

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРОВИ КАК ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА НА СТОМАТОЛОГИЧЕСКОМ ПРИЕМЕ

Д.В. Михальченко, Ю.А. Македонова, О.Ю. Афанасьева

*ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
кафедра пропедевтики стоматологических заболеваний,
кафедра стоматологии института ИМФО*

С развитием на стоматологическом приеме дентальной имплантации неуклонно растет и количество постпротетических осложнений, проявляющихся периимплантационным мукозитом и дентальным периимплантитом. Если явления мукозита носят обратимый характер, то из-за деструкции костной ткани вокруг дентального имплантата невозможно восстановить целостность кости. Важным диагностическим критерием является ранняя диагностика врача-стоматолога начальных изменений периимплантатной ткани воспалительного генеза. Стресс является одним из факторов развития постпротетических осложнений. В данной работе на основании иммунологических показателей крови определены факторы, отвечающие за развитие стресс-запускающей реакции. На основании общего и биохимического анализа крови определены показатели, позволяющие оценить стрессовую ситуацию в исследуемых группах (концентрация кортизола, щелочной фосфатазы, индекс Гаркави, адреналин, норадреналин) у больных с постпротетическими осложнениями в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения и лечения. Доказано изменение иммунологических показателей на фоне психоэмоционального стресса у пациентов с постпротетическими осложнениями.

Ключевые слова: мукозит, имплантат, осложнения, адреналин, норадреналин, индекс Гаркави.

DOI 10.19163/1994-9480-2020-3(75)-70-74

IMMUNOLOGICAL BLOOD ANALYSIS AS A DIAGNOSTIC FACTOR OF PSYCHOEMOTIONAL STRESS AT A DENTAL APPOINTMENT

D.V. Mikhailchenko, Yu.A. Makedonova, O.Yu. Afanasyeva

*FSBEI HE «Volgograd State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Department of propeдевitics of dental diseases, Department of dentistry, Institute of the CMPE*

With the development in dentistry of dental implants is growing steadily and the number postprostectomy complications, manifested periimplantation mucositis and dental periimplantitis. If the phenomena of mucositis are reversible, then the destruction of bone tissue around the dental implant is impossible to restore the integrity of the bone. An important diagnostic criterion is early diagnosis by a dentist of initial changes in periimplant tissue of inflammatory origin. Stress is a factor in the development of postprotetic complications. In this paper, based on the immunological parameters of blood, the factors responsible for the development of a stress-triggering reaction are determined. Based on the General and biochemical blood analysis, indicators were determined that allow assessing the stress situation in the study groups (cortisol concentration, alkaline phosphatase, Garkavi index, epinephrine, noradrenaline) in patients with postprotetic complications in the near and long-term follow-up and treatment. Proven change of immunological indices on the background of psychoemotional stress in patients with postprostectomy complications.

Key words: mucositis, implant, complications, epinephrine, norepinephrine, Garkavi index.

Выявление стресса, психоэмоционального расстройства объективными и достоверными методами является одной из главных проблем в здравоохранении [2]. В отечественной и зарубежной литературе имеются сведения о применении ЭКГ, ЭЭГ, фотоплетизмографии как способов диагностики психоэмоционального стресса, с использованием различных сенсоров [1]. Несмотря на полученные результаты, поиску достоверного метода диагностики стресса по-прежнему уделяется много внимания [3].

Исходя из данных, свидетельствующих о том, что стресс является общим адаптационным синдромом, представляющим собой совокупность неспецифических реакций организма, мобилизующих энергетические и пластические ресурсы для специфической перестройки различных его

систем, в формировании и последующем отключении стрессовой реакции, как общего адаптационного синдрома, участвует стресс-реализующая и стресс-лимитирующая система [12]. Симпатическая нервная система работает как стресс-реализующая, мобилизует защитные силы организма в ответ на повреждающий фактор, что, в свою очередь, приводит при длительном воздействии к нейропатологиям [7]. Гуморальный компонент также относится к стресс-реализующей системе за счет работы гормонов коркового и мозгового слоя надпочечников и гормонов щитовидной железы, что приводит к эндокринной патологии [8].

К системе, которая препятствует побочным эффектам стресс-реализующей системы за счет работы парасимпатической нервной системы,

ГАМК-ергической системы и простагландинов относится стресс-лимитирующая [4, 11].

Постпротетические осложнения при дентальной имплантации сопровождаются болевым симптомом [5], приводящим к нарушениям психоэмоционального состояния, что отражается на характере поведения пациентов, помимо этого, нередко психоэмоциональный стресс является фактором провокации и фиксации развившихся осложнений [6, 9, 10]. Наличие стрессорного состояния при выявленной патологии, а также влияние различных типов терапевтических подходов лечения постпротетических осложнений отражается в динамике изменений концентраций как катехоламинов (адреналин, норадреналин) [13], так и глюкокортикоидов (кортизол) – гормонов мозгового вещества и коры надпочечников [14].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Провести сравнительный иммунологический анализ клинико-лабораторных показателей, имеющих важное значение в диагностике психоэмоционального стресса, степени тяжести и эффективности проводимой терапии постпротетических осложнений при дентальной имплантации.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенное исследование включало диагностику и наблюдение 120 пациентов с постпротетическими осложнениями при дентальной имплантации до начала и в динамике лечения. Больные были рандомизированы методом конвертов на группы в соответствии со схемой терапии: I группа (контрольная) – 30 пациентов, в терапии которых будет использоваться традиционная форма терапии; II группа – 30 пациентов, в комплексном лечении которых, помимо традиционной терапии, выполнялась озонотерапия; III группа – 30 пациентов, в комплексном лечении которых, помимо традиционной терапии, проводилась транскраниальная электростимуляция; IV группа – 30 пациентов, комплексное лечение которых включало комбинацию традиционной терапии, озонотерапии и транскраниальной электростимуляции.

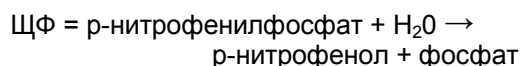
При иммунологическом исследовании изучены следующие клинико-лабораторные показатели – концентрация кортизола, щелочной фосфатазы, индекс Гаркави, адреналин, норадреналин.

Общий и биохимический анализ крови произведен с помощью лабораторного исследования. Исследована лейкоцитарная формула, концентрация глюкозы, креатинина, общего белка и других показателей. Тип адаптационной реакции (стресс, спокойная активация, переактивация) определяли по процентному содержанию лимфоцитов в периферической крови с учетом возраста. За основу

был взят индекс Гаркави, рассчитываемый по формуле:

$$\text{ИГ} = \frac{\text{лимфоциты (\%)}}{\text{сегментоядерные нейтрофилы (\%)}}$$

Определение уровня кортизола является важным показателем в диагностике стрессовой ситуации. Повышение уровня кортизола отмечается при снижении психомоторной активности, нарушении сна, депрессии. Адреналин является биохимическим катализатором стрессового состояния и выделяется надпочечниками, активизирует гликогенолиз в мышечных клетках, увеличивает частоту сердечных сокращений, повышает артериальное давление, расширяет сосуды мышц сердца, стимулирует продукцию АКТГ и глюкокортикоидов. Норадреналин – гормон мозгового вещества надпочечников, медиатор симпатической нервной системы. У некоторых депрессивных больных отмечается снижение уровня отношения норадреналина к адреналину в моче, дефицит серотонина, что сопровождается нарушением регуляции секреции кортизола. Определение щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке крови проводили спектрофотометрическим методом с использованием реагентов фирмы «Human» (Германия) и калибровочной кривой, построенной по стандартному раствору р-нитрофенола. В основу метода положена реакция, протекающая по схеме:



Измерение проводили при температуре 37 °С и длине волны Hg 405 нм (400–420 нм). Вычисляли среднее изменение оптической плотности за 1 минуту (АА/мин). Активность ЩФ рассчитывали по формуле:

$$\text{Е/л} = \text{АА/мин} \times 2757.$$

Забор крови в объеме 5 мл осуществлялся с 6.00 до 10.00 часов утра, у пациентов натощак. Накануне обследования пациентам рекомендовано было воздержаться от переизбытка, употребления соленой, острой, жирной пищи, исключить прием алкоголя, за час до обследования не курить. Забор биоматериала проводился до прохождения инструментального обследования и физиотерапевтического лечения. Венозная кровь, полученная без антикоагулянтов в центрифужную стеклянную пробирку, отстаивается в ней при комнатной температуре, далее центрифугируется в течение 10 минут при 2500 об./мин.

Повторное исследование крови для контроля показателей в динамике проведено в одинаковых условиях (время, пищевой режим) и в одной лаборатории, так как алгоритм забора крови, методика изучения и референсные значения (нормы) могут значительно отличаться в разных медицинских учреждениях.

