- 2010.-№2 (22)- .С.102-106.
116. Тлустенко Е. С. Клинико-метаболические критерии дентального периимплантита: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.21/ Тлустенко Елена Станиславовна. Самара, 2004. – 22 с.
117. Тоноян З. Ю. Оценка эффективности физико-химических методов в комплексном восстановительном лечении осложнений при дентальной имплантации: Дис. канд. мед. наук: 14.00.51 / Тоноян Завен Юрьевич. Москва, 2009. –124 с.

118. Тоноян З.Ю. Использование физико-химических методов с целью профилактики воспалительных осложнений при дентальной имплантации/ З. Ю. Тоноян// Медико-социальная экспертиза и реабилитация, 2008, № 3, С. 56-61.
119. Тюлан Ж. Ф., Патарая Г. Аутокостная пластика в имплантологии / Ж. Ф. Тюлан, Г. Патарая// Клиническая стоматология.-2001.-№3-4.- С.46-49.
120. Ушаков А. И. Планирование дентальной имплантации при дефиците костной ткани и профилактика операционных рисков / А. И. Ушаков, Н. С. Серова, А. В. Даян // Стоматология.- 2012.- № 1. - с. 48-53.
121. Ушаков Р. В., Царев В. Н. Микрофлора полости рта и ее значение в развитии стоматологических заболеваний/ Р. В. Ушаков, В. Н. Царев// Стоматология для всех. 1998, № 3, с.22-26.
122. Ушаков Р. В., Царев В. Н. Профилактика послеоперационных воспалительных осложнений при проведении внутрикостной дентальной имплантации с применением хлоргексидинсодержащих препаратов/ Р. В. Ушаков, В. Н. Царев //Новое в стоматологии. - 2003. - №6. - с. 96-98.
123. Фирер Г. А. Применение ультразвука в восстановительном лечении больных периимплантитами: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.51 / Фирер Григорий Александрович. Москва, 2003. – 24 с.
124. Фритцмайер К. У. Успешная профилактика периимплантита/ К.У. Фритцмайер// ДентАрт: Журнал о науке и искусстве в стоматологии. – 2014. - № 1. – с. 74- 78.
125. Хабкек Д. Руководство по дентальной импантологии/ Д. Хабкек, Р. Уотсон, А. Сизн// М: Медпресс-инфо.-2010.-224с.

126. Хараева З. Ф. Свободно-радикальные процессы в живых системах в норме и при инфекционных заболеваниях стафилококковой этиологии/ З. Ф. Хараева// Нальчик.-2012.-165с.
127. Хараева З. Ф., Мустафаев М. Ш. Регуляторные свойства иммуоцитокинов. Топическая цитокинотерапия при гнойно-воспалительных и травматических заболеваниях челюстно-лицевой области/ З. Ф. Хараева, М. Ш. Мустафаев// Нальчик: КБГУ, 2015. - 156 с.
128. Хитаришвили М. В. Совершенствование диагностики возбудителей периимплантитов с использованием молекулярно-генетических методов исследования: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.14, 03.02.03/ Хитаришвили Мария Васильевна. Москва, 2012. – 25с.
129. Хитаришвили М. В. Исследование распространенности инфекционных агентов у пациентов с периимплантитами/ М. В. Хитаришвили, Е. Н. Николаева, В. Н. Царев // Стоматология для всех. – 2012. - №2. – С. 16-19.
130. Царева Т. В. Лечебно-диагностическая тактика при дентальной имплантации у пациентов – носителей вирусов семейства Herpesviridae: Автореф.канд.мед.наук: 14.01.14/ Царева Татьяна Викторовна. Москва, 2012. -24с.
131. Царёва Т. В. Персистирующая герпес-вирусная инфекция как фактор риска развития периимплантита/ Царева Т. В. //Стоматология - 2011. - № 12.- С.30-31.
132. Чертов С. А., Стойков С. В. Обзор свойств материалов, используемых в производстве дентальных имплантатов/ С. А.Чертов, С. В. Стойков// Український стоматологічний альманах. - 2013. - №4. – с. 101-104.
133. Чувилкин В. И. Разработка методов диагностики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой

