

**И. В. Майбородин, А. И. Шевела, И. С. Колесников,
Б. В. Шеплев, Т. М. Рагинова, А. Н. Ковынец, Д. Н. Ковынец**

Центр новых медицинских технологий в Академгородке
ул. Пирогова, 25/4, Новосибирск, 630090, Россия
E-mail: imai@mail.ru

ГРАНУЛЕМАТОЗНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ФИБРИНА ДЛЯ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ

Методом световой микроскопии изучали ткани десны 62 пациентов после дентальной имплантации по традиционному методу и с применением обогащенного тромбоцитами фибринового сгустка (БТФС). Обнаружено, что использование препаратов фибрина в процессе дентальной имплантации способствует более быстрому формированию соединительно-тканной капсулы, отграничивающей инородное тело от тканей организма, а значит, более прочной и ранней фиксации имплантата. Вместе с этим возможно развитие гранулематозного воспалительного процесса на присутствие БТФС с формированием типичных гигантских клеток инородных тел. Кроме того, после дентальной имплантации с применением фибриновых технологий в тканях десны присутствует повышенное количество эозинофилов.

Ключевые слова: десна, фибрин, дентальная имплантация, гранулематозное воспаление, склероз.

Известно, что фибрин, находящийся в ранах, предотвращает распространение воспалительной реакции на окружающие ткани, стимулирует пролиферацию фибробластов, миграцию фагоцитов и формирование условий для реорганизации некротизированных тканей, способствует синтезу соединительной ткани и образованию сосудов в ней [1–4]. В результате применения препаратов фибрина, например фибринового сгустка, сгