УДК 616.314-089.843-06

А.В. Блинова, Р.А. Рюмшин, В.А. Румянцев

ПЕРИИМПЛАНТИТ – ОСНОВНОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Кафедра пародонтологии ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России

В обзоре приведены современные представления о причинах, патогенезе, лечении и профилактике периимплантита – наиболее частого осложнения дентальной имплантации.

Ключевые слова: *дентальная имплантация, периимплантит.*

PERIIMPLANTITIS – THE BASIC COMPLICATION OF THE DENTAL IMPLANTATION (LITERATURE REVIEW)

A.V. Blinova, R.A. Ryumshin, V.A. Rumyantsev

Tver State Medical University

The review presents modern concepts of the causes, pathogenesis, treatment and prevention of periimplantitis, the most frequent complication of dental implantation.

Key words: *dental implantation, periimplantitis.*

В последние годы дентальная имплантация стала популярной у стоматологов, подчас заменяя собой другие варианты лечения зубов и протезирования. Этому способствуют не только достижения современной имплантологии, но и, к сожалению, высокая стоимость такого лечения. Со временем, однако, оказывается, что эффективность имплантации не так высока, как хотелось бы. Как и любое медицинское вмешательство, процедура имплантации сопряжена с определенными рисками.

Периимплантит – воспаление окружающих имплантат мягких тканей с признаками деструкции кости, является одним из наиболее частых осложнений имплантации. Результаты исследований показывают, что после функциональной эксплуатации в течение 5–10 лет примерно у 10% имплантатов и 20% пациентов диагностируется периимплантит. В Германии и Швейцарии ежегодно устанавливают около одного миллиона имплантатов, т. е. в среднем диагноз периимплантит подтверждается в области 100 000 имплантатов. А это значит, что каждому стоматологу приходится, как минимум, раз в год сталкиваться с этим явлением.

По данным литературы, причинами периимплантита могут являться: гематомы над заглушкой внутрикостного элемента имплантата и их нагноение; несоблюдение принципов атравматичного препарирования костного ложа, неадекватное закрытие раны, травмирующее и вызывающее ишемию краев послеоперационной раны; окклюзионная травма; нерациональная конструкция зубного протеза; неудовлетворительная гигиена полости рта. На заживление операционной раны влияет состояние общего и местного иммунитета. Так, наличие у пациента сопутствующего системного заболевания может оказывать негативное влияние на процессы остеоинтеграции и функционирования имплантатов. L. Canullo с соавт. (2017) предприняли попытку выявить корреляцию между отдельными местными факторами риска и развитием периимплантита [1]. Было выяснено, что большинство имплантатов были потеряны вследствие биомеханических причин (несовпадение осевых нагрузок коронки и имплантата, нарушение окклюзионных соотношений). К возникновению нежелательных воспалительных осложнений имплантации может привести также неадекватная конфигурация абатмента [2]. Форма профиля прорезывания абатмента также имеет значение: выпуклый контур считается критичным с точки зрения послеоперационных рисков; вогнутый, в свою очередь, соответствует передовому физиологическому принципу «переключения платформ» и обеспечивает прирост максимального объема тканей.

На протяжении нескольких лет идут споры о наиболее функциональном, безопасном и потому предпочтительном, способе фиксации коронок на имплантате. Альтернативы две: цементное и винтовое соединение. Сторонники винтовой фиксации указывают на преимущества монолитной конструкции. В их числе отсутствие риска проникновения фиксирующего цемента и/или его мономера в мягкие ткани, рассасывания цемента, возможность протезирования при низких клинических коронках. Противники метода предполагают наличие зон напряжения, что приводит к резорбции кости. В случае же цементной фиксации, они «гасятся» в области уступа абатмента. Считается, что слой цемента амортизирует избыточную окклюзионную нагрузку и оптимизирует ее распределение на имплантат и кость. Исследование 2017 года показало, что, хотя бактериальная колонизация имела место в обеих группах пациентов, в случае цементной фиксации патогенный порог был превышен для одного вида, а в случае винтовой – для пяти таксономических рангов [3]. В свою очередь, среди стоматологических цементов рекомендованы материалы на основе оксида цинка и трифторида иттербия [4].

