

**А.А. Гударьян,
А.В. Самойленко**

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ В ФАЗЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ ДО И ПОСЛЕ ВНУТРИКОСТНОЙ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ КАК ПРИЧИНА ПЕРЕИМПЛАНТИТОВ

*ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»
кафедра хирургической стоматологии, имплантологии и пародонтологии
(зав. – д. мед. н., проф. А.А. Гударьян)
учебно-клинический центр хирургической стоматологии, имплантологии, пародонтологии и инновационных
стоматологических технологий «ИНТЕР-СТОМ»
(генеральный директор – д.мед.н, проф. И.С. Мащенко)*

Ключевые слова: *денральная имплантация, переимплантит, антиоксидантная система, иммунитет, цитокиновая система*
Key words: *dental implants, pereinplantit, antioxidant system, immunity, cytokine system*

Резюме. *Обстежено 56 осіб у віці від 35 до 52 років, які поступили в стоматологічну клініку для внутрішньокісткової денральної імплантації, серед них 22 практично здорових людини і 34 хворих на генералізований пародонтит. Проведені в передопераційному періоді клінічні, біохімічні та імунологічні дослідження дозволили встановити, що ініціаторами виникнення в ясенних тканинах неактивного запального процесу є порушення з боку функціонування цитокинової системи, активного - погіршення оксидантного, антиоксидантного потенціалу сироватки крові та імунологічного статусу. Вперше показано, що стандартні хірургічні втручання, які застосовуються при установці імплантів, можуть сприяти у пацієнтів формуванню або подальшому поглибленню негативних імунних і антиоксидантних ефектів. На 2-у добу після проведення внутрішньокісткової денральної імплантації у прооперованих відзначені більш виражені зміни параметрів прота протизапальних цитокінів, підвищення активності процесів перекисного окиснення ліпідів на фоні зниження антиоксидантної активності крові. Виявлені порушення після операції носили односпрямований характер, але виявилися більш вираженими при виникненні активних запальних ускладнень у зоні рани, ніж при малоактивних проявах переімплантита.*

Summary. *A total of 56 people aged 35-52 years, who came to the dental clinic for intraosseous dental implants, of which 22 healthy subjects and 34 patients with generalized periodontitis were examined. Conducted in preoperative clinical, biochemical and immunological studies revealed that the initiating factor in the occurrence of gingival tissues are inactive inflammatory disorders of the functioning of the cytokine system, active - deterioration of oxidation, the antioxidant capacity of blood serum and immune status. For the first it was shown, that standard surgical procedures used in the implant could help formation or further exacerbation of negative immune and antioxidant effects. On the 2nd day after the intraosseous dental implants, it was noted more pronounced changes of pro - and anti-inflammatory cytokines, the increase in lipid peroxidation against decrease in antioxidant activity of blood. Revealed violations after surgery were unidirectional, but were more pronounced in case of active inflammatory complications in wound area than in active manifestation of pereinplantit.*

Несмотря на постоянное совершенствование техники проведения внутрикостной денральной имплантации, использование новых имплантационных систем и профилактических медикаментозных средств (антибиотиков, антисептиков и других препаратов), частота осложнений после

оперативных вмешательств не имеет тенденции к резкому снижению и остается относительно высокой – от 8% до 12% [3,5]. Безусловно, вероятность развития воспалительных осложнений после установки имплантата связано не только с инфицированием тканей операционной раны

(прежде всего костной) микрофлорой полости рта, но и обусловлена приобретенной ранее иммунной недостаточностью, возникающей в том числе и в результате различных общесоматических заболеваний. Среди них ключевую роль может занимать генерализованный пародонтит, который протекает в выраженной или малосимптомной форме. Не исключено, что даже малоактивный хронический воспалительный процесс в пародонте является источником первичного инфицирования послеоперационной раны, и сопровождающие его иммунологические нарушения создадут основу для реализации патогенного воздействия пародонтальных микроорганизмов в формировании воспалительных осложнений.

