

## АНАЛИЗ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ И ОСТЕОРЕЗОРБЦИИ В РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ ДЛЯ ОЦЕНКИ АДАПТАЦИИ К ДЕНТАЛЬНЫМ ИМПЛАНТАТАМ

**А. О. Зекий**

*Первый Московский медицинский университет,  
кафедра ортопедической стоматологии*

На основании сопоставления содержания маркеров воспаления и остеорезорбции в ротовой жидкости у 102 пациентов после дентальных имплантаций предложены дополнительные критерии группы риска по развитию периимплантитов вследствие прогрессирования воспаления мягких тканей полости рта.

*Ключевые слова:* дентальная имплантация, ротовая жидкость, цитокины, металлопротеиназы, периимплантит.

## SALIVARY MARKERS OF INFLAMMATION AND OSTEORESORPTION IN EVALUATING DENTAL IMPLANT ADAPTATION

**A. O. Zekiy**

*First Moscow State Medical University,  
Department of Orthopaedic Dentistry*

To improve the effectiveness of periimplantitis screening, salivary markers of inflammation and osteoresorptive markers obtained from 102 dental implant patients were compared. Additional stratification criteria by risk group were proposed. They included MIP-1 $\alpha$  and MMP-8/TIMP-2 measurements.

*Key words:* dental implantation, saliva, cytokines, metalloproteinase, periimplantitis.

Дентальная имплантация в настоящее время относится к наиболее динамично развивающимся областям клинической стоматологии, позволяющим существенно улучшать качество жизни пациентов как за счет восстановления основной функции зубочелюстной системы, так и за счет восстановления эстетики лица, а также коррекции ряда других сопряженных функций организма. Неудовлетворительные результаты дентальной имплантации (на настоящий момент порядка 5 % случаев) специалистами в основном объясняется недостаточной остеointеграцией имплантатов, для мониторинга и прогноза которой разработан адекватный набор диагностических методик [1, 7].

Прогресс в технологиях производства дентальных имплантатов, а также профилактика недостаточности первичной остеointеграции привели к тому, что среди причин неудач свыше 50 % приходится на вторичные изменения костной ткани вокруг имплантатов, которые преимущественно обусловлены прогрессированием воспаления мягких тканей. Природа этого воспаления включает реакцию на микротравмы, инфекционный и, реже, иммунный механизмы, и способствует вторичной ускоренной потере подлежащей костной ткани, а затем и имплантата [3, 5].

Исследование ротовой жидкости (РЖ) является хорошим неинвазивным инструментом для диагностики различных состояний в полости рта [2, 8]. Применительно к проблеме воспаления мягких тканей и прогноза периимплантитов неплохие результаты получены при исследовании ряда цитокинов: фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ), интерлейкинов (IL) 1 $\beta$  и 6, а также макрофагального белка воспаления (MIP) 1 [3, 10]. Другая группа потенциально информативных тестов включает

в себя определение биологически активных молекул, связанных с остеогенезом и остеорезорбцией: кислая и щелочная фосфатазы, матриксные металлопротеиназы (ММР) и их ингибиторы (TIMP), соответствующие факторы роста и гормоны [9, 10].

Таким образом, обоснование и внедрение современных диагностических критериев успешного приживления имплантата и воспалительного статуса мягких тканей полости рта на основе анализа РЖ является актуальным и может позволить врачу-стоматологу точнее контролировать процесс адаптации к дентальным имплантатам.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выявить возможности исследования маркеров воспаления в РЖ для оценки динамики адаптации мягких тканей ротовой полости к дентальным имплантатам.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 102 пациента (40 мужчин и 62 женщины) в возрасте от 21 до 74 лет с частичным отсутствием зубов на обеих челюстях, требующих ортопедического лечения с использованием дентальных имплантатов. На основании клинического обследования, включающего ортопантомографию, по показаниям — прицельную рентгенографию, определение индекса зубного налета по Lange, папиллярно-маргинального индекса по Massler и пародонтального индекса Russell в I клиническую группу включено 44 пациента с хроническими заболеваниями пародонта, но в стадии ремиссии, что не мешает проведению дентальной имплантации. Во II клиническую группу были включены 58 пациентов, у которых ткани пародонта

находились в удовлетворительном состоянии и без признаков острого воспаления. В клинические группы не включали лиц, имеющих соматические заболевания, существенно влияющие на регенерацию и состояние костной ткани, аутоиммунные и онкологические заболевания, а также беременных и кормящих женщин. Половозрастной состав двух клинических групп был достаточно однородным (табл. 1).