Не стоит исключать и местное химическое воздействие самого тела имплантата. Данные масс-спектроскопии показывают, что уровень свободного титана выше в подслизистом слое вокруг «воспаленной» ортопедической конструкции [5]. Изготавливаемый из титана имплантат может подвергаться коррозионным процессам или разрушаться в результате износа. Коррозия, по предположениям американских ученых, может происходить в том числе и из-за метаболической активности бактерий, производящих молочную, пропионовую и ряд других кислот в процессе расщепления простых углеводов [6]. Электрохимическая коррозия металла может быть обусловлена действием липополисахаридов слюны и низкими значениями ее водородного показателя [7]. В целом, освобождение металлических наночастиц железа и ионов титана, обнаруживаемое методами поляризационной микроскопии биоптатов кости и слизистой оболочки, оказывает цитотоксическое действие на лейкоциты и макрофаги [5, 8].

Могут ли гидроксиапатитная и трикальцийфосфатная керамика или передовой ортопедический материал – оксид циркония, стать достойной альтернативой титановым сплавам? На сегодняшний день приживаемость циркониевых имплантатов после года эксплуатации составляет 100%, уровень рецессии десны значительно уменьшен, а способность к адгезии биопленки находится на одном уровне или ниже по сравнению с естественными зубами [9]. В клинике хорошо показали себя покрытия из окиси цинка и нанокомпозитов, обладающие остеокондуктивными и антимикробными свойствами [10]. Кроме обновления материала имплантата предпринимаются попытки замены традиционных сплавов синтетическими полиэфир-кетонами для изготовления абатментов [11]. Возможно, будущее – за липосомными покрытиями [12] или благородными металлами?

Немецкими стоматологами на основании обследования группы из 43 человек и имеющихся у них 142 имплантатов были предоставлены данные, что периимплантит и мукозит значительно чаще поражают прошедших ортопедическое лечение курильщиков, чем некурящих людей [13]. Однако спектр факторов, которые потенциально могут влиять на развитие периимплантита, необъятно широк, и многие из них (в том числе пол, возраст, уровень гигиены полости рта) «затуманивают» конкретное исследование, снижая репрезентативность выборки. В лабораторных исследованиях не обнаружено и предполагаемой синергии между активностью интерлейкина-1 и токсическим действием табака [14]. Многие авторы упоминают, что даже в современной литературе недостаточно достоверных данных о табакокурении как о потенциальном факторе риска воспаления [15–17].

Большинство стоматологов сегодня уверены в том, что ключевым звеном в патогенезе периимплантита являются микроорганизмы. Биопленка, которая появляется на обнаженных витках имплантата в случае отсутствия адекватного десневого прикрепления, порождает большее видовое разнообразие прокариот [18]. Интересно, что обнаруженные виды микроорганизмов ассоциированы также с развитием апикального периодонтита [19]. Кроме того, в сочетании с определенными видами бактерий (*Streptococcus sanguinis, S. mutans*) в эксперименте увеличивается пропорция и площадь гифов *Candida albicans*, что свидетельствует об усилении ее вирулентных свойств [20]. В 2017 году S. Parthiban с соавт. (2017) была предпринята попытка обнаружить связь периимплантита с присутствием в полости рта вируса простого герпеса. И хоть явной корреляции выявлено не было, он может быть рассмотрен как неспецифический индикатор-ответ на бактериальное поражение и ослабление местного иммунитета [21].