- области: Автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.01.14, 03.02.03/ Чувилкин Владимир Иванович. Москва, 2011. –40 с.
134. Чувилкин В. И. Оценка эффективности применения фторхинолонов для профилактики воспалительных осложнений дентальной имплантации и синус-лифтинга/ В. И. Чувилкин, В. Н. Царев, А. М. Панин //Российская стоматология. — 2010. — Т. 3, № 3. — С. 17—23.
135. Шварц Ф., Бекер Ю. Периимплантит: этиология, диагностика и лечение/ Ф. Шварц, Ю. Бекер// М: ГалДент.-2014. -300с.
136. Штанский Д. В. Экспериментальная модель для исследования биологически детерминированных взаимодействий в области контакта имплантат - костная ткань/ Д. В. Штанский, И. И. Селезнева, И. И. Бабиченко // Вестник РУДН. Серия «медицина».- 2012.- № 3.- С. 16-22.
137. Шувалова Л. Я. Дарсонвализация в ранней терапии больных после дентальной имплантации: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.51 / Шувалова Любовь Яковлевна. Москва, 2003. – 24 с.
138. Эрнандес Альфаро Ф. Костная пластика в стоматологической имплантологии. Описание методик и их клинического применения/ Ф. Эрнандес Альфаро// М.: Азбука, 2006. – 235с.
139. Яременко А. И., Виноградов С.Ю. Фармакологическая поддержка больных при имплантологическом лечении/ А.И. Яременко, С.Ю. Виноградов// Стоматологический вестникЪ.- 2006.- №4. 12-13 с.
140. Яров Ю.Ю. Поддерживающее лечение после дентальной имплантации /Ю.Ю. Яров, Ю.И.Силенко, В. М. Дворник // Український стоматологічний альманах. -2014. - №5-6.- 71-74 с.
141. Adawi A. Disruption of the CD40-CD40l system prevents an oxygen-induced distress syndrome/ A. Adawi, Y. Zhang, R. Baggs //Am.J.Pathol.-2008.-152.-p.651-657.

142. Armas J. Treatment of Peri-Implant Diseases: a Review of the Literature and Protocol Proposal/ J. Armas, Sh. Culshaw, L. Savarrio// Dental Update. – 2013-40. 472-480.
143. Ashkenazi M. Neutrophil modulation by *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. II. Phagocytosis and development of respiratory burst/ M. Ashkenazi, R. R. White, D. K. Dennison //J. Periodontal Res.-1992.-V.27(5).-p.457–465.
144. Aurer A. Nitric oxide synthesis is decreased in periodontitis / A. Aurer, J. Aleksic, M. Ivic-Kardum // J. Clin. Periodontol. 2001. - Vol. 28, N 6. - P. 565-568.
145. Bainbridge B. Role of *Porphyromonas gingivalis* phosphoserine phosphatase enzyme SerB in inflammation, immune response, and induction of alveolar bone resorption in rats/ B. Bainbridge, R. K. Verma, C. Eastman //Infect. Immun.-2010.-V.78(11).-p.4560–4569.
146. Bank U. Inactivation of interleukin-6 by neutrophil proteases at sites of inflammation. Protective effects of soluble IL-6 receptor chains/ U. Bank, B. Kupper, S. Ansorge //Adv Exp Med Biol.-2000-V.477.-p.431–437.
147. Bender J. S. Novel rinse assay for the quantification of oral neutrophils and the monitoring of chronic periodontal disease/ J. S. Bender, H. Thang, M. Glogauer //J. Periodontal Res.-2006.-V.41(3).-p.214–220.
148. Borregaard N. Neutrophil granules: a library of innate immunity proteins/ N. Borregaard, O. E. Sorensen, K. Theilgaard-Monch //Trends Immunol.-2007.-28(8).-p.340–345.
149. Branemark P. I. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period/ P. I. Branemark, B. Hansson B. Adele // Scand J Plast Reconstr Surg Suppl. -1977. - 16:1-p.132.