Пациентам были установлены винтовые титановые имплантаты: Touareg (ADIN Dental implant systems Ltd, Израиль) — 21 пациенту (41 имплантат); SPI (Alpha-Bio. Тес. Ltd, Израиль) — 81 пациенту (183 имплантата). Единственный имплантат был установлен 64 пациентам, от двух до пяти имплантатов — 38. Исследование РЖ проведено в сроки от 1 до 14 месяцев с момента установления абатментов (табл. 2).

В качестве группы сравнения были обследованы 32 человека (14 мужчин и 18 женщин возраста 28—55 лет), обратившиеся в плановом порядке к стоматологу, не имеющие на момент обследования заболеваний твердых тканей и пародонта, требующих санации, с удовлетворительным состоянием гигиены полости рта.

Сбор РЖ проводили в пробырки типа «Эппендорф» натошак, в состоянии покоя, строго с 8:00 до 9:00, учитывая циркадианные особенности биохимического состава и свойств РЖ [4]. Перед забором пациенты дважды прополаскивали рот водой и просушивали салфеткой.

Перед началом определения образцы РЖ, хранившиеся не более 2 недель при  $-38^{\circ}\text{C}$ , размораживали при комнатной температуре и центрифугировали при 2000 g в течение 2 мин. Для количественного выявления биологически активных молекул использовали методику твердофазного иммуоферментного анализа. Концентрации MMP-8 и TIMP-2 в РЖ определяли с помощью коммерческих сертифицированных наборов

производства Quantikine®, R&D Systems (США) с чувствительностью 0,060 нг/мл и 0,064 нг/мл соответственно. Для определения концентрации цитокинов использовали наборы Cloud-Clone Corp. (США). Набор High Sensitive ELISA Kit TNF $\alpha$  имел чувствительность 0,55 пг/мл, ELISA Kit IL-1b — 5,9 пг/мл, набор для определения MIP-1a — 5,7 пг/мл. Измерения проводили на автоматическом универсальном ридере для микропланшета Bio-Rad (iMark, Japan), в соответствии с инструкциями производителей.

Статистический анализ проводили с помощью программного пакета Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Поскольку гипотеза о нормальности распределения была отвергнута на основании критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка, для анализа были использованы непараметрические критерии. Распределение в выборках выражали в виде медианы и интервала между первым и третьим квартилем (Me [Q1 ÷ Q3]). При сравнении результатов на разных сроках наблюдения использовали критерий Фридмана для множественных групп ( $p < 0,01$ ), для анализа различий между клиническими группами — критерий Манна-Уитни ( $p < 0,01$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные о динамике отдельных показателей в РЖ пациентов клинических групп и группы сравнения приведены в табл. 3.

Концентрация MMP-8 в РЖ пациентов I клинической группы была на всех сроках наблюдения выше, чем у пациентов группы сравнения, в 2,1—2,4 раза. Это сопровождалось высоким уровнем TIMP-2 с некоторой тенденцией к снижению после 8 месяцев с момента начала нагрузки на имплантаты. Во II клинической группе повышенная концентрация MMP-8 в РЖ регистри-

Таблица 1

### Половозрастная характеристика клинических групп

Возраст, лет	I клиническая группа			II клиническая группа		
	муж.	жен.	всего	муж.	жен.	всего
20—29	2	3	5	2	3	5
30—39	3	5	8	5	6	11
40—49	5	7	12	6	10	16
50—59	4	7	11	5	11	16
60—69	3	4	7	4	5	9
70—79	1	—	1	—	1	1
ВСЕГО	18	26	44	22	36	58

Таблица 2

### Характеристика групп по длительности нагрузки на имплантаты

Длительность нагрузки на имплантаты, мес.	I клиническая группа			II клиническая группа		
	муж.	жен.	всего	муж.	жен.	всего
менее 3	7	9	16	8	13	21
3—8	8	13	21	10	17	27
более 8	3	4	7	4	6	10
ВСЕГО	18	26	44	22	36	58

**Маркеры воспаления в РЖ пациентов двух клинических групп в различные сроки после дентальной имплантации (Me [Q1 ÷ Q3])**

