

*А.А. Гударьян,
И.А. Самойленко*

ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ И РАЗБАЛАНСИРОВКИ ФУНКЦИИ ЦИТОКИНОВОЙ СИСТЕМЫ В РАЗВИТИИ ПЕРЕИМПЛАНТИТОВ РАЗЛИЧНОЙ АКТИВНОСТИ

Государственной учреждение «Днепропетровская медицинская академия Министерства охраны здоровья Украины»

кафедра хирургической стоматологии, имплантологии и пародонтологии

(зав. – д. мед. н., доц. А.А. Гударьян)

учебно-клинический центр хирургической стоматологии, имплантологии, пародонтологии и инновационных стоматологических технологий «ИНТЕР-СТОМ»

(генеральный директор «ИНТЕР-СТОМ» - д.мед.н, проф. И.С. Мащенко)

Ключевые слова:

переимплантит, генерализованный пародонтит, иммунная недостаточность, эндогенная интоксикация

Key words: *perimplantitis, generalized periodontitis, immune deficiency, endogenous intoxication*

Резюме. *У результаті проведених клініко-лабораторних обстежень 34 хворих на генералізований пародонтит у фазі тривалої ремісії виявлено помірне підвищення в сироватці крові прозапальних (ФНП-а, ІЛ - 1β та ІЛ-6) цитокінів з достовірним зниженням прозапальних ІЛ-4 і деяке збільшення концентрації середньої молекули тільки у пацієнтів з неактивним запальним процесом у пародонті. При відсутності запальної реакції в тканинах пародонтального комплексу відзначається стійке співвідношення між про- та протизапальними цитокінами на більш високому рівні функціонування цитокінової системи. Встановлено, що стандартна внутрішньокісткова дентальна імплантація, що проводиться у хворих на генералізований пародонтит, сприяє подальшому формуванню більш значущого вторинного імунодефіцитного стану й створює патогенетичні передумови для виникнення синдрому ендогенної інтоксикації. Зростання імунологічних розладів на тлі ендогенної інтоксикації після оперативних втручань з приводу дентальної імплантації, є провідною ланкою виникнення активних запальних ускладнень у зоні рани.*

Summary. *As a result of clinical and laboratory findings of 34 patients with generalized parodontitis in a prolonged remission phase showed a moderate increase in blood serum of pro-inflammatory (TNF-alpha, interleukin - 1β and IL-6) cytokines with a significant decrease of proinflammatory IL-4 and some increase in concentration of the average molecule only in patients with inactive inflammatory process in periodontitis. In the absence of inflammatory reaction in the parodontal tissues complex a steady balance between pro-and anti-inflammatory cytokines at a higher level of cytokine system functioning was noted. It is established that the standard intraosseous dental implantation carried out in patients with generalized parodontitis contributes to the formation of a more significant secondary immunodeficiency state, and creates conditions for the pathogenesis of the syndrome of endogenous intoxication. The increase in immunological disorders against the background of endogenous intoxication after surgery for the dental implant is a leading element of active inflammatory complications in the wound area.*

Тенденция широкого внедрения в практическую стоматологию внутрикостной дентальной имплантации, с целью устранения дефектов зубных рядов, связана с совершенствованием техники оперативных вмешательств, использованием более совершенных имплантов и медикаментозных средств, направленных на профилактику послеоперативных осложнений. Вместе

с тем, несмотря на определенный успех дентальной имплантации, частота воспалительных осложнений, особенно в раннем периоде после внутрикостной имплантации, остается относительно высокой и составляет от 8% до 14% [2, 4, 9].

В последние годы особая роль в развитии воспалительных осложнений после внутрикост-

ной дентальной имплантации отводится инфекционному фактору (пародонтальной микрофлоре) и иммунной недостаточности. Изучены параметры гуморального и клеточного иммунитета, определяющие повышенную восприимчивость раневых тканей к действию микробов, и проявляющиеся клинически переимплантитом [1,3].

На сегодняшний день остаются мало изученными конкретные механизмы возникновения различных по активности проявления переимплантитов (острых и хронических). Можно предположить, что различие в клиническом проявлении названных осложнений дентальной имплантации зависит не только от исходного состояния иммунитета, но и от уровня функционирования других адаптационно-приспособительных систем организма.