150. Burgers R. Adhesion of *Candida albicans* to various dental implant surfaces and the influence of salivary pellicle proteins/ R. Burgers, S. Hahnel, T. E. Reichert// *Acta Biomater.* - 2010. - 6(6):2307-13
151. Carnelio S. Definite, probable or dubious: antioxidants trilogy in clinical dentistry/ S. Carnelio , S. A. Khan , G. Rodrigues // *Br Dent Journal.* – 2008. - 204(1): p.2932.
152. Cowburn A. S. Advances in neutrophil biology: clinical implications/ A. S. Cowburn, A. M. Condliffe, N. Farahi // *Chest.*-2008.-V.134(3).-p.606–612.
153. Deas D. E. Systemic disease and periodontitis: manifestations of neutrophil dysfunction/ D. E. Deas, S. A. Mackey, H. T. McDonnell // *Periodontol.*- 2003.-V.32p.82–104.
154. Dias I. H. Activation of the neutrophil respiratory burst by plasma from periodontitis patients is mediated by pro-inflammatory cytokines/ I. H. Dias, J. B. Matthews, I. L. Chapple // *J Clin Periodontol.*-2010.-V.7(9).-p.1145-1150.
155. Dommisch H. SELDI-TOF-MS of gingival crevicular fluid--a methodological approach/ H. Dommisch, S. Vorderwulbecke, J. Eberhard // *Arch Oral Biol.*-2009.-V.54(9).-p.803–809.
156. Emingil G. Gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-25 and -26 levels in periodontal disease/ G. Emingil, H. Kuula, T. Sorsa // *J Periodontol.*-2006.-V.77(4).-p.664–71.
157. Fredriksson M. IL-8 and TNF-alpha from peripheral neutrophils and acute-phase proteins in periodontitis/ M. Fredriksson, K. Bergstrom, B. Asman// *Journal of Clinical Periodontology.*-2002V.29(2).-p.123–128.
158. Garg A. Peri-implant disease: the basics/ A. Garg // *Dent. Implantol.* Update 2010 Vol. 21, № 11. — P. 81—83.
159. Ghosh A. *Porphyromonas gingivalis*, gamma interferon, and a proapoptotic fibronectin matrix form a synergistic trio that induces c-Jun N-terminal kinase 1-mediated nitric oxide generation and cell death/ A.

- Ghosh, J. Y. Park, C. Fenno // *Infect Immun.*-2008.-V.76(12).-p.5514–5523.
160. Giannopoulou C. The NADPH oxidase NOX2 plays a role in periodontal pathologies/ C. Giannopoulou, K. H. Krause, F. Muller // *Semin Immunopathol.*-2008.-V.30(3).-p.273–278.
161. Greenstein G. Dental implants in the periodontal patient/ G. Greenstein, J. Cavallaro Jr., D. Tarnow // *Dent. Clin. North Am.* — 2010. — Vol. 54, № 1. — P. 113—128.
162. Gruber R. Platelets stimulate proliferation of bone cells: involvement of platelet- derived growth factor, microparticles and membranes/ R. Gruber , F. Varga, M. B. Fischer // *Clin Oral Implants Res.* -2002. – 13(5): 529-35.
163. Gustafsson A. Hyper-reactive mononuclear cells and neutrophils in chronic periodontitis/ A. Gustafsson, H. Ito, B. Asman // *J. Clin Periodontol.*-2006.-V.33(2).-p.126–129.
164. Górska R. I. Relationship between clinical parameters and cytokine profiles in inflamed gingival tissue and serum samples from patients with chronic periodontitis/ R. I. Górska, H. Gregorek, J. Kowalski // *Journal of Clinical Periodontology.* – 2003. – 30 (12): 1046-52.
165. Hanioka T. Relationship between periodontal disease status and combination of biochemical assays of gingival crevicular fluid // T. Hanioka, R. Matsuse, Y. Shigemoto, // *J Periodontal Res.*-2005.-V.40(4).-p.331–338.
166. Hayashi F. Toll-like receptors stimulate human neutrophil function/ F. Hayashi, T. K. Means, A. D. Luster // *Blood.*-2003.-V.102(7).-p.2660–2669.
167. Heissig B. Role of neutrophil-derived matrix metalloproteinase-9 in tissue regeneration/ B. Heissig, C. Nishida, Y. Tashiro // *Histol Histopathol.*-V.2010.-V.25(6).-p.765–770.