Лабораторные исследования проводили до лечения, на 3-, 7-, 14-й день лечения, а также спустя 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев после лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

До начала терапии статистически значимых различий изучаемых показателей между группами не выявлено. При этом для всех определенных гормонов наблюдалось статистически значимое снижение, в результате терапии. Однако характер снижения в зависимости от выбранной терапии был разным.

Концентрация адреналина в I группе (традиционная терапия) достоверно снижалась до 1 месяца, с момента начала терапии. После наблюдалось относительное повышение показателей, при этом значения через 12 месяцев достоверно не отличались от 3-дневных значений.

Показатели концентрации адреналина во II группе (в комплексном лечении дополнительно применяли озонотерапию), III группе (дополнительное применение транскраниальной электростимуляции) и в IV группе (сочетание методик 1–3-й групп) вели себя аналогично первой, но при этом снижение до 1 месяца с момента начала терапии было более выражено (рис. 1).

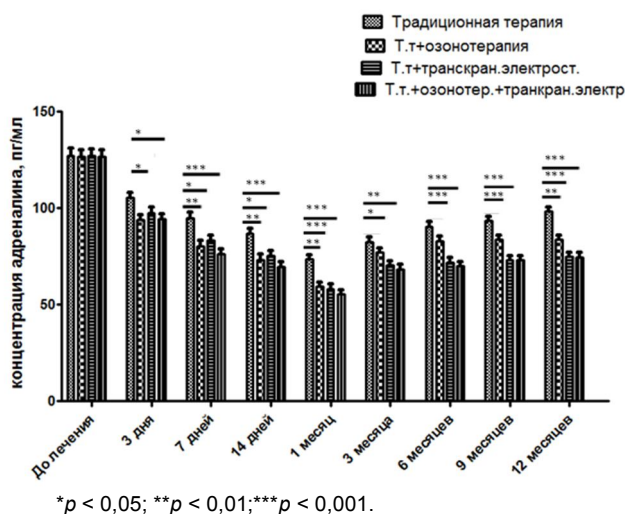


Рис. 1. Содержание адреналина в сыворотке крови. Здесь и далее: выполнен двухфакторный дисперсионный анализ (RANOVA) с пост-хок тестом Ньюмена – Кеулса; группы данных обозначены горизонтальными линиями

Межгрупповые различия были выявлены во всех сравниваемых группах. Так для II группы значения были значительно ниже, чем для I группы ($p < 0,01$) вплоть до 1 месяца, при этом в отдаленные сроки наблюдения таких различий практически не наблюдалось. При использовании транскраниальной электростимуляции наблюдалась несколько иная картина. Так, в ближайшие сроки наблюдения (до 14 дней) падение концентрации адреналина

было менее выражено (относительно группы II) по сравнению с I группой ($p < 0,01$), в то время как отдаленные сроки наблюдения характеризовались значительно более низкими показаниями концентраций ($p < 0,001$) (рис. 1).

Для норадреналина наблюдалась схожая динамика, при этом различия с группой сравнения (традиционная терапия) были более выражены (рис. 2). Так, для группы с применением в лечении осложнений озонотерапии до 1-го месяца концентрации были значительно ниже, чем в группе с традиционным типом лечения (p не ниже 0,01), в отдаленные сроки наблюдений характер значимости различий меняется и становится меньше ($p < 0,05$).

Противоположная картина динамики межгрупповых различий характерна для группы III, и в отдаленные сроки наблюдений показатели норадреналина были выражены ниже чем в I группе ($p < 0,01$). Несмотря на выраженные различия, по сравнению с I группой, остальных терапевтических схем, необходимо отметить, что достоверных различий между группами II, III и IV выявлено не было (рис. 2).