Сказанное находит подтверждение в исследованиях, выполненных в настоящее время, показывающих важное значение иммунных механизмов в развитии и исходе воспалительных процессов различной локализации. Установлено, что нарушение сложной сети медиаторных взаимоотношений, сопровождающихся накоплением в крови противовоспалительных (ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6) и снижением провоспалительных (ИЛ-2, ИЛ-4) цитокинов, является ведущим фактором патогенеза воспалительных и регенераторных процессов в организме [1,2,6]. Вместе с тем, роль различного состояния цитокинового статуса в возникновении и развитии воспалительных осложнений, имеющих место в раннем периоде после внутрикостной дентальной имплантации у больных генерализованным пародонтитом, остается практически не изученной. Нуждается в разработке вопрос о влиянии уже возникшего осложнения различной активности и длительности на клинические проявления генерализованного пародонтита, продукции основных цитокинов и эндотоксинов.

Известно, что эндотоксикоз сопровождает развитие большинства манифестных форм инфекционных заболеваний, а одним из основных критериев его оценки являются концентрация в сыворотке крови средних молекул (СМ), содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и С-реактивного белка (СРБ).

Учитывая ограниченность сведений в литературе по поднятой проблеме, представляются актуальными и необходимыми целенаправленные клинико-иммунологические исследования, направленные на выявление роли цитокинов в патогенезе воспалительных осложнений при дентальной имплантации у больных генерализованным пародонтитом.

Цель исследования – на основе комплексного исследования цитокинового профиля и маркеров синдрома эндогенной интоксикации оценить роль иммунологических нарушений в развитии воспалительных осложнений после дентальной имплантации у больных генерализованным пародонтитом в фазе длительной клинической ремиссии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Нами проведено клинико-лабораторное обследование 56 человек – 60,7% женщин и 39,3% мужчин в возрасте от 35 до 52 лет, подписавших протокол информационного согласия о целях, характере лечения и исследования. На предварительном этапе, до операции внутрикостной имплантации, все включенные в исследование лица были распределены на две группы. Первую составили 22 практически здоровых человека, без сопутствующих соматических заболеваний, являющихся противопоказанием к дентальной имплантации. Вторую группу в количестве 34 человека составили больные генерализованным пародонтитом I-II степени тяжести в стадии стойкой ремиссии (не менее 6 месяцев после проведенного комплексного лечения), не имеющих на момент обследования других патологических состояний (хронических заболеваний внутренних органов в стадии обострения, ревматической патологии, острой коронарной недостаточности, инфаркта миокарда в анамнезе, язвенно-эрозивных поражений желудочно-кишечного тракта, психических и поведенческих расстройств). У всех пациентов исключались инфекции, передаваемые половым путем, сифилис и ВИЧ-инфекции.

Клиническое обследование проводили по общепринятой методике, включающей опрос и осмотр больного. Рентгенологическое исследование осуществляли у всех пациентов до операции внутрикостной дентальной имплантации, в день операции и после ее завершения. Лабораторные исследования проводились согласно протоколу, одобренному комиссией по биоэтике Днепропетровской медицинской академии.

Для объективной оценки состояния тканей пародонта у больных генерализованным пародонтитом до и после лечения были использованы клинические индексы: упрощенный индекс гигиены по Geen-Vermillion, пародонтальный индекс Рассела, индекс кровоточивости Muhlemann, капиллярно-маргинально-альвеолярный индекс в модификации Parma [4].

В качестве объекта для лабораторных исследований использовали кровь (сыворотку), забор

которой осуществляли из локтевой вены утром натошак.

Выраженность оксидантного и антиоксидантного статуса оценивали по содержанию в крови диеновых (ДК) и триеновых конъюгатов (ТК), малонового диальдегида (МДА), активности супероксиддисмутазы (СОД) и активности каталазы (КАТ).

Количественная оценка уровней ФНО-а, интерлейкина ИЛ-1β, интерлейкина ИЛ-4 и интерлейкина ИЛ-6 в крови и смешанной слюне проводилась с помощью иммуноферментных тест-систем ООО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург) методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Технология проведения дентальной имплантации у здоровых (I-группа) и у больных генерализованным пародонтитом (II группа) была одинаковой и проводилась в соответствии с инструкцией, которая рекомендована для применяемых имплантационных систем. Во всех случаях установка имплантатов проводилась в два этапа.