168. Heitz-Mayfield Lisa J.A., Mombelli A. The Therapy of Peri-Implantitis: a systematic review/ Lisa J.A. Heitz-Mayfield, A. Mombelli// International Journal of Oral and Maxillofacial Implants. – 2014. 29 Suppl:325-45.
169. Hosseini M.M. On the relationship between osteoconduction and surface texture during peri-implant osteogenesis. Ph. D. dissertation, University of Toronto, 2001. 238 p.
170. Jewett A. Induction of apoptotic cell death in peripheral blood mononuclear and polymorphonuclear cells by an oral bacterium *Fusobacterium nucleatum*/ A. Jewett, W. R. Hume, H. Le //Infect Immun.-2000.-V.68(4).-p.1893–1898.
171. Ji S. Susceptibility of various oral bacteria to antimicrobial peptides and to phagocytosis by neutrophils/ S. Ji, J. Hyun, E. Park //J. Periodontal. Res.-2007.-V.42(5).-p.410–419.
172. Johansson A. Polymorphonuclear leukocyte degranulation induced by leukotoxin from *Actinobacillus actinomycetemcomitans*/ A. Johansson, R. Claesson, L. Hanstrom //J Periodontal Res.-2000.-V.35(2).-p.85–92.
173. Johnstone A. M. A hyperactive neutrophil phenotype in patients with refractory periodontitis/ A. M. Johnstone, A. Koh, M. B. Goldberg //J Periodontol.-2007.-V.78(9).-p.1788–1794.
174. Kachlany S. C. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* leukotoxin: from threat to therapy/ S. C. Kachlany //J. Dent. Res.-2010.-V.89(6).-p.561–570.
175. Kaner D. Gingival crevicular fluid levels of calprotectin and myeloperoxidase during therapy for generalized aggressive periodontitis/ D. Kaner, J. P. Bernimoulin, B. M. Kleber //J. Periodontal Res.-2006Ю-V.41(2).-p.132–139.
176. Kebschull M., Papapanou P.N. Periodontal microbial complexes associated with specific cell and tissue responses/ M. Kebschull, P.N.

- Papapanou // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2011. – 38 (s 11).- p.17-27.
177. Kinane D. F. Host- response: understanding the cellular and molecular mechanisms of host-microbial interactions – consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology/ D. F. Kinane, P. M. Preshaw, B. G. Loos// *Journal of Clinical Periodontology*. – 2011. – 38 (s 11:44-8).
178. Kobayashi S. D. Global changes in gene expression by human polymorphonuclear leukocytes during receptor-mediated phagocytosis: cell fate is regulated at the level of gene expression/ S. D. Kobayashi, J. M. Voyich, C. L. Buhl // *Proc Natl Acad Sci USA*.-2002.-V.99(10).- p.6901–6906.
179. Kooten C., Banchereau J. CD40-CD40ligand/ C. Kooten, J. Banchereau// *J. Leikocyte Biology*.-2000.-p.2-13
180. Kubota T. Expression of mRNA for matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in periodontitis-affected human gingival tissue/ T. Kubota, T. Nomura, T. Takahashi // *Arch Oral Biol*.1996-V.41(3).-p.253–62.
181. 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 (Suppl. 8): 282–285.
182. Liu R. K. Polymorphonuclear neutrophils and their mediators in gingival tissues from generalized aggressive periodontitis/ R. K. Liu, C. F. Cao, H. X. Meng // *J. Periodontol*.-2001.-V.72(11).-p.1545–1553.
183. Lorencini M. Changes in MMPs and inflammatory cells in experimental gingivitis./ M. Lorencini, J. A. Silva, C. L. de la Hoz // *Histol Histopathol*. 2009. -24(2): 157-66.
184. Mackey M. The role of CD40/CD154ligand interactions in the priming, differentiation and effector function of helper and cytotoxic T