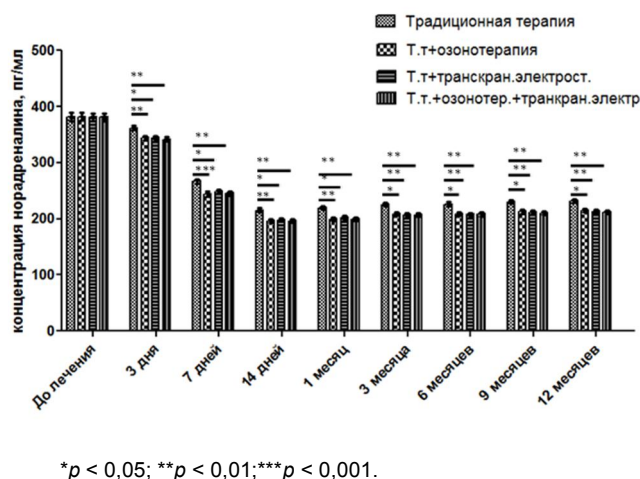
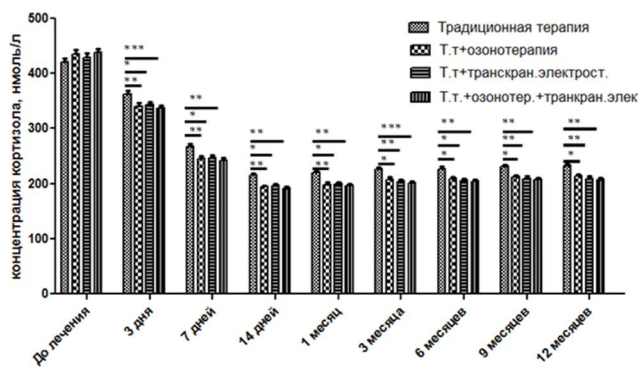


Рис. 2. Содержание норадреналина в сыворотке крови

Тенденция к снижению в ближайшие сроки наблюдения была выражена и в динамике изменения концентраций кортизола в сыворотке крови в независимости от терапевтических схем. И к 14-му дню терапии были достоверно ниже относительно начала терапии и 3 дней ($p < 0,05$). После чего следовало незначительное увеличение данных параметров.

Межгрупповые различия для кортизола были аналогичны таковым для норадреналина и адреналина. Так, в ближайшие сроки наблюдения значения концентраций кортизола были значительно ниже ($p < 0,01$) относительно группы сравнения (традиционная терапия) для комплексных видов терапий II и IV групп, в то время как для группы III – $p < 0,05$. Тем не менее, обратная ситуация наблюдалась в отдаленные сроки наблюдений (рис. 3).



* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Рис. 3. Содержание кортизола в сыворотке крови

Таким образом, анализ динамики содержания гормонов стресса в сыворотке крови продемонстрировал характерное и значительное снижение концентраций гормонов вплоть до 1 месяца, после следовало незначительное повышение концентраций. Данные тенденции свидетельствуют об эффективности применяемых терапевтических схем и, как следствии, снижении и болевой симптоматики и психоэмоционального стресса. А с учетом относительно максимального снижения концентраций представленных гормонов для группы IV, сочетающей традиционную терапию с озонотерапией и транскраниальной электростимуляцией, для которой наблюдались большие межгрупповые различия относительно традиционной терапии как в ближайшие, так и отдаленные сроки наблюдений, можно утверждать, что данная схема оказалась наиболее эффективна в лечении постпротетических осложнений.

Индекс Л. Х. Гаркави. Известно, что лейкоцитарная формула является интегральным показателем баланса всех гомеостатических систем организма. Причиной лейкоцитарных перестроек часто является общая мобилизация защитных механизмов организма, поэтому она с успехом используется для оценки неспецифической реакции организма. Так, индекс Гаркави отображает взаимоотношение гуморального и клеточного звеньев иммунитета, оценку стрессового состояния, а также оценку адаптационных реакций тренировки и активации, с помощью которой реализуется лечебный эффект воздействия различных физиологических и терапевтических факторов.

Повышение индекса Гаркави было выявлено во всех исследуемых группах, при этом значения индекса не превышали 0,7 до начала терапии. Данные значения свидетельствуют о дисбалансе в количественном составе клеток периферической крови и связаны с относительным лимфоцитозом, при снижении процентного соотношения сегментоядерных нейтрофилов. Таким образом, данное состояние можно трактовать как фактор активной реакции (так называемая «переактивация»), что также соотносимо и с полученным цитокиновым профилем.

Оценивая индекс Гаркави, выявили стабильное снижение индекса во всех группах в течение 2 недель, что свидетельствует о снижении активного воспалительного процесса. Нормальные значения индекса сохранялись и на 30-е сутки. В отдаленные сроки (3, 6, 9, 12 мес.) наблюдения был выявлен статистически значимый рост ($p < 0,05$) индекса в группах с традиционной терапией постпротетических осложнений и при терапии комбинированной с озонотерапией, относительно 14-го дня наблюдения. В то же время в группах III и IV статистически значимый рост ($p < 0,05$) индекса соответствовал лишь 9- и 12-му месяцу наблюдения.