Накопленные знания позволяют говорить о том, что главными составляющими этой системы являются цитокиновая и антиоксидантная системы, которые взаимодействуют в едином структурно-функциональном блоке и выполняют в организме базисные функции поддержания постоянства внутреннего гомеостаза на нормальном уровне. Известно, что нарушение процессов свободного окисления липидов способствует подавлению функции иммунокомпетентных клеток и синтеза противовоспалительных цитокинов, что создает условия для формирования неполноценного иммунного ответа и развития затяжного хронического воспалительного процесса [6,10]. В свою очередь, недостаток цитокинов (ФНО-а, ИЛ-8) приводит к нарушению индукции одного из защитных протеинов супероксиддисмутазы, которая является одним из главных антиоксидантов [8].

В свете изложенного приобретает особую актуальность изучение роли нарушений баланса функционирования перекисления липидов, антиоксидантной и цитокиновой систем в возникновении воспалительных осложнений при внутрикостной дентальной имплантации и определение основных механизмов формирования различных по клиническому проявлению переимплантитов. Выполненные в данном направлении углубленные, комплексные исследования состояния антиоксидантной и цитокиновой систем у конкретного больного, определение значимости полученных тех либо иных клинических и лабораторных параллелей в формировании активных или малоактивных осложнений при внутрикостной дентальной имплантации представляется особо важным для понимания природы возникновения воспали-

тельного процесса в раневых тканях после постановки имплантата и разработки новых подходов в их профилактике.

Цель исследования. Установить типовые формы расстройств оксидантного, антиоксидантного статуса и цитокинового профиля в раннем периоде после внутрикостной дентальной имплантации и уточнить их патогенетическую роль в формировании переимплантитов различной клинической активности.

Контрольная группа состояла из 24 здоровых доноров, сопоставленных по полу и возрасту с пациентами с генерализованным пародонтитом. В исследование включались только лица, подписавшие протокол информационного согласия о целях и характере обследования.

Основная группа была представлена пациентами с латентно текущим патологическим процессом в тканях пародонта, у которых в последние 6 месяцев и более после проведенной комплексной терапии наступила клинко-рентгенологическая ремиссия.

Клиническое обследование больных генерализованным пародонтитом основывалось на общепринятых критериях диагностики заболевания, предложенных ВОЗ. Состояние тканей пародонта оценивали по результатам рентгенологических исследований и по данным основных пародонтальных индексов и проб: упрощенного индекса гигиены (по Greene-Vermillion), кровоточивости десен (Muhleman H.R.) пробы Шиллера-Писарева, папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса, а также глубины пародонтальных карманов [7].

Рентгенологические исследования проводили у всех больных до операции и после ее завершения.

Диагноз генерализованного пародонтита устанавливали на основании классификации И. С. Машенко и в соответствии с симптомами болезни пародонта, предложенными этим автором.

В качестве объекта для лабораторных исследований использовали кровь, забор которой осуществляется в одно и тоже время: утренние часы, натощак. Комплекс иммунологических исследований включал: определение уровней интерлейкинов ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-6 и фактора некроза опухоли (ФНО-а) иммуноферментным методом с использованием тест-систем производства «Протеиновый контур» «Цитокин» (г. Санкт-Петербург, Россия), концентрации средних молекул (СМ) по методу Габриэлян Н.И., Липатовой В.И. [5], содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) при помощи преципитации

полиэтиленгликолем, С-реактивный белок иммунотурбометрическим методом, с использованием реактивов Dia-Sys Diagnostik Systems (Германия). В нашей работе применялись винтовые внутрикостные импланты фирмы Nobel biocare, технология проведения внутрикостной дентальной имплантации у больных генерализованным пародонтитом была определена и осуществлялась в соответствии с инструкциями, которые рекомендованы для использованных нами имплантационных систем. Всего было установлено 98 имплантов: 19 больным от 2 до 3 и 15 - 4 и более.

Исходя из литературных данных, развитие воспалительных осложнений после установки имплантов в своем большинстве обусловлено в значительной мере теми либо другими пародонтальными микроорганизмами, находящимися в пародонтальном комплексе. На всех этапах лечения мы пытались существенно понизить вероятность инфицирования участков периимплантационной зоны. С профилактической целью больным за 5 суток до оперативных вмешательств назначали антибиотик амоксиклав по общепринятой схеме. Непосредственно перед самой операцией ротовую полость орошали (ополаскивали) 1% раствором гексидина («Гевалекса»). Перед введением импланта костное ложе промывалось этим же раствором, со шприца с тупой иглой. По завершению операции и в последующие 5 суток после нее на раневую поверхность наносили гелеобразное средство, содержащие хлоргексидин («Парагель»), не допуская избыточного затекания препарата под надкостницу.

