

УДК 616.314-089.819.843:612.017

ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ ЛОКАЛЬНОЙ ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕНТАЛЬНЫМИ ИМПЛАНТАТАМИ

Н.А. Панахов, Т.Г. Махмудов

Изучены особенности локального иммунного статуса до и в ранние сроки после дентальной имплантации. Проведена дентальная внутрикостная имплантация, в ротовой жидкости определены иммуноглобулины и цитокины. Выявлено нарушение гуморальной защиты слизистой оболочки полости рта. Изменение баланса про- и противовоспалительных цитокинов в основном отмечалось в постимплантационный период и, особенно, при осложненном его течении в первые 6–7 суток.

Ключевые слова: дентальная имплантация; имплантат; иммунный статус; цитокины; ротовая жидкость.

EVALUATION OF PARAMETERS OF LOCAL IMMUNE PROTECTION IN PATIENTS WITH DENTAL IMPLANTS

N.A. Panahov, T.G. Mahmudov

The features of the local immune status before and during the early stages after dental implantation are studied. Dental intraosseous implantation was performed, in the oral fluid are defined immunoglobulins and cytokines. The violation of humoral protection of the mucous membrane of the oral cavity is revealed. The change in the balance of pro- and anti-inflammatory cytokines was mainly observed in the postimplantation period and, especially, with its complicated course during the first 6–7 days.

Keywords: dental implantation; implant; immune status; cytokines; oral fluid.

Введение. Метод дентальной имплантации занимает важное место в ортопедической реабилитации пациентов с дефектами зубных рядов [1–3]. Определено, что в среднем 92 % ортопедических конструкций на зубных имплантатах функционируют более 10 лет [4]. Протезирование с использованием имплантатов, в частности внутрикостных цилиндрических, винтовых и пластиночных, обладает высокой эффективностью [5]. Применение имплантатов в качестве искусственных дентальных опор содействует решению многочисленных проблем протезирования пациентов с частичной или полной адентией [2, 6].

Успешный результат дентального применения во многом связан с состоянием окружающих тканевых структур, мягких тканей, местных иммунных факторов защиты.

В настоящее время интенсивно изучаются причины и механизмы развития изменений тканей пародонта при дентальной имплантации. Выявлено, что ряд факторов, связанных с локальным состоянием различных защитных систем организма, влияют на течение послеимплантационного периода

и вероятность развития осложнений [7]. Важное значение имеет состояние локального иммунитета и снижение резистентности тканей пародонта к бактериальной инвазии. В патогенезе воспалительных заболеваний существенным является уровень секреторного IgA и цитокиновый профиль, который включает выработку провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [2, 8]. Однако эта проблема недостаточно изучена и поэтому комплексное исследование иммунологических характеристик тканей пародонта для оптимизации течения послеимплантационного периода является актуальным.

Цель исследования – изучение особенностей локального иммунного статуса до и в ранние сроки после дентальной имплантации.

Материал и методы исследования. Дентальная внутрикостная имплантация проведена у 64 лиц, в возрасте от 45 до 60 лет, средний возраст – $54,6 \pm 4,17$ года. Из обследованных лиц мужчин было 28 (43,8 %), женщин – 36 (56,2 %). Преобладали лица с потерей более 3-х зубов – 79,7 %. Причиной потери зубов указан осложненный карес,

Таблица 1 – Концентрация иммуноглобулинов в ротовой жидкости до и на 6–7-е сутки после дентальной имплантации

Ig, г/л	I группа (n = 39)		II группа (n = 25)		Контрольная группа (n = 20)
	до имплантации	после имплантации	до имплантации	после имплантации	
sIgA	0,228 ± 0,09	0,229 ± 0,06	0,228 ± 0,08	0,213 ± 0,05	0,229 ± 0,05
IgA	0,220 ± 0,08	0,217 ± 0,06	0,217 ± 0,09	0,214 ± 0,07	0,218 ± 0,07
IgG	0,092 ± 0,07*	0,080 ± 0,02	0,094 ± 0,03*	0,096 ± 0,06*	0,073 ± 0,04
IgM	0,014 ± 0,03*	0,016 ± 0,02	0,015 ± 0,02*	0,014 ± 0,03*	0,018 ± 0,05

Примечание. Статистическая достоверность различий: * – с контрольной группой ($p < 0,05$).