Количество выполненных хирургических операций внутрикостной дентальной имплантации у лиц обеих групп оказалось примерно равным (соответственно установлено 74 имплантата в I-группе и 128 – у представителей II группы). Пациентам одномоментно устанавливалось от 3 до 4 имплантатов. Учитывая, что в своем большинстве развитие осложнений после внутрикостной дентальной имплантации обусловлено в значительной мере теми или иными пародонтальными микроорганизмами на всех этапах лечения, мы пытались существенно снизить вероятность их контаминации в периимплантационной зоне. С этой целью за 5 суток до операции всем пациентам назначали антибиотик амоксицилин по общепринятой схеме. Перед операцией в течении 1 минуты ротовую полость ополаскивали 1% раствором гексетидина. Перед введением имплантата в костное ложе рана также промывалась названным раствором. После установки имплантата на рану наносили гель «Парагель», не допуская избыточного затекания препарата под надкостницу. Полоскание 1% раствором гексетидина и аппликации «Парагеля» продолжали осуществлять в последующую неделю после завершения операции.

В послеоперационном периоде оценку клинической картины проводили по следующим признакам, отражающим те либо иные осложнения и их активность и выраженность, учитывали их продолжительность:

1. Боль в области оперативного вмешательства.

2. Наличие повышенной температуры тела.

3. Наличие отека слизистой оболочки полости рта, в зоне операции локально или диффузного – распространяющегося на прилегающие области.

4. Наличие локальной гиперемии слизистой оболочки полости рта в области оперативного вмешательства или диффузной, распространенной на близлежащие участки от раны.

5. Наличие отделяемого из раны.

6. Увеличение региональных лимфатических узлов.

Особенности течения послеоперационного периода изучались у всех пациентов двух групп на 1-е, 2-е, 3-е и 7 сутки.

Полученные результаты обрабатывались статистически с помощью персонального компьютера IBM PC. Использовались пакеты программ для статистического анализа “Microsoft Excel for Windows 7.0”.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

Особенности течения послеоперационного периода оценивали у всех пациентов двух групп наблюдения. У 13 (59,1 %) больных I-й группы в первые сутки после оперативных вмешательств не выявлялись признаки воспалительного процесса вокруг имплантата, у 9 (40,9%) регистрировались умеренно выраженные явления периимплантита. Пациенты с послеоперационными осложнениями чувствовали себя удовлетворительно, жаловались только на боли в области раны. Практически у всех пациентов наблюдали гиперемии ткани слизистой оболочки в области швов и отечность по переходной складке. Увеличение регионарных лимфатических узлов у исследуемых I группы отмечено не было. В последующие сутки после хирургических манипуляций общее состояние у больных первой группы оставалось удовлетворительным. Небольшой отек в области операционных ран и незначительная гиперемия слизистой оболочки диагностированы у 11 (50%) пациентов, на момент снятия швов у 2 (9,1%) больных.

Анализ субъективных ощущений и объективных данных после проведения оперативных вмешательств (на 1-3 сутки) показал, что у всех больных II- группы внутрикостная дентальная имплантация протекала с осложнениями, характеризующимися наличием признаков хронического у 19 (55,9%) пациентов или острого – у 16 (47,1%) пациентов воспаления в операционной зоне.

При наличии хронически текущего перимплантита пациенты в первые сутки после операции предъявляли жалобы на боли в участках раны, у них выявлен умеренно выраженный отек слизистой полости рта по переходной складке на 2-3 сутки. Общее состояние при этом у всех больных с хроническими перимплантатами было удовлетворительным.

У подавляющего большинства больных с острыми перимплантатами на 2 сутки после проведенной операции отмечался отек мягких тканей лица в 84,2% случаев в области проведенного вмешательства. При этом кожные покровы над отеком в цвете не изменялись, в складку собирались свободно. Регистрировались увеличения регионарных лимфатических узлов у всех пациентов с коллатеральной отечностью мягких тканей челюстно-лицевой области. Практически у всех пациентов был отек и гиперемия слизистой оболочки в области операционной раны и диффузно по переходной складке. Пальпация участков поражения, как правило, сопровождалась умеренной болезненностью швов и на слизистой оболочке выявлялся фибриновый налет белого цвета, который сохранялся в течении 3-х суток.