Актуальной проблемой в плане воспалительных осложнений имплантации, помимо периимплантита, является такая нозологическая категория, как периимплантный мукозит (т.е. воспаление слизистой оболочки). Исследования D. Ziebolz с соавт. (2017) по дифференциальной диагностике периимплантита и мукозита показали, что в десневой жидкости в первом случае незначительно преобладают микроорганизмы вида *Treponema denticola*. Однако ни молекулярно-генетические методы (ПЦР), ни анализ ферментной системы aMMP-8, служащей маркером воспаления тканей пародонта, не являются надежными критериями для различия периимплантитов и мукозитов в конкретных клинических случаях [22]. Кроме того, G.P. Schincaglia с соавт. (2017) была проведена работа по определению специфических воспалительных маркеров и микробиомов мукозита и гингивита. При сходных параметрах воспалительных медиаторов периимплантационный мукозит положительно коррелирует с некоторыми микробными таксонами, не связанными с гингивитом [23]. Можно считать мукозит самостоятельным заболеванием. Но возможно ли, что он есть начальная стадия периимплантита, или, в свою очередь, периимплантит – результат реактивного течения мукозита? В таком случае возможна ранняя диагностика, позволяющая предотвратить углубление инфекции и резорбцию костной ткани вокруг имплантата. Мониторинг микробиома и раннее обнаружение бактерий, «сменивших» свою условную патогенность на вполне реальную – это одна из стратегий предотвращения и лечения имплантационной инфекции. Так, испанские ученые предлагают использовать в качестве индикаторных молекул антимикробные олигопептиды [24]. Примечательно, что эти «биосенсоры» в настоящее время рассматриваются как альтернатива классическим антибиотикам.

Ответ организма на инвазию – задача иммунной системы. Иммунологическая точка зрения не конкурирует с предполагаемыми биомеханическими, химическими и микробиологическими причинами периимплантита, а как бы стоит выше них. Ведь в любом случае будет возникать иммунная реакция, активация клеточных и гуморальных факторов имму-

нитета [25]. Бразильские иммунологи выявили связь между периимплантным воспалением и гипоксическими явлениями в слизистой оболочке, где обнаруживается повышенный уровень HIF1A (фактора, индуцируемого гипоксией). Гистологические и иммунохимические анализы показали, что в лейкоцитарном инфильтрате при этом преобладают нейтрофилы [26].

Основные клинические признаки, сопровождающие периимплантит, это – кровоточивость из десневой борозды вокруг имплантата при зондировании и значительное увеличение глубины пародонтального кармана по мере утраты поддерживающей кости. Однако в настоящее время известно, что разрушение костной ткани при периимплантите может протекать практически бессимптомно, а сам процесс является хроническим с разной степенью выраженности.

Для выявления заболевания окружающих имплантаты тканей применяются рентгенологические, микробиологические и клинические методы диагностики. При клиническом обследовании необходимо уделить особое внимание состоянию окружающих тканей. Необходимо проверить супраструктуру имплантата, его подвижность и состояние кератинизированной десны. Это позволит своевременно выявить отек, рецессию десны или гиперплазию, кровоточивость, экссудативное отделяемое из борозды, что будет указывать на различные степени выраженности процесса. При наличии патологии вокруг тканей имплантата назначают рентгенологическое исследование. Дезинтеграция характеризуется разрежением вокруг имплантата. Ее рентгенологическое подтверждение является показанием к удалению. Для точной диагностики необходимо рассматривать и клиническую, и рентгенологическую картину одновременно, но точное представление о форме дефекта можно получить только после отслаивания лоскута. Полезным дополнением к клинической и рентгенологической диагностике может быть микробиологическое или молекулярно-биологическое исследование.

В исследованиях 2008 года в качестве предполагаемого биомаркера воспалительного процесса, сопровождающегося потерей костной ткани вокруг имплантата, фигурировала миелопероксидаза – гемсодержащий энзим нейтрофилов [27]. Спектрофотометрические данные показали, что содержание фермента выше на воспаленных участках как десны, так и периимплантной борозды. Эти результаты подтверждаются и в статьях 2015–2016 годов [28–30]. Кроме того, в работе G.N. Güncü с соавт. (2008) фигурирует интересное наблюдение о более высоком уровне миелопероксидазы вокруг имплантатов, подвергнутых немедленной нагрузке [27].

Исследование двадцати двух имплантатов, принадлежавших пятнадцати пациентам обоих полов, выявило повышенный уровень лейкоцитарной эластазы вокруг конструкций с периимплантитом. Данные флюоресцентного определения ферментной активности при симптомах воспаления: 1,8 нг/мл в норме против 23,1 нг/мл [31].