пародонтит. У 30 (46,9 %) пациентов отмечались заболевания желудочно-кишечного тракта, у 22 (34,4 %) – заболевания ЛОР-органов и аллергические заболевания, у 12 (18,7 %) пациентов сопутствующих заболеваний не отмечено. В исследование не были включены пациенты с тяжелыми соматическими заболеваниями в стадии обострения, инфарктом миокарда в анамнезе, язвенно-эрозивными расстройствами желудочно-кишечного тракта, не принимающие антикоагулянты, кортикостероидную терапию.

Всем больным проводилась дентальная имплантация по одно- и двухэтапной методике и установлены имплантаты фирмы Medentis Medical GmbH (Германия).

Всего был установлен 261 имплантат: у 13 (20,3 %) больных – от 2-х до 3-х имплантатов, у 51 (79, 7%) больного – от 4-х до 5.

Контрольную группу составили 20 лиц сопоставимого возраста, из которых мужчин было 9 (45,0 %), женщин – 11 (55,0 %).

Обследование проводили по общепринятой методике, которая включала опрос, анализ анамнеза и осмотр, клиническое состояние полости рта. Рентгенологическое исследование проводили у всех пациентов до операции внутрикостной имплантации, в день операции, после завершения, перед проведением 2-го этапа. В начале и в динамике наблюдений оценивали гигиеническое состояние полости рта по Green-Vermillion (1964), зубной налет визуально, кровоточивость десен (H.R. Muhleman, I. Cowell, 1975).

В послеимплантационном периоде определяли клиническое состояние пациента по наличию боли в области имплантата; повышению температуры тела; отека слизистой и локальной гиперемии слизистой оболочки ротовой полости; отделяемого из раны; увеличению региональных лимфатических узлов. Течение послеимплантационного периода изучали у всех пациентов в 1–3-е и 6–7-е сутки.

Исследование локальной иммунной защиты проводили до и на 6–7-е сутки после импланта-

ции. В ротовой жидкости определяли секреторный IgA (sIgA), IgA, IgG, IgM, ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6, ИФН- γ , ИЛ-4, ИЛ-10. Концентрацию иммуноглобулинов и цитокинов определяли методом твердого иммуноферментного анализа с помощью иммуноферментных тест-систем производства ЗАО “Вектор-Бест” и “Протеиновый контур” (Россия).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием стандартных пакетов программы Statistica version 7.0 (США).

Результаты и их обсуждение. При обращении в клинику пациенты жаловались на кровоточивость десен, отмечая ее прогрессирующий характер, выделения из межзубных промежутков, нарушение статики зубов. У больных выявлена недостаточная степень гигиенического ухода за полостью рта, которая проявлялась над- и поддесневыми зубными отложениями. Показатель индекса ОНІ-S у пациентов в среднем составил $2,53 \pm 0,48$ усл. ед. (контроль – $0,40 \pm 0,06$ усл. ед., $p < 0,001$), индекса кровоточивости – в среднем $2,40 \pm 0,22$ усл. ед. (контроль – 0, $p < 0,001$). Больным проведены профессиональные гигиенические мероприятия, традиционная антимикробная терапия, и после этого, непосредственно перед зубной имплантацией, средний уровень индекса ОНІ-S и Мюллемана – Коуэлла составил $0,60 \pm 0,07$ и $0,42 \pm 0,03$ усл. ед., соответственно.

Сразу после имплантации (1–2-е сутки) все пациенты отмечали болезненность, отечность и гиперемию, которые на 3-и сутки регрессировали у 39 (60,9 %) больных, а у 25 (39,1 %) пациентов был диагностирован острый мукозит, выраженный отек и гиперемией мягких тканей в зоне имплантата. В соответствии с этими показаниями обследованные были разделены на 2 группы: I группа – без осложнений, II группа – пациенты с острым мукозитом.