Описанные отличия в клиническом течении раннего послеоперационного периода, по всей

вероятности, были обусловлены различным состоянием адаптационно-приспособительных процессов у больных анализируемых групп. Исходя из этого, у больных I-II групп наблюдения был проведен сравнительный анализ исходного состояния параметров перекисного окисления липидов, антиоксидантного статуса и функционирования цитокиновой системы с клиническим течением послеоперационного периода. Характерно, что у пациентов I группы (практически здоровых) констатировалось отсутствие значимых отличий уровня свободно-радикального окисления липидов и антиоксидантного потенциала от параметров здоровых (табл.1). Несмотря на это, у пациентов I группы, у которых выявились послеоперационные воспалительные осложнения, мы регистрировали статистически достоверное повышение в сыворотке крови, и особенно в смешанной слюне, провоспалительных цитокинов (ФНО-а, ИЛ-1β, ИЛ-6) на фоне нормального или несколько повышенного уровня содержания интерлейкина ИЛ-4 (табл.2), одного из основных противовоспалительных цитокинов. Этим самым, по нашему мнению, обуславливается то, что возникший в послеоперационном периоде перимплантит у представителей I группы проявляется неактивным воспалением в области имплантата.

Таблица 1

Показатели иммунной системы у больных генерализованным пародонтитом в стадии длительной ремиссии и здоровых лиц после внутрикостной дентальной имплантации (M±m)

Показатели цитокинового статуса	Группы исследуемых			
	относительно здоровые лица (n = 22)		больные генерализованным пародонтитом в стадии длительной ремиссии	
	не имеющие осложнений после дентальной имплантации	с хроническими (неактивными) перимплантатами	с острым (активным) перимплантатом	с хроническим (неактивным) перимплантатом
ФНО-а, пг/мл	40,8 ±2,2	64,4±2,1	121,4±6,1	91,6±3,2
ИЛ-1β, пг/мл	24,3 ±0,8	50,2±2,4	142,5±5,7	99,3±2,9
ИЛ-4, пг/мл	27,9 ±1,7	30,1±1,4	18,3±3,8	23,1±0,8
ИЛ-6, пг/мл	44,2 ±20,	72,6±2,1	129±4,2	99,7±2,7

Комплексная оценка показателей липопероксидации у больных II группы позволила выявить более значительный дисбаланс свободнорадикального окисления и ферментативной защиты, с обратными корреляционными связями, у лиц с острым (активным) проявлением воспалительных осложнений в зоне имплантации, чем

при хроническом (не активном) (табл.1). У первых повышались в сыворотке крови параметры диеновых конъюгатов (ДК) в 1,4 раза, триеновых конъюгатов (ТК) в 1,6 раза, малонового диальдегида (МДА) в 2 раза в сравнении с группой вторых.

Показатели перекисного окисления липидов у больных с генерализованным пародонтитом в стадии длительной ремиссии у здоровых лиц после внутрикостной дентальной имплантации (M±m)

Показатели липопероксидации	Группы исследуемых			
	относительно здоровые лица (n = 22)		больные генерализованным пародонтитом в стадии длительной ремиссии	
	не имеющие осложнений после дентальной имплантации	с хроническими (неактивными) периимплантатами	с острыми (активными) периимплантатами	с хроническими (неактивными) периимплантатами
Диеновые конъюгаты, усл.ед.	5,98 ±0,2	6,04±0,19	9,81±0,34 **	7,12±0,2 *
Триеновые конъюгаты, усл.ед.	0,75 ±0,03	0,72±0,04	1,68±0,06 **	1,03±0,16 *
Малоновый диальдегид, нмоль/мк	2,41 ±0,2	2,6±0,26	7,12±0,42 **	3,48±0,3 *
Активность супероксиддисмутазы, усл.ед	326,2 ±11,9	311,9±13,7	146,3±6,01 **	217±6,29 *
Активность каталазы, МЕх10 ⁴ /мг	7,72 ±0,42	7,33±0,51	2,9±0,16 **	5,22±0,23 *

Примечания: * - различия достоверны (p<0,05) при сравнении с группой больных, не имеющих осложнений после внутрикостной дентальной имплантации, ** – различия достоверны (p<0,05) при сравнении с группой больных с неактивными периимплантатом

Сопоставление показателей антиоксидантного статуса у больных II группы с хроническим и острым переимплантитом выявило также существенно более выраженные сдвиги в группе пациентов с активной формой воспалительного осложнения, возникшего в раннем периоде после дентальной имплантации. Так, у больных, у которых выявилось осложнение по типу острого воспалительного процесса в зоне проведенной операции, средние параметры активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (КАТ) оказались меньше соответственно в 1,5 и 1,8 раза по отношению к этим показателям у лиц с хроническим переимплантитом.