В ранней диагностике периимплантита и мукозита могут быть полезны анализы ферментов-коллагеназ. По данным польских исследователей, методом мониторинга состояния мягких тканей вокруг имплантатов можно считать учет уровня ММП-8 в жидкости периимплантной борозды с помощью иммуноферментного анализа [32]. Кроме того, в десневой жидкости пациентов с периимплантитом увеличивается содержание ММП-9, участвующей в процессах костной остеокластической резорбции, и желатиназы-А [33].

Иммунные реакции – не самый тонкий и сложный комплекс процессов, с которым ученые стремятся связать этиологию периимплантита. Многие работы ознаменованы целью выявить ключевые гены, детерминирующие патологические пути развития периимплантита. Особенно здесь преуспели китайские коллеги. Wu Xiaolin с соавт. (2017) с помощью анализа последовательностей микро-РНК обнаружили ряд генов, которые могут играть важную роль в этиологии и патогенезе воспалительного процесса вокруг имплантата [34].

H. Zhang с соавт. (2017) предполагают, что гены HSP90AA1 – белка теплового шока, и ядерного фактора NFKB1 – ДНК-связывающей субъединицы белкового комплекса транскрипционного фактора NF-κB, могут быть потенциальными ключевыми нуклеотидными последовательностями, связанными с развитием периимплантита [35]. Сербскими учеными предложено изучение полиморфизма генов, кодирующих белковые последовательности кластеров дифференцировки (CD; фактора некроза опухоли альфа; интерлейкинов 6 и 10, а также антагониста рецептора интерлейкина-1 [36]. В эксперименте китайских ученых региональная экспрессия терапевтического гена PPARγ, нанесенного на поверхность дентального имплантата вместе с нанокомплексами «хитозан-золото», активировала процессы остеоинтеграции и увеличивала перспективный срок службы имплантата [37]. Однако не стоит думать, что инновационная стоматологическая мысль работает только на молекулярном уровне. В июле 2017 года P. Fletcher с соавт. (2017) опубликовали статью, в которой описываются гистологические характеристики процесса реоссеоинтеграции после перенесенного воспаления тканей, окружающих имплантат. В качестве «прививочных» материалов использовались селенит, донорская кость крупного рогатого скота и свиные коллагеновые волокна [38].

Если не начать лечение периимплантита на начальных стадиях, это может привести к потере имплантата и образованию костного дефекта. Существует несколько современных концепций лечения. Этиотропная терапия должна быть направлена на устранение патогенной микрофлоры, вызывающей и поддерживающей воспалительную реакцию вокруг имплантата [39]. Основные этапы лечения периимплантита сходны с лечением пародонтита: устранение инфекционного агента; корригирующее нехирургическое и хирургическое лечение; при

необходимости регенеративные вмешательства, регенеративные вмешательства; поддерживающая терапия. В отличие от пародонтальных дефектов, дефекты при периимплантите обычно имеют циркулярную форму. Механическую терапию дополняют местным нанесением антибиотиков, например, тетрациклиновых нитей, доксициклин-содержащего геля. По некоторым данным, такое комбинированное лечение способствует уменьшению глубины карманов и кровоточивости десны [40]. Некоторые авторы предлагают использовать эрбиевый лазер, который обладает бактерицидным эффектом [41] и позволяет безопасно удалить грануляции и санировать поверхность имплантата [41–42]. В последнее время для этой цели стали использовать пескоструйную обработку (Perio-Flow, «EMS») с помощью специальных тонких пластиковых насадок, которые можно легко ввести в инфицированный карман. Для такой обработки используется порошок на основе глицина, что безопасно и позволяет получить клинический результат, сопоставимый с механической санацией. Исследования *in vitro* демонстрируют, что пескоструйная обработка может изменять поверхностные характеристики титановых имплантатов. Сравнительная клиническая оценка лечения периимплантита с помощью эрбиевого лазера и пескоструйной обработки показала схожую эффективность обоих методов.