При исследовании выявлено, что концентрация sIgA, IgA, IgM в среднем непосредственно до дентальной имплантации не имела существенных различий с контрольной величиной (таблица 1).

Через 6–7 дней после имплантации у пациентов I группы содержание sIgA не отличалось от

Таблица 2 – Концентрация цитокинов в ротовой жидкости до и после дентальной имплантации

Цитокин, пг/мл	I группа (n = 39)		II группа (n = 25)		Контроль (n = 20)
	до имплантации	после имплантации	до имплантации	после имплантации	
ФНО- α	3,77 ± 1,40	8,73 ± 1,18*	4,83 ± 1,30	30,05 ± 1,68*#	3,50 ± 0,62
ИЛ-1 β	39,12 ± 1,80	41,14 ± 2,42	38,92 ± 1,76	166,12 ± 4,44*#	44,02 ± 2,02
ИЛ-6	2,34 ± 0,50	3,30 ± 0,46*	2,40 ± 0,60	32,0 ± 4,02*	2,0 ± 0,50
ИФН-g	12,60 ± 1,56	11,16 ± 1,10	13,02 ± 1,08	9,27 ± 1,21*	12,78 ± 1,16
ИЛ-4	14,06 ± 2,40	16,22 ± 2,70	14,85 ± 2,14	21,30 ± 3,05*	13,48 ± 2,10
ИЛ-10	9,14 ± 1,04	8,70 ± 1,22	9,10 ± 1,10	7,03 ± 1,15*	9,90 ± 1,48

Примечание. Статистическая достоверность различий: * – с контрольной группой; # – между I и II группой ($p < 0,05$ – $0,001$).

Таблица 3 – Коэффициенты соотношения про- и противовоспалительных цитокинов в ротовой жидкости до и после имплантации

Соотношение	Период имплантации	I группа (n = 39)	II группа (n = 25)	Контрольная группа (n = 20)
ФНО- α /ИЛ-4	до	0,268	0,325	0,260
	после	0,538*	1,41*#	
ФНО- α /ИЛ-10	до	0,412	0,531*	0,353
	после	1,00*	4,274*#	
ИЛ-1 β /ИЛ-4	до	2,782	2,621	3,265
	после	2,536	7,799*#	
ИЛ-1 β /ИЛ-10	до	4,280	4,277	4,446
	после	4,729	23,630*#	
ИЛ-6/ИЛ-4	до	0,166	0,162	0,148
	после	0,203	1,502*#	
ИЛ-6/ИЛ-10	до	0,256	0,264	0,202
	после	0,379*	4,552*#	
ИФН-g/ИЛ-4	до	0,896	0,877	0,948
	после	0,688*	0,435*#	
ИФН-g/ИЛ-10	до	1,378	1,431	1,291
	после	1,283	1,319	

Примечание. Статистическая достоверность различий: * – с контрольной группой; # – между I и II группой ($p < 0,05$ – $0,001$).

контрольного, а у пациентов II группы средний уровень этого показателя снизился по сравнению с контрольной величиной и с I группой на 7,0 %. После имплантации концентрация IgA в среднем у пациентов с неосложненным течением относительной контрольной величины не имела различий, у больных с острым мукозитом отмечалась тенденция к снижению. Сходную тенденцию мы наблюдали у больных этой группы и в отношении содержания IgM. Следует отметить, что до имплантации у пациентов обеих групп в ротовой полости в сравнении с контролем отмечался достоверно сниженный уровень IgM в среднем на 22,2 % ($p < 0,05$). В послеимплантационный период у больных I группы выявлялось по-

вышение этого иммуноглобулина, и разница с контрольным показателем составила 11,1 %. У пациентов II группы изменений практически не отмечалось, т. е. содержание IgM оставалось на прежнем уровне. Концентрация IgG в до и постимплантационный период была выше контрольной величины. Так, до имплантации разница с контролем составила в среднем 26,0 % ($p < 0,05$). На 6–7-й день после имплантации у пациентов с неосложненным течением уровень IgG снизился и был выше контрольного на 9,6 %. У больных с осложненным постимплантационным течением, напротив, концентрация IgG повысилась, и разница с контролем составила 31,5 % ($p < 0,05$), с I группой – 20,0 %.