Показатель	Сроки, мес.	Группа сравнения	I клиническая группа	II клиническая группа
MMP-8, нг/мл	< 3	124 [42 ÷ 215]	295 [93 ÷ 586]	201 [93 ÷ 586]
	3—8		288 [119 ÷ 603]	178 [77 ÷ 334]
	> 8		261 [102 ÷ 514]	128 [49 ÷ 220]
TIMP-2, нг/мл	< 3	18,7 [6,4 ÷ 33,1]	39,3 [11,5 ÷ 63,8]	76,5 [20,4 ÷ 148]
	3—8		35,0 [9,5 ÷ 48,2]	69,0 [17,2 ÷ 129]
	> 8		27,4 [8,3 ÷ 37,5]	45,6 [11,8 ÷ 83]
TNF $\alpha$ , пг/мл	< 3	71 [25 ÷ 270]	175 [66 ÷ 385]	120 [47 ÷ 292]
	3—8		204 [59 ÷ 440]	156 [53 ÷ 319]
	> 8		194 [61 ÷ 413]	144 [50 ÷ 286]
IL-1 $\beta$ , пг/мл	< 3	188 [45 ÷ 316]	392 [170 ÷ 655]	315 [142 ÷ 480]
	3—8		482 [162 ÷ 628]	296 [125 ÷ 427]
	> 8		373 [156 ÷ 522]	338 [156 ÷ 507]
MIP-1 $\alpha$ , пг/мл	< 3	6,6 [0 ÷ 18,0]	45,1 [7,3 ÷ 116]	9,7 [2,5 ÷ 20,3]
	3—8		57,2 [18,0 ÷ 170]	7,2 [2,0 ÷ 15,9]
	> 8		53,0 [15,1 ÷ 133]	5,5 [0 ÷ 14,8]

ровалась только ранее 3 мес. с момента начала нагрузки на имплантаты, концентрация TIMP-2 на всех сроках исследования была 2,4—4,1 раза выше, чем значение показателя в группе сравнения.

Содержание TNF $\alpha$  в РЖ хотя и было по медиане выше, чем в группе сравнения, на любом сроке наблюдения в обеих клинических группах, значительный разброс значений не позволял получить достоверных сведений о динамике этого показателя. Концентрация IL-1 $\beta$  имела те же тенденции медиан и информативность, но варьировала в несколько меньшей степени.

Концентрация MIP-1 $\alpha$  у пациентов I клинической группы была в 6,8 — 8,7 раза выше, чем в группе сравнения, без тенденции к уменьшению по мере увеличения сроков наблюдения. Во II клинической группе концентрация MIP-1 $\alpha$  в РЖ была к 3 мес. наблюдения была повышена незначительно, а в дальнейшем не отличалась от величин в группе сравнения.

Данное исследование лишний раз показало, что попытки определения отдельных цитокинов в биологических жидкостях, если речь не идет непосредственно о секретах отдельных клеток, вовлеченных в процесс, ввиду разброса значений и быстрой инактивации в тканях, не имеет высокой диагностической значимости. По крайней мере, исследования в РЖ непригодны для различения проблем остеоинтеграции и стабильности дентальных имплантатов. Вероятно, более ценными могут быть исследования жидкости тканевых карманов непосредственно вокруг имплантатов, но эти исследования только начинаются [6, 9].

Учитывая разнонаправленные изменения в двух клинических группах, мы отдельно проанализировали динамику и информативность двух расчетных коэффициентов — соотношений MMP-8/TIMP-2 и IL-1 $\beta$ /MIP-1 $\alpha$ . Как видно, эти коэффициенты позволяют наблюдать достоверные отличия между пациентами I и II клинических групп (рис. 1, 2).

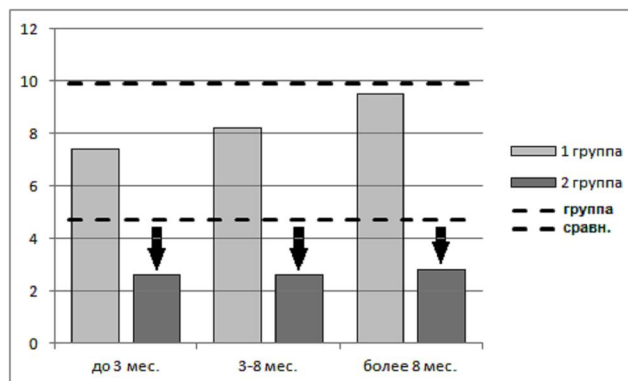


Рис. 1. Динамика соотношения MMP-8/TIMP-2 в первой и второй клинической группах. Здесь и далее: для группы сравнения показаны интервалы между первым и третьим квартилем. Стрелками показаны достоверные отличия ( $p < 0,01$ )