Хирургические вмешательства всегда проводят после нехирургической терапии. Основная цель таких манипуляций заключается в обеспечении адекватного доступа к дефекту для эффективного удаления отложений и деконтаминации инфицированной поверхности имплантата. В серии исследований проводилась оценка эффективности хирургического протокола, предполагающего отслаивание полнослойного лоскута, деконтаминацию поверхности имплантата с помощью кюрет, ирригацию дефекта стерильным физиологическим раствором [43–44]. Клинические параметры определяли через 3, 6 и 12 месяцев после операции. Полученные результаты позволяют считать этот протокол достаточно эффективным. Кроме того, улучшение, достигнутое через 3 месяца после лечения, сохранялось в течение 12 месяцев [45–46].

Метод лечения обычно выбирают после отслаивания лоскута и удаления грануляций. Для достижения оптимальной регенерации костной ткани нужно добиться стабилизации кровяного сгустка и костного материла в пространстве дефекта. При устранении циркулярных дефектов обычно отсутствует необходимость в применении мембраны. В литературе опубликовано несколько статей об использовании аутогенной костной стружки при лечении периимплантита. Ее обычно получают в ретромолярной области с помощью ронжиров и кюрет. В качестве альтернативы выделяют аутогенный костный блок в области подбородка и измельчают его в специальной мельнице [47–49]. Однако в последние годы вместо аутогенной костной ткани применяют костные материалы. Для устранения костных дефектов при периимплантите описано применение пористых титановых гранул [50] и ксеногенного гидроксиапатита [51–53]. При необходимости стабилизации костного материала применяют мембрану. Однако сравнительные исследования не подтверждают улучшения результатов регенеративных вмешательств при использовании мембран. Кроме того, сам факт их установки повышает риск послеоперационых осложнений, связанных с ее обнажением и инфицированием.

F. Bergman [54] предложил протокол лечения, который считается лучшим при устранении кратерообразного дефекта вокруг имплантата. Первый этап включает в себя первичную обработку десневых и костных карманов, проведение полной санации полости рта, применение антибиотиков. Второй этап: деэпителизация десневых карманов диодным лазером, мобилизация слизисто-надкостничного лоскута до уровня здоровой кости, удаление грануляционных тканей, очистка поверхности имплантата с использованием ультразвукового скалера, кюрет, титановых кисточек. Третий этап заключается в фотодинамической терапии лазером для деконтаминации кости и поверхности имплантата.

Таким образом, только комплексный подход к существующей проблеме позволяет в настоящее время найти ее перспективное решение. Понимание механических, химических, микробиологических причин периимплантита, а также анализ соответствующих иммунных, биохимических и молекулярно-генетических реакций дают ключи к своевременной профилактике и эффективной терапии этого заболевания.

Литература/References

1. *Canullo L.* Association between clinical and microbiologic cluster profiles and periimplantitis / L. Canullo et al. // Int. J. Oral Maxillofac. Implants. − 2017. − Vol. 32. − № 5. − P. 1054–1064.

2. *Katafuchi M.* Restoration contour is a risk indicator for periimplantitis: A cross-sectional radiographic analysis / M. Katafuchi et al. // J. Clin. Periodontol. − 2017. − № 6. − P. 186–193.

3. *Barão V.A.* A randomized clinical trial about presence of pathogenic microflora and risk of periimplantitis: comparison of two different types of implant-abutment connections / V.A. Barão et al. // J. Dent. Res. − 2011. − Vol. 90. − № 5. − P. 613–618.

4. *Cal E.* Radiopacity of luting cements as a potential factor in periimplantitis: an in vitro comparative study / E. Cal et al. // Int. J. Periodontics Restorative Dent. − 2017. − Vol. 37. − № 3. − P. e163–e169.

5. *Noronha Oliveira M.* Can degradation products released from dental implants affect periimplant tissues? / M. Noronha Oliveira et al. // J. Periodontal Res. − 2017. − Aug., № 2. − P. 124–130.

6. *Safioti L.M.* Increased levels of dissolved titanium are associated with periimplantitis – A cross-sectional study / L.M. Safioti et al. // J. Periodontol. − 2017. − Vol. 88. − № 5.– P. 436–442.