В таблице 2 представлены уровни цитокинов в ротовой жидкости.

Как видно из приведенных данных, после имплантации локальный уровень ФНО- α превышал контрольные значения в среднем в 2,5 ($p < 0,01$) и 8,6 раза ($p < 0,001$), соответственно, в I и II группах. При этом в постимплантационный период концентрация этого цитокина у пациентов II группы в сравнении с показателями I группы была выше в 3,4 раза ($p < 0,01$). Сходная картина отмечалась при изучении содержания ИЛ-1 β и ИЛ-6. Содержание ИЛ-1 β в на 6–7-й день постимплантационного периода у пациентов I группы было незначительно ниже контрольного показателя, тогда как у больных с острым мукозитом превышало контрольную величину в среднем в 3,8 раза ($p < 0,01$). Межгрупповой анализ выявил повышенный уровень этого цитокина после имплантации в 4,0 раза ($p < 0,01$) у пациентов II группы в сравнении с показателями I группы. Изменение содержания ИЛ-6 после дентальной имплантации во многом имело сходство с ФНО- α и ИЛ-1 β . Концентрация ИЛ-6 до имплантации у пациентов обеих групп в сравнении с контрольной существенно не различалась. В послеимплантационный период локальный уровень ИЛ-6 у больных с неосложненным течением в среднем превышал контрольный в 1,6 раза ($p < 0,05$), тогда как у пациентов с острым мукозитом – был выше в 16,0 раза ($p < 0,001$) и с I группой – в 9,7 раза ($p < 0,001$).

Концентрация ИФН-g у пациентов до дентальной имплантации в сравнении с контролем практически не различалась. Содержание ИФН-g на 6–7-е сутки после имплантации при остром мукозите по сравнению с контролем снизилось в 1,4 раза ($p < 0,05$).

Достоверная разница концентрации ИЛ-4 с контролем отмечалась при осложненном течении – в 1,6 раза ($p < 0,05$). Другой противовоспалительный цитокин – ИЛ-10, в отличие от ИЛ-4, в осложненный послеимплантационный период снижался. До имплантации концентрация ИЛ-10 у больных с контрольной группой практически не различалась. После имплантации в сравнении с контрольной величиной наблюдалось снижение продукции, но достоверное отличие выявлено у пациентов с осложненным послеимплантационным течением (в 1,4 раза, $p < 0,05$).

Результаты расчета коэффициента соотношения провоспалительного и противовоспалительного цитокинов представлены в таблице 3.

Коэффициент соотношения ФНО- α /ИЛ-4 повышался после имплантации и в сравнении с контрольным показателем был выше в 2,1 ($p < 0,05$) и в 5,4 раза ($p < 0,001$) в I и II группе, соответствен-

но, причем при остром мукозите относительно с неосложненным течением он был в 2,6 раза ($p < 0,01$) выше. Коэффициент соотношения ФНО- α /ИЛ-10 до имплантации лишь у пациентов II группы превышал контрольную величину в 1,5 раза ($p < 0,05$). В постимплантационный период показатель ФНО- α /ИЛ-10 повышался в обеих группах, превысив контрольный в 2,8 раза ($p < 0,01$) и в 12,1 раза ($p < 0,001$), соответственно, в I и II группах. Также достоверные различия определялись между группами, в сравнении с I группой во II группе он был выше в 4,3 раза ($p < 0,01$). Анализ показателей ИЛ-1 β /ИЛ-4 и ИЛ-1 β /ИЛ-10 выявил значимое различие у пациентов с острым мукозитом в постимплантационный период. Коэффициент соотношений ИЛ-1 β /ИЛ-4 и ИЛ-1 β /ИЛ-10 во II группе превышал контрольный в 2,4 ($p < 0,05$) и 5,3 раза ($p < 0,01$), соответственно, и у пациентов I группы в 3,1 ($p < 0,01$) и в 5,0 раз ($p < 0,01$). Выявлено повышение коэффициента соотношения ИЛ-6/ИЛ-4 у пациентов II группы после имплантации относительно контрольного в 10,1 раза ($p < 0,001$). Статистически значимое повышение отмечалось между показателем ИЛ-6/ИЛ-10 после имплантации и контрольной величиной в I группе в 1,9 раза ($p < 0,05$) и II группе – в 22,5 раза ($p < 0,001$). Между группами пациентов разница составила 12,0 раз ($p < 0,001$). Коэффициент соотношения ИФН-g/ИЛ-4 относительно контроля, напротив, снижался в постимплантационный период, в I группе в 1,4 раза ($p < 0,05$), во II группе – в 2,2 раза ($p < 0,05$). При этом у пациентов II группы в сравнении с I группой снижение было более выраженным (в 1,6 раза, $p < 0,05$).