Результаты лечения оценивали по следующим признакам, отражающим течение послеоперационного и раннего послеоперационного периода:

1. Отсутствие или появление боли.
2. Сроки появления и выраженность гиперемии тканей слизистой оболочки полости рта и других участков челюстно-лицевой области.
3. Наличие, распространение, сроки возникновения и регресса отека тканей в зоне имплантации и других участков челюстно-лицевой области.
4. Наличие или отсутствие отделяемого из раны в разные периоды после дентальной имплантации.
5. Наличие или отсутствие температуры тела. Сроки появления и исчезновения.
6. Реакция региональных лимфатических узлов (увеличение, болезненность).

Полученные цифровые материалы подвергались математической обработке статистичес-

кими методами анализа на персональном компьютере IBM PC в программе "Microsoft Excel for Windows 7".

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам клинического обследования больных хроническим генерализованным пародонтитом, выбранных для внутрикостной дентальной имплантации, установлено, что воспалительно-деструктивный процесс в пародонте у них находился в стабильной и длительной ремиссии. Клиническая картина практически ничем не отличалась от таковой, как и после комплексной терапии более чем у половины исследуемых (у 58,9% пациентов). У остальных (41,1%) заболевание продолжало протекать относительно благоприятно и характеризовалось не выраженной воспалительной реакцией в маргинальной части десны, наличием неглубоких пародонтальных карманов (до 4-5 мм), отсутствием в них грануляций и экссудата, низкими цифровыми значениями стоматологических индексов и проб, стабильной рентгенографической картиной костных структур альвеолярных отростков.

Следующий аспект, рассмотренный нами, это анализ и оценка исходного уровня параметров иммунной системы до внутрикостной дентальной имплантации. Исследование иммунных показателей показало, что при отсутствии признаков воспалительного процесса в пародонте у больных генерализованным пародонтитом достигается относительно устойчивое соотношение между про- и противовоспалительными цитокинами на более высоком уровне функционирования цитокиновой системы в сравнении со здоровыми лицами (табл.). У названных больных умеренное увеличение продукции провоспалительных цитокинов сопровождалось существенным повышением синтеза противовоспалительного ИЛ-4 – у 82,1% пациентов, у остальных содержание ИЛ-4 в крови был низким.

Анализ исходного уровня продукции основных цитокинов у больных генерализованным пародонтитом с неактивным воспалительным процессом в пародонте позволил установить, что все изучаемые показатели цитокинового статуса отличались от группы здоровых несколько более выраженными изменениями в сторону повышения, чем у пациентов без воспалительных явлений в околозубных тканях (табл.). Следовательно, подтверждается известное положение, что цитокиновая система является весьма объективным свидетелем происходящих в пародонтальном комплексе воспалительных процессов и во многом определяет направление и

характер их развития. Незначительный подъем противовоспалительных цитокинов может компенсироваться сохраненной функцией противовоспалительного цитокина ИЛ-4, что препятствует возникновению патологии. И наоборот,

при повышенной продукции провоспалительных и низкой противовоспалительных, даже если эти изменения мало существенны, создаются предпосылки для формирования воспалительного процесса.

Показатели цитокинового профиля и маркеров эндогенной интоксикации у больных генерализованным пародонтитом до и через сутки после внутрикостной дентальной имплантации (M±m)

Показания цитокинового статуса и эндотоксической интоксикации	Группы больных генерализованным пародонтитом				Практически здоровые лица (n=24)
	I-группа (n=19)		II-группа (n=16)		
	до проведения внутрикостной дентальной имплантации	через сутки после внутрикостной дентальной имплантации	до проведения внутрикостной дентальной имплантации	через сутки после внутрикостной дентальной имплантации	
ФНО-а, пг/мл	39,1±2,1	42,3±1,9	92,4±2,7	383,6±12,8	40,2±2,1
ИЛ-1В, пг/мл	26,8±0,7	34,8±1,8	98,3±2,6	402,0±11,4	24,7±1,4
ИЛ-4, пг/мл	29,1±1,2	30,4±0,9	24,6±1,8	16,9±0,7	28,8±1,9
ИЛ-6, пг/мл	46,9±1,4	47,2±1,4	98,4±2,5	102,3±5,1	47,3±0,6
Средние молекулы, опт.ед.	0,26±0,03	0,27±0,03	0,34±0,02*	0,46±0,03***	0,24±0,02
С- реактивный белок, мг/мл	0,77±0,04	0,78±0,04	16,30±1,2*	42,6±1,4***	0,76±0,03
Циркулирующие иммунные комплексы, усл.ед.	50,1±2,4	54,8±2,6	54,9±2,8*	97,4±3,6***	49,3±2,2