7. *Barão V.A.* The role of lipopolysaccharide on the electrochemical behavior of titanium / V.A. Barão et al. // J. Dent. Res. − 2011. − Vol. 90. − № 5. − P. 613–618.

8. *Fretwurst T.* Metal elements in tissue with dental periimplantitis: a pilot study / T. Fretwurst et al. // Clin. Oral Implants Res. − 2016. − Vol. 27. − № 9. − P. 1178–1186.

9. *Holländer J.* Zirconia dental implants: investigation of clinical parameters, patient satisfaction, and microbial contamination / J. Holländer et al. // Int. J. Oral Maxillofac. Implants. − 2016. − Vol. 31. − № 4. − P. 855–864.

10. *Abdulkareem E.H.* Anti-biofilm activity of zinc oxide and hydroxyapatite nanoparticles as dental implant coating materials / E.H. Abdulkareem et al. // J. Dent. − 2015. − Vol. 43. − № 12. − P. 1462–1469.

11. *Granero-Marín J.M.* Periimplant tissue behavior around non-titanium material: Experimental study in dogs / J.M. Granero-Marín et al. // Ann. Anat. − 2016. − Vol. 206. − P. 104–109.

12. *De Leo V.* Liposome-modified titanium surface: A strategy to locally deliver bioactive molecules / V. De Leo et al. // Colloids Surf. Biointerfaces. − 2017. − Vol. 1. − № 158. − P. 387–396.

13. *Gürlek Ö.* Smokers have a higher risk of inflammatory periimplant disease than non-smokers / Ö. Gürlek, P. Gümüş, N. Buduneli // Oral Dis. − 2017. − Vol. 11. − P. 78–85.

14. *García-Delaney C.* Clinical significance of interleukin-1 genotype in smoking patients as a predictor of periimplantitis: A case-control study / C. García-Delaney et al. // Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal. − 2015. − Vol. 1. − № 20 (6). − P. e737–e743.

15. *Balaji S.M.* What is the evidence-based relationship of periimplantitis and smoking: A different perspective / Indian J. Dent. Res. − 2016. − Vol. 27. − № 1. − P. 3.

16. *Stacchi C.* Risk factors for periimplantitis: effect of history of periodontal disease and smoking habits. A systematic review and meta-analysis / J. Oral Maxillofac. Res. − 2016. − Vol. 9. − № 7 (3). − P. e3.

17. *Ramôa C.P.* Increasing popularity of water-pipe tobacco smoking and electronic cigarette use: Implications for oral healthcare / C.P. Ramôa et al. // J. Periodontal. Res. − 2017. − Vol. 52. − № 5. − P. 813–823.

18. *Apatzidou D.* Microbiome of periimplantitis affected and healthy dental sites in patients with a history of chronic periodontitis / D. Apatzidou et al. // Arch. Oral Biol. − 2017. − Vol. 83. − P. 145–152.

19. *Dingsdag S.* Bacterial communities associated with apical periodontitis and dental implant failure / S. Dingsdag, S. Nelson, N.V. Coleman // Microb. Ecol. Health Dis. − 2016. − Vol. 8. − № 27. – doi: 10.3402/mehd.v27.31307.

20. *Cavalcanti Y.W.* Modulation of Candida albicans virulence by bacterial biofilms on titanium surfaces / Y.W. Cavalcanti et al. // Biofouling. − 2016. − Vol. 32. − № 2. − P. 123–134.

21. *Parthiban S.* Herpes simplex 1 and periopathogen role in periimplantitis / S. Parthiban et al. // J. Contemp. Dent Pract. − 2017. − Vol. 1. − № 18 (5). − P. 399–404.

22. *Ziebolz D.* Microbiological and aMMP-8 findings depending on periimplant disease in patients undergoing supportive implant therapy / D. Ziebolz et al. // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. − 2017. − Vol. 88. − № 1. − P. 47–52.

23. *Schincaglia G.P.* Clinical, immune, and microbiome traits of gingivitis and periimplant mucositis / G.P. Schincaglia et al. // J. Dent. Res. − 2017. − Vol. 96. − № 1. − P. 47–55.