- cells/ M. Mackey, R. Barth, R. Noelle // *J. Leukocyte Biology*.-1998.-p.418-428.
185. Maney P., Walters J. D. Formylpeptide receptor single nucleotide polymorphism 348T>C and its relationship to polymorphonuclear leukocyte chemotaxis in aggressive periodontitis/ P. Maney, J. D. Walters// *J Periodontol*.-2009.-V.80(9).-p.1498–505.
186. Masada M. P. Measurement of Interleukin-1 Alpha and -1 Beta in Gingival Crevicular Fluid: Implications for the Pathogenesis of Periodontal Disease/ M. P. Masada, R. Persson, J. S. Kenney // *J Periodontal Res.* – 1990. – 25(3): 156-163.
187. Matthews J. B. Hyperactivity and reactivity of peripheral blood neutrophils in chronic periodontitis / J. B. Matthews, H. J. Wright, A. Roberts // *Clin Exp Immunol*.-2007.-V.147(2).-p.255–264.
188. Matthews J. B. Neutrophil hyper-responsiveness in periodontitis/ J. B. Matthews, H. J. Wright, A. Roberts // *J Dent Res*.-2007.-V.86(8).-p.718–22.
189. Meng H. Determinants of host susceptibility in aggressive periodontitis/ H. Meng, L. Xu, Q. Li // *Periodontol*.- 2007.-V.43.-p.133–59.
190. Mombelli A., Décaillet F. The characteristics of biofilms in peri-implant disease/ A. Mombelli, F. Décaillet// *J Clin Periodontol* 2011; 38 (Suppl. 11): pp. 203–213.
191. Nibali L. NADPH oxidase (CYBA) and Fc gamma R polymorphisms as risk factors for aggressive periodontitis: a case-control association study/ L. Nibali, M. Parkar, P. Brett // *J Clin Periodontol*.-2006.-V.33(8).-p.529–39.
192. Nicu E. A. Hyper-reactive PMNs in Fc gamma RIIa 131 H/H genotype periodontitis patients/ E. A. Nicu, U. Van der Velden, V. Everts // *J. Clin. Periodontol*.-2007.V.34(11)-p938–45.

193. Puklo M. Analysis of neutrophil-derived antimicrobial peptides in gingival crevicular fluid suggests importance of cathelicidin LL-37 in the innate immune response against periodontogenic bacteria/ M. Puklo, A. Guentsch, P. S. Hiemstra, //Oral Microbiol Immunol.-2008.-V.23(4).-p.328–35.
194. Pye A. D. A review of dental implants and infection/ A. D. Pye, D. E. Lockhart, M.P. Dawson// J Hosp Infect. -2009. -72(2): 104-10.
195. Quinn M. T. The expanding role of NADPH oxidases in health and disease: no longer just agents of death and destruction/ M. T. Quinn, M. C. Ammons, F. R. Deleo// Clin Sci (Lond).-2006.-V.111(1).-p.1–20.
196. Renvent S., Claffey N. Non-Surgical Treatment of Peri-Implant Mucositis and Peri-Implantitis: a Literature Review/ S. Renvent, N. Claffey // Journal of Clinical Periodontology. – 2008. – 35 (s8): 305-315.
197. Restaino C. G. Stimulatory response of neutrophils from periodontitis patients with periodontal pathogens/ C. G. Restaino, A. Chaparro, M. A. Valenzuela //Oral Dis.-2007.-V.13(5).-p.474–81.
198. Ritty Jeba E. Natural Antioxidants in Dentistry – Review Article/ E.Ritty Jeba, T. Saravanan, B. Balasubramanian// International Journal of Dental Sciences and Research. – 2015. - Vol. 3 No. 1, p. 20-23.
199. Ryder M. I. Comparison of neutrophil functions in aggressive and chronic periodontitis//Periodontol.-2010.-V.53.-p.124–37.
200. Schenkein H. A. Host responses in maintaining periodontal health and determining periodontal disease//Periodontol.- 2006.-V.40.-p.77–93.
201. Schwarz. F. Influence of different air-abrasive powders on cell viability at biologically contaminated titanium dental implants surfaces/ F. Schwarz, D. Ferrari, K. Popovski et al.//Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials, 2009. -vol. 88. -№1.-pp. 83–91, 2009.