Несмотря на сопоставимый характер динамики индекса Гаркави для всех групп, наблюдались значимые различия между группами (рис. 4). Так, при терапии дополненной озонотерапией значения индекса были достоверно ниже, чем в I группе до 30 сут., в отдаленные же сроки наблюдений различий с традиционной терапией не наблюдалось. В то же время на 3 и 6 мес. наблюдения индекс был значительно выше, чем в III и IV группах, для которых значение индекса Гаркави находилось в пределах нормы.

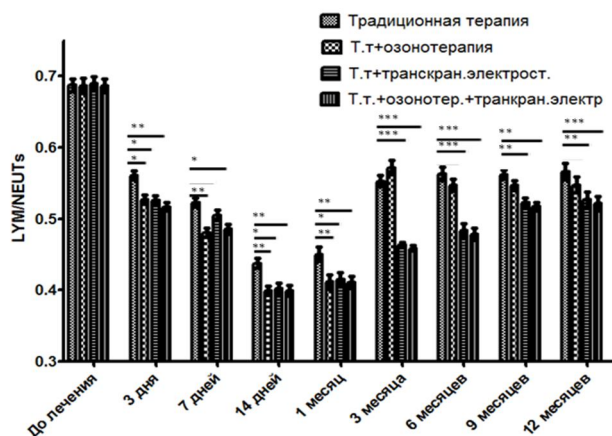


Рис. 4. Индекс стресса по Л.Х. Гаркави

Щелочная фосфатаза. Анализ динамики изменения содержания щелочной фосфатазы в сыворотке крови выявил определенные закономерности. Несмотря на то, что значения не выбивались из пределов норм, до начала терапии были зафиксированы минимальные концентрации щелочной фосфатазы.

До 1 месяца следовало стабильное увеличение концентрации фермента во всех группах. При этом в группе пациентов, получающих комбинированную терапию с использованием и транскраниальной электростимуляции, и озонотерапии, на фоне традиционной терапии наблюдались значительно более высокие показатели ($p < 0,01$) относительно остальных групп в каждой временной точке (рис. 5).

На 14-е сутки терапии в группах сравнения значения концентрации ЩФ была достоверно выше в сравнении с группой, в которой использовалась традиционная терапия постпротетических осложнений;

133,2559 ± 9,22 vs 141,248 ± 9,216 ($p < 0,05$); vs 142,256 ± 9,8503 ($p < 0,01$); vs 144,464 ± 9,593 ($p < 0,001$).

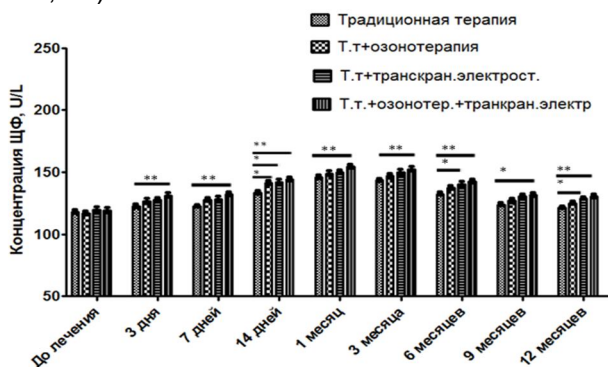


Рис. 5. Содержание ЩФ в сыворотке крови

Увеличение содержания ЩФ до 1 месяца и дальнейшее удержание значений в фазе плато может свидетельствовать о том, что при применении терапии, в особенности комбинированной с озонотерапией и транскраниальной электростимуляцией, активируются процессы синтеза костной ткани, которые начинают в значительной степени превалировать над процессами ее резорбции (если они имели место при осложнении), о чем свидетельствует нормализация уровней изучаемых ферментов – маркеров костного гомеостаза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных данных можно сказать, что применение комбинированного метода лечения, заключающегося в комбинации транскраниальной электростимуляции в сочетании с озонотерапией, при лечении постпротетических осложнений при дентальной имплантации является целесообразным, симптоматически и патогенетически обоснованным способом. Результаты исследования наглядно показывают, что психозмоциональный стресс может являться первопричинным фактором в развитии периимплантационного мукозита. Данный факт необходимо учитывать врачам-стоматологам при составлении плана лечения подобного рода осложнений.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Лепилин А.В., Захарова Н.Б., Фищев С.Б. и др. / Lepilin A.V., Zakharova N.B., Fishchev S.B. Особенности динамики показателей цитокинового профиля и ангиогенеза десневой жидкости у пациентов при установке дентальных имплантатов / Osobennosti dinamiki pokazateley tsitokinovogo profilya i angiogeneza desnevoy zhidkosti u patsiyentov pri ustanovke dental'nykh implantatov [Features of the dynamics of cytokine profile and angiogenesis in the gingival fluid in patients with the installation of dental implants] // *Parodontologiya*. – 2018. – Т. 23, № 1. – С. 26–29. (In Russ.; abstr. in Engl.).