Таким образом, сниженный IgM и повышенный IgG, а также тенденция к снижению sIgA у пациентов с осложненным течением постимплантационного периода свидетельствовали, о нарушении механизмов гуморальной защиты слизистой оболочки полости рта. Исследования, проведенные на 6–7-е сутки после имплантации, позволили установить повышенный уровень в ротовой жидкости ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6. Повышение коэффициентов ФНО- α /ИЛ-4, ФНО- α /ИЛ-10, ИЛ-1 β /ИЛ-4, ИЛ-1 β /ИЛ-10, ИЛ-6/ИЛ-4, ИЛ-6/ИЛ-10 свидетельствует о Th1-поляризации иммунного ответа, что согласуется с данными литературы [9–12]. При этом изменение баланса про- и противовоспалительных цитокинов в ротовой жидкости в основном отмечалось в постимплантационный период и, особенно, при осложненном его течении в первые 6–7-е сутки.

Согласно полученным результатам можно рекомендовать включение в схему терапии пациента в постимплантационном периоде иммуномодулирующие препараты.

Литература

1. *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.
2. *Параскевич В.Л.* Дентальная имплантология / В.Л. Параскевич. 2-е изд. М.: Медицинское информационное агентство, 2006. 400 с.
3. *Saini R.* Dental Implants: A Review // Research and reviews: Journal of dental sciences. 2013. Vol. 1. Issue 3. P. 8–11.
4. *Алиев А.М.* Обоснование применения дентальной имплантации в комплексе лечения пациентов с дефектами зубных рядов (Обзор литературы) / А.М. Алиев // Молодой ученый. 2016. № 26. С. 193–196.
5. *Алымбаев Р.С.* Основы теории и практики внутрикостной и дентальной имплантологии / Р.С. Алымбаев, Т.Т. Сельпиев, П.Т. Жолуева. Бишкек, 2014. 196 с.
6. *Misch C.E., Dietsh F.* Bone grafting materials // Implant Dent. 2013. Vol. 2. P. 158–167.
7. *Рева Г.В.* Опыт проведения дентальной имплантации у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне контроля местного иммунного гомеостаза / Г.В. Рева, В.Е. Толмачев, Ю.Ю. Первов и др. // Фундаментальные исследования. 2013. № 5-1. С. 129–134.
8. *Мащенко И.С.* Клинико-иммунологический мониторинг в послеоперационном периоде у больных после внутрикостной дентальной имплантации / И.С. Мащенко, И.А. Самойленко // Медицинские перспективы. 2013. Т. 18. № 4. С. 13–19.
9. *Лепский В.В.* Реакция местного гуморального иммунитета на дентальную имплантацию у лиц молодого возраста / В.В. Лепский, А.Г. Прудус, А.А. Бабеня // Вестник стоматологии. 2014. № 4 (89). С. 49–51.
10. *Самойленко И.А.* Предоперационная подготовка больных с генерализованным пародонтитом к дентальной имплантации / И.А. Самойленко // Вісник стоматології. 2014. № 3. С. 63–65.
11. *Biomechanics of dental implants: handbook for researchers*; ed. Murat Cehreli. N.Y.: Nova Science Publishers. 2012. 365 P.
12. *Kathariya R., Pradeep A.R.* Salivary proteomic biomarkers for oral diseases: a review of literature // Archives of Oral Science and Research. 2010. Vol. 1. № 1. P. 43–49.