24. *Hoyos-Nogués M.* Impedimetric antimicrobial peptide-based sensor for the early detection of periodontopathogenic bacteria / M. Hoyos-Nogués et al. // Biosens Bioelectron. − 2016. − Vol. 1. − № 86. − P. 377–385.

25. *Papi P.* Periimplantitis and extracellular matrix antibodies: A case-control study / P. Papi, et al. // Eur. J. Dent. − 2017. − Vol. 11. − № 3. − P. 340–344.

26. *de Araújo M.F.* Analysis of CD15, CD57 and HIF-1α in biopsies of patients with peri-implantitis / M.F. de Araújo et al. // Pathol. Res. Pract. − 2017. − Vol. 213. − № 9. − P. 1097–1101.

27. *Güncü G.N.* Myeloperoxidase as a measure of polymorphonuclear leukocyte response in inflammatory status around immediately and delayed loaded dental implants: a randomized controlled clinical trial / G.N. Güncü et al. // Clin. Implant. Dent. Relat. Res. − 2008. − Vol. 10. − № 1. − P. 30–39.

28. *Kulkarni G.H.* Assessment of myeloperoxidase and nitric levels around dental implants and natural teeth as a marker of inflammation: a comparative study / G.H. Kulkarni et al. // J. Contemp. Dent. Pract. − 2016. − Vol. 17. − № 11. − P. 934–938.

29. *Durrani F.* Myeloperoxidase level around dental implants as an indicator of an inflammatory process / F. Durrani, R. Singh // Indian J. Dent. − 2015. − Vol. 6. − № 1. − P. 2–6.

30. *Malik N.* Levels of Myeloperoxidase and Alkaline Phosphatase in Periimplant Sulcus Fluid in Health and Disease and After Nonsurgical Therapy / N. Malik, D. Naik, A. Uppoor // Implant Dent. − 2015. − Vol. 24. − № 4. − P. 434–440.

31. *Plagnat D.* Elastase, alpha2-macroglobulin and alkaline phosphatase in crevicular fluid from implants with and without periimplantitis / D. Plagnat et al. // Clin. Oral Implants Res. − 2002. − Vol. 13. − № 3. − P. 227–233.

32. *Aleksandrowicz P.* Evaluation of metalloproteinase-8 levels in crevicular fluid of patients with healthy implants or periodontitis / P. Aleksandrowicz et al. // Mediators Inflamm. − 2017. − doi: 10.1155/2017/4920847.

33. *Che C.* LOX-1 is involved in IL-1β production and extracellular matrix breakdown in dental periimplantitis / C. Che et al. // Int. Immunopharmacol. − 2017. − Vol. 52. − P. 127–135.

34. *Wu X.* Micro-RNA sequence analysis identifies micro-RNAs associated with periimplantitis in dogs / X. Wu et al. // Biosci Rep. − 2017. − Vol. 11. − № 37. − BSR20170768.

35. *Zhang H.* Identification of key genes and pathways for periimplantitis through the analysis of gene expression data / H. Zhang et al. // Exp. Ther. Med. − 2017. − Vol. 13. − № 5. − P. 1832–1840.

36. *Petkovic-Curcin A.* Association of cytokine gene polymorphism with periimplantitis risk / A. Petkovic-Curcin et al. // Int. J. Oral Maxillofac. Implants. − 2017. − Vol. 32. − № 5. − P. e241–e248.

37. *Lee Y.H.* Nanoparticle mediated PPARγ gene delivery on dental implants improves osseointegration via mitochondrial biogenesis in diabetes mellitus rat model / Y.H. Lee et al. // Nanomedicine. − 2017. − Vol. 13. − № 5. − P. 1821–1832.

38. *Fletcher P.* Human histologic evidence of reosseointegration around an implant affected with periimplantitis following decontamination with sterile saline and antiseptics: a case history report / P. Fletcher et al. // Int. J. Periodont. Rest. Dent. − 2017. − Vol. 37. − № 4. − P. 499–508.

39. *Thone-Mühling M.* Comparison of two full-mouth approaches in the treatment of periimplant mucositis: a pilot study / M. Thone-Mühling et al. // Clin. Oral Implants Res. − 2010. − Vol. 21. − P. 504–512.