Примечание: * - различия достоверны (p < 0,05) при сравнении с группой здоровых; ** - различия достоверны (p < 0,05) при сравнении с показателем до лечения

Учитывая, что цитокиновая сеть непосредственно, через вторичные компоненты, а также эффекторные молекулы, участвует в формировании синдрома эндогенной интоксикации, определенный интерес представляла оценка изменения его маркеров у больных генерализованным пародонтитом в различных клинических состояниях. Установлено, что при отсутствии воспалительных явлений в тканях пародонта показатели СМ, ЦИК и СРБ соответствуют уровням практически здоровых лиц (табл.). При наличии слабо выраженной воспалительной реакции в десневых структурах параметры СМ у больных хроническим генерализованным пародонтитом статистически достоверно увеличиваются (p < 0,05), а ЦИК и СРБ лишь имеют тенденцию к незначительному повышению (табл.).

С учетом полученных клинико-лабораторных результатов больные хроническим генерализованным пародонтитом в стадии длительной ремиссии были разделены на две группы: первую (19 человек) составили пациенты, у которых не наблюдалось рецидива воспалительного про-

цесса в тканях пародонта, и с восстановленными комплексным лечением до нормального уровня параметрами иммунитета; вторую (16 человек) – больные с остаточными воспалительными явлениями в тканях пародонтального комплекса и выявленным дисбалансом между про- и противовоспалительными цитокинами в сторону умеренного повышения первых с предпосылками формирующегося синдрома эндогенной интоксикации.

Принципиально важным моментом в дальнейшем являлось определение влияния оперативных вмешательств по установке внутрикостных имплантантов у больных генерализованным пародонтитом с различными исходными параметрами состояния иммунного статуса и маркера синдрома эндогенной интоксикации, особенно у пациентов с возникшими осложнениями.

Наши исследования позволили выявить, что травма, нанесенная дентальной имплантацией, способствует более глубоким нарушениям иммунных процессов и способствует формированию синдрома эндогенной интоксикации у больных с изначальным иммунодефицитом

функционирования цитокиновой системы, что является не только патогенетическим звеном развития воспалительных осложнений в раневой зоне, но и его более тяжелого клинического проявления. Так, на 2-е сутки после оперативных вмешательств по поводу внутрикостной дентальной имплантации у большинства больных (81,25%) с генерализованным пародонтитом II группы установлены более выраженные нарушения цитокинового статуса, чем до установки имплантатов, а у 7 (43,75%) произошло дальнейшее повышение маркеров эндогенной интоксикации. В то же время, только у 6 больных I группы в сыворотке крови отмечалось достоверное и значительное увеличение провоспалительных цитокинов на фоне некоторого роста противовоспалительного ИЛ-4, у 13 больных I группы выявленных изменений со стороны продукции цитокинов, содержание в плазме крови СМ, ЦИК и СРБ по сравнению с исходными не обнаружилось (табл.).

На наш взгляд, достаточно показательными являются результаты анализа частоты и особенностей воспалительных осложнений, возникших в раннем периоде после внутрикостной дентальной имплантации у больных I-II групп. Полученные данные свидетельствуют, что на 2-е сутки после проведения первого этапа имплантации у 7 пациентов II группы, у которых усугубилось иммунодефицитное состояние и появились признаки эндогенной интоксикации, диагностировался острый периимплантит. Пациенты предъявляли жалобы на боли в области послеоперационной раны. При этом регистрировались диффузная гиперемия и отечность слизистой оболочки и других участков челюстно-лицевой области, увеличение регионарных лимфатических узлов. Кожные покровы над коллатеральным отеком в цвете были неизменены, в складку собирались свободно, болезненность при пальпации не определялась. Нередко у 4 из 7 (57,1% случаев) раны были покрыты фибринозным налетом сероватого цвета. Общее состояние было удовлетворительным у подавляющего числа исследуемых, лишь 2 пациента отмечали некоторое недомогание, по всей видимости, связанное с субфебрильным повышением у них температуры тела.