2. Михальченко Д.В., Македонова Ю.А., Поройский С.В. / Mikhal'chenko D.V., Makedonova Yu.A., Poroyskiy S.V. Стресс как фактор-предиктор развития перимплантита (обзор) / Stress as a predictor of perimplantitis development (review) // *Georgian medical news*. – 2019. – № 9 (294). – С. 46–50. (In Russ.; abstr. in Engl.).

3. Соловьев М.М., Орехова Л.Ю., Лобода Е.С. и др. / Soloviev M.M., Orekhova L.Yu., Loboda E.S., et al. Опыт применения экспресс-диагностики психо-сенсорно-анатомо-функциональной аутодезадаптации на пародонтологическом приеме / Opyt primeneniya ekspress-diagnostiki psikho-sensorno-anatomo-funktsional'noy autodezadaptatsii na parodontologicheskom priyeme [Experience in the use of express diagnostics of psycho-sensory-anatomical-functional autodesadaptation at a periodontal appointment] // *Parodontologiya*. – 2019. – № 4. – С. 365–371. (In Russ.; abstr. in Engl.).

4. Gruber R., Varga F., Fischer M.B. Platelets stimulate proliferation of bone cells: involvement of platelet-derived growth factor, microparticles and membranes // *Clin Oral Implants Res*. – 2002. – Vol. 13 (5). – С. 529–535.

5. Luthra S., Grover H.S., Maroo S. Genomic Biomarkers: Revolutionizing Diagnosis and Resolution of Periodontal Disease // *J Dent & Oral Disord*. 2016. – Vol. 2(6). – P. 1033. – URL: <https://www.austinpublishinggroup.com/dental-disorders/fulltext/jdod-v2-id1033.php>.

6. Mahato N., Wu X., Wang L. Management of peri-implantitis: a systematic review, 2010–2015 // *SpringerPlus*. – 2016. – No. 5. – P. 105–114.

7. Pessoa R.S., Muraru L., Júnior E.M., et al. Influence of implant connection type on the biomechanical environment of immediately placed implants-CT-based nonlinear, three-dimensional finite element analysis // *Clin Implant Dent Relat Res*. – 2010. – Vol. 12. – P. 219–234.

8. Renouard F., Rangert B. Risk factors in implant dentistry // *JIMDR*. – 2004. – 182 p.

9. Riben-Grundstrom C., Norderyd O., Andr U., Renvert S. Treatment of periimplant mucositis using a glycine powder air-polishing or ultrasonic device // *A randomized clinical trial*. – 2009. – No. 2. – P. 33–45. – doi: 10.1111/jcpe.12395.

10. Ritty Jeba E., Saravanan T., Balasubramanian B. Natural Antioxidants in Dentistry – Review Article // *International Journal of Dental Sciences and Research*. – 2015. – Vol. 3, no. 1. – P. 20–23.

11. Shimizu T., Kubota T., Iwasaki M., Morozumi T.. Changes in biomarkers after initial periodontal treatment in gingival crevicular fluid from patients with chronic periodontitis presenting with drug-induced gingival overgrowth // *Open journal of stomatology*. – 2016. – Vol. 6 (2). – P. 64–72. – URL: <http://dx.doi.org/10.4236/ojst.2016.62008>.

12. Schmidlin P.R., Sahrman P., Ramel C., et al. Peri-implantitis prevalence and treatment in implant-oriented private practices: a cross-sectional postal and Internet survey // *Schweiz Monatsschr Zahnmed*. – 2012. – Vol. 122, No. 12. – P. 1136–1144.

13. Strietzel F.P., Neumann K., Hertel M. Impact of platform switching on marginal perimplant bone-level changes. A systematic review and meta-analysis // *Clin Oral Impl Res*. – 2015. – No. 26. – P. 342–358.

14. Wolfart S., Harder S., Reich S., Sailer I. Implant prosthodontics a patient-oriented concept. – 2016. – 703 p.

Контактная информация

Михальченко Дмитрий Валерьевич – д. м. н., доцент, зав. кафедрой пропедевтики стоматологических заболеваний, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: karta007@rambler.ru