202. Shapira L. Priming effect of Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide on superoxide production by neutrophils from healthy and rapidly progressive periodontitis subjects / L. Shapira, B. Gordon, M. Warbington // J Periodontol.-1994.-V.65(2).-p.129–33.
203. Shibli J. A. Composition of supra- and subgingival biofilm of subjects with healthy and diseased implants/ J. A. Shibli, L. Melo, D. S. Ferrari// Clin. Oral Implants Res. — 2008. — Vol. 19, № 10. — P. 975—982.
204. Shin J. Ability of oral bacteria to induce tissue-destructive molecules from human neutrophils/ J. Shin, S. Ji, Y. Choi // Oral Dis.-2008.-V.14(4).-p.327–334.
205. Shugars D. C. Salivary concentration of secretory leukocyte protease inhibitor, an antimicrobial protein, is decreased with advanced age/ D. C. Shugars, C. A. Watkins, H. J. Cowen// Gerontology.2001.-Vol.47,N.5.-P.246-253.
206. Smeets R. Definition, etiology, prevention and treatment of peri-implantitis – a review / R. Smeets, A. Henningsen, O. Jung// Head Face Med. – 2014.- 10: 34.
207. Steenberghe D. The clinical use of deproteinized bovine bone mineral on bone regeneration in conjunction with immediate implant installation/ D. Steenberghe, A. Callens, L. Geers// Clin. Oral Implants Res. 2000.-V.1, N,2.-P. 171-178.
208. Stockhausen R. The Perceived Prognosis of Endodontic Treatment and Implant Therapy among Dental Practitioners/ R. Stockhausen., R. Aseltine Jr., J. G. Matthews // Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics. – 2011. Vol. 111, №2. 42-47.
209. Strietzel F.P. Impact of platform switching on marginal peri-implant bone-level changes. A systematic review and meta-analysis/ F. P. Strietzel, K. Neumann, M. Hertel // Clin Oral Impl Res 2015; 26: 342-58.

210. Tang Z. Peri-implant mucosal inflammation and bone loss: clinical and radiographic evaluation of 108 dental implants after 1-year loading/ Z. Tang, Y. Sha, G. Lin //Chin J. Dent. Res. 2000.-V.3,N2.-P.15-20.
211. Tervahartiala T. The in vivo expression of the collagenolytic matrix metalloproteinases (MMP-2, -8, -13, and -14) and matrilysin (MMP-7) in adult and localized juvenile periodontitis/ T. Tervahartiala, E. Pirila, A. Ceponis //J Dent Res.-2000.-V.79(12).-p.1969–1977.
212. Xu J. Quantitative measurement of the nitrate reductase activity in the human oral cavity/ J. Xu, X. Xu, W. Verstraete // Food Chem. Toxicol. 2001. - Vol. 39, N 4. -P. 393-400.
213. 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, Z. Yu, H. M. Lee //Acta Odontol Scand.-2008.-V.66(4).-p.219–24.
214. Yamazaki T. Surface protease of *Treponema denticola* hydrolyzes C3 and influences function of polymorphonuclear leukocytes/ T. Yamazaki, M. Miyamoto, S. Yamada// Microbes Infect.-2006.-V.8(7).-p.1758–1763.
215. Yoshie H. The role of genetic polymorphisms in periodontitis/ H. Yoshie, T. Kobayashi, H. Tai// Periodontol.-2007.-V.43.-p.102–132.
216. Zaric S. Impaired immune tolerance to *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide promotes neutrophil migration and decreased apoptosis/ S. Zaric, C. Shelburne, R. Darveau //Infect Immun.-2010.-V.78(10).-p.4151–4156.