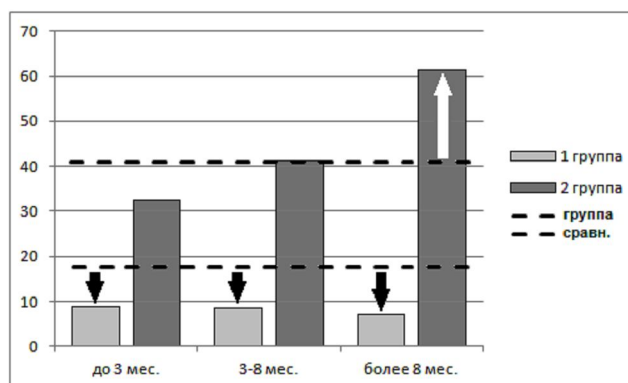


Рис. 2. Динамика соотношения IL-1 $\beta$ /MIP-1 $\alpha$  в первой и второй клинической группах

Смысл первого заключается в оценке соотношения сил резорбции кости к силам сопротивления ей. Чем больше значение коэффициента, тем потенциально

вероятное расшатывание и отторжение имплантата. Смысл коэффициента IL-1 $\beta$ /MIP-1 $\alpha$  — оценка соотношения неспецифических и специфических факторов воспаления вблизи кости. Чем меньше значение коэффициента, тем потенциально вероятнее развитие периимплантита.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов I клинической группы (при индивидуальной оценке — у 35 из 44, то есть у 80 %) имеются признаки воспаления мягких тканей полости рта, которые могут расцениваться как потенциально высокая вероятность развития периимплантита и отторжения дентальных имплантатов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование ряда маркеров воспаления и остеорезорбции в РЖ пациентов после дентальных имплантаций позволяет, в случае введения дополнительных коэффициентов-соотношений MMP-8/TIMP-2 и IL-1 $\beta$ /MIP-1 $\alpha$ , оценивать динамику адаптации мягких тканей ротовой полости и точнее выделять группу риска по развитию периимплантитов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Поройский С. В., Михальченко Д. В., Ярыгина Е. Н. и др. // Вестник ВолгГМУ. — 2015. — № 3 (55). — С. 6—9.

2. Постнова М. В., Мулик Ю. А., Новочадов В. В. и др. // Вестник ВолГУ. Серия 3: Экономика, экология. — 2011. — № (1). — С. 246—253.

3. Соловых Е. А., Караогланова Т. Б., Кушлинский Н. Е., Янушевич О. О. // Клиническая лабораторная диагностика. — 2013. — № 10. — С. 18—21.

4. Шемонаев В. И., Малолеткова А. А., Фролов Д. М. и др. // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. — 2012. — Т. 17 (4). — С. 243—249.

5. Bordin D., Cavalcanti I. M. G., Pimentel M. J., et al. // J. Biomechanics. — 2015. — Vol. 48 (6). — P. 997—1002.

6. Bhardwaj S. K., Prabhuji M. L. // J. Periodontal Implant Sci. — 2013. — Vol. 43 (5). — P. 233—242.

7. Chang H. Y., Park S. Y., Kim J. A., et al. // J. Periodontal Implant Sci. — 2015. — Vol. 45 (3). — P. 82—93.

8. Escoe R. // J. Am. Dent. Assoc. — 2008. — Vol. 139 (8). — P. 1028—1029.

9. Prati A. J., Casati M. Z., Ribeiro F. V., et al. // J. Dent. Res. — 2013. — Vol. 92 (12 Suppl.). — P. 161S—167S.

10. Syndergaard B., Al-Sabbagh M., Kryscio R. J., et al. // J. Periodontol. — 2014. — Vol. 85(8). — P. 295—303.

## Контактная информация

**Зекий Ангелина Олеговна** — к. м. н., доцент кафедры ортопедической стоматологии, Первый Московский медицинский университет, e-mail: [angelinaolegovna@gmail.com](mailto:angelinaolegovna@gmail.com)