У остальных пациентов II группы возникший в периимплантационной области воспалительный процесс протекал относительно благоприятно. Больные жаловались на легкую болезненность в области оперативных вмешательств. Гиперемия, отечность тканей в зоне операции были слабо выраженными. В целом раны были

чистыми, состояние наложенных швов удовлетворительным. Аналогичная картина проявления воспалительных осложнений выявилась у 13 (68,4%) представителей I группы. Как оказалось, они по всей вероятности были инициированы не устраненным дисбалансом со стороны про- и противовоспалительных цитокинов у данного контингента наблюдаемых.

Таким образом, доказана связь между характером клинического течения генерализованного пародонтита в фазе длительной ремиссии и состояния функционирования цитокиновой системы. В предоперационном периоде выявлены значительные патологические нарушения только у пациентов с рецидивом неактивного, малосимптомного воспалительного процесса в десневых тканях: умеренное повышение в сыворотке крови провоспалительных цитокинов (ФНО-а, ИЛ-1 ρ и ИЛ-6) и незначительное снижение противовоспалительного ИЛ-4, а также увеличение концентрации средних молекул. При полной ремиссии – изменений иммунологических реакций не выявлено. Доказано, что через сутки после оперативного вмешательства по поводу установки дентальных имплантов у больных генерализованным пародонтитом с неполной ремиссией наблюдается разбалансирование между про – и противовоспалительными цитокинами в сторону резкого увеличения в сыворотке крови первых и выраженное снижение вторых, появляются признаки эндогенной интоксикации (нарастает концентрация ее маркеров СМ, ЦИК и СРБ). Эти расстройства обуславливают у больных генерализованным пародонтитом появление в раннем послеоперационном периоде после внутрикостной дентальной имплантации активных воспалительных осложнений в зоне раневых повреждений.

ВЫВОДЫ

1. У больных генерализованным пародонтитом с полной или частичной ремиссией выявлены нарушения в функционировании цитокиновой системы иммунитета, однотипные по направленности, но эти расстройства оказались более выраженными у больных с остаточными, малоактивными воспалительными явлениями в тканях пародонта.

2. После внутрикостной дентальной имплантации у больных генерализованным пародонтитом установлены более значимые, чем при поступлении в клинику, нарушения цитокинового статуса и повышение эндогенной интоксикации.

3. Усугубление иммунологических расстройств на фоне эндогенной интоксикации

после оперативных вмешательств по поводу внутрикостной дентальной имплантации является патогенетическим звеном возникновения ак-

тивных воспалительных осложнений в зоне операции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Архипов А.В. Сравнительный анализ результатов внутрикостной дентальной имплантации и профилактика осложнений: авториф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук: спец. 14.01.22 «Стоматология» / А.В. Архипов. – К., 2005. – 19с.
2. Безруков В.М. Результаты и перспективы исследования проблем дентальной имплантологии в России / В.М. Безруков, А.И. Матвеева, А.А. Кулаков // Стоматология. – 2002. – №1. – С. 30-34.
3. Бондаренко И.В. Современные подходы к иммунопрофилактике и иммунотерапии при операциях на лице и дентальной имплантологии / И.В. Бондаренко // Рос. стоматол. журнал. – 2005. – № 3. – С.35–40.
4. Виссарионов В.А. Перспективы клинического использования системной энзимотерапии в восстановительной и эстетической хирургии / В.А. Виссарионов // Материалы науч.-практ. конф. «Новые аспекты системной энзимотерапии». - М., 1999. - С. 57-58.
5. Габриэлян Н.И. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей / Н.И. Габриэлян, В.И. Липатова // Лаб. дело. - 1983. – № 3. – С. 138-140.
6. Гударьян А.А. Этиотропная патологическая терапия прогрессирующего генерализованного пародонтита при сахарном диабете 2 типа / А.А. Гударьян // Вісник стоматології. – 2007. – №1. – С.30-31.
7. Леус П.А. Значение некоторых индексов в эпидемиологических исследований болезней пародонта / П.А. Леус // Стоматология. – 1990. – Т.69, №1. – С. 80-83.
8. Машенко И.С. Болезни пародонта. – Днепропетровск: КОЛО, 2003. – 211с.
9. Практические аспекты клинической дентальной имплантологии. Атлас-руководство / А.В. Васильев, С.Б. Улитовский, Н.В. Васильев, И.В. Шаронов. – СПб: Изд-во «Человек», 2010.
10. Чумакова Ю.Г. Роль лейкоцитов в патогенезе генерализованного пародонтита: особенности при различных клинических формах заболевания / Чумакова Ю.Г. // Вісник стоматології. – 2007. – №1. – С. 17-30.