40. *Karring E.S.* Treatment of periimplantitis by the Vector-R system. A pilot study / E.S. Karring et al. // Clin. Oral Implants Res. − 2005. − Vol. 16. − P. 288–293.

41. *Salvi G.E.* Reversibility of experimental periimplant mucositis compared with experimental gingivitis in humans / G.E. Salvi et al. // Clin. Oral Implants Res. − 2012. − Vol. 23. − P. 182–190.

42. *Renvert S.* Mechanical non-surgical treatment of periimplantitis: a double-blind randomized longitudinal clinical study. I: clinical results / S. Renvert et al. // J. Clin. Periodontol. − 2009. − Vol. 36. − P. 604–609.

43. *Schwarz F.* Influence of different treatment approaches on non-submerged and submerged healing of ligature induced periimplantitis lesions: an experimental study in dogs / F. Schwarz et al. // J. Clin. Periodontol. − 2006. − Vol. 33. − P. 584–595.

44. *Schwarz F.* Efficacy of professionally administered plaque removal with or without adjunctive measures for the treatment of periimplant mucositis. A systematic review and meta-analysis // F. Schwarz, K. Becker, M. Sager // J. Clin. Periodontol. − 2015. − Vol. 42 (Suppl.). − № 16. − P. 202–213.

45. *Schwarz F.* Nonsurgical treatment of moderate and advanced periimplantitis lesions: a controlled clinical study / F. Schwarz et al. // Clin. Oral Investig. − 2006. − Vol. 10. − P. 279–288.

46. *Schwarz F.* Clinical evaluation of an Er: YAG laser for nonsurgical treatment of periimplantitis: a pilot study / F. Schwarz et al. // Clin. Oral Implants Res. − 2005. − Vol. 16. − P. 44–52.

47. *Renvert S.* Topical minocycline microspheres versus topical chlorhexidine gel as an adjunct to mechanical debridement of incipient periimplant infections: a randomized clinical trial / S. Renvert et al. // J. Clin. Periodontol. − 2006. − Vol. 33. − P. 362–369.

48. *Sahm N.* Non-surgical treatment of periimplantitis using an air-abrasive device or mechanical debridement and local application of chlorhexidine: a prospective, randomized, controlled clinical study / N. Sahm et al. // J. Clin. Periodontol. − 2011. − Vol. 38. − P. 872–878.

49. *Renvert S.* Risk indicators for periimplant mucositis: a systematic literature review / S. Renvert, I. Polyzois // J. Clin. Periodontol. − 2015. − Vol. 42 (Suppl 16). − P. 172–186.

50. *Schwarz F.* Experimental periimplant mucositis at different implant surfaces / F. Schwarz et al. // J. Clin. Periodontol. − 2014. − Vol. 41. − P. 513–520.

51. *Roos-Jansaker A.M.* Surgical treatment of periimplantitis using a bone substitute with or without a resorbable membrane: a 5-year follow-up / A.M. Roos-Jansaker et al. // J. Clin. Periodontol. − 2014. − Vol. 41. − P. 1108–1114.

52. *Roos-Jansaker A.M.* Surgical treatment of periimplantitis using a bone substitute with or without a resorbable membrane: a prospective cohort stud / A.M. Roos-Jansaker et al. // J. Clin. Periodontol. − 2007. − Vol. 34. − P. 625–632.

53. *Roos-Jansker A.M.* Long-term stability of surgical bone regenerative procedures of periimplantitis lesions in a prospective case-control study over 3 years / A.M. Roos-Jansaker et al. // J. Clin. Periodontol. − 2011. − Vol. 38. − P. 590–597.

54. *Bergman F.* Photodynamic therapy and regenerative bone augmentation. A new treatment concept for periimplantitis / EDI. − 2011. − № 1. − P. 66–69.

Румянцев Виталий Анатольевич (контактное лицо) – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пародонтологии ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России. 170100, Тверь, ул. Советская, 4. Тел. 8-906-554-35-07; e-mail: rumyancev_v@tvergma.ru.