Анализ уровня продукции ряда основных цитокинов у больных II группы позволил установить, что универсальным механизмом, характеризующим возникшие воспалительные осложнения при дентальной имплантации при генерализованном пародонтите, является статистически достоверный подъем в крови провоспалительных цитокинов.

При активных формах переимплантитов показатели ФНО-а увеличивались в 3 раза, ИЛ-1β – в 5,9 раза и ИЛ-6-в 2,9 раза. При неактивных - их повышение было несколько меньшим (соответственно в 2,2; 4,1 и 2,3 раза (табл.2). При этом, внимание заслуживает факт, что у больных II группы не было случаев повышения уровней противовоспалительного ИЛ-4. Степень его снижения была достоверно выше у лиц с активными

воспалительными осложнениями, возникшими в раннем периоде после внутрикостной дентальной имплантации, чем у пациентов с неактивно текущим переимплантитом (Табл.2). Таким образом, активные формы воспалительных осложнений при дентальной имплантации развиваются на фоне выраженных сдвигов в цитокиновом статусе и характеризуются значительным увеличением продукции провоспалительных цитокинов и снижением противовоспалительных. Формирование неактивных вариантов воспалительных осложнений обусловлено более значимым увеличением провоспалительных и существенно меньшим снижением противовоспалительных цитокинов.

В связи с полученными данными следует констатировать несколько фактов: во-первых, в раннем периоде после дентальной имплантации воспалительные осложнения в области зоны оперативных вмешательств могут клинически проявиться по типу как острого (активного), так и хронического (неактивного) процессов; во-вторых, установлено, что ведущими нарушениями, способствующими появлению неактивных воспалительных осложнений после дентальной имплантации в группе относительно здоровых лиц, являются сдвиги в цитокиновом статусе пациентов со значительным увеличением уровня провоспалительных цитокинов (ФНО-а, ИЛ-1β и ИЛ-6) и существенно меньшим противовоспалительным (ИЛ-4); в-третьих, выявлено,

что в развитии активных форм воспалительных процессов после установки имплантатов у больных генерализованным пародонтитом в стадии длительной ремиссии ведущую роль играет деление процессов свободного окисления липидов, ослабление антиоксидантной защиты и выраженная разбалансировка функционирования цитокиновой системы; в-четвертых, сопоставление сдвигов в процессе липопероксидации и системе цитокинов у больных с острым и хроническим проявлением воспалительных осложнений, возникших в ранние сроки после дентальной имплантации, свидетельствует о том, что выраженность и глубина биохимических и иммунологических сдвигов при неактивном переимплантите статистически достоверно меньшая, чем при активно текущих.

ВЫВОДЫ

1. У относительно здоровых лиц в патогенезе возникновения в раннем периоде после дентальной имплантации хронического, неактивного переимплантита ведущую роль в большей степени увеличения активности провоспалительных (ФНО-а, ИЛ-1β и ИЛ-6) в меньшей – противовоспалительных (ИЛ-4) цитокинов.

2. Формирование острых (активных) и хронических (неактивных) форм переимплантитов раннего послеоперационного периода связано с усилением процессов свободнорадикального окисления липидов, ослаблением антиоксидантной защиты и разбалансировкой функционирования цитокиновой системы, выраженность которых четко коррелирует с клиническими проявлениями заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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.
2. Безрукова И.В. Микробиологические и иммунологические аспекты этиопато-генеза быстро прогрессирующего пародонтита / И.В. Безрукова // Пародонтология. – 2000. – № 3. – С. 3-8.
3. Вигдерович В.А. Прогнозирование результатов хирургического этапа дентальной имплантации: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук / В.А. Вигдерович. – М., 1991. – 18с.
4. Леус П.А. Значение некоторых индексов в эпидемиологических исследованиях болезней пародонта / П.А. Леус // Стоматология. – 1990. – Т. 69, №1. – С. 80-83.
5. Матвеева А.И. Комплексный метод диагностики, прогнозирования в дентальной имплантологии: автореф. дис. на соискание учен. степени д-ра мед. наук / А.И. Матвеева. – М., 1993. – 37с.
6. Перова М.Д. Осложнения дентальной имплантации, их лечение и профилактика / М.Д. Перова // Новое в стоматологии. – 2002. – №5. – С. 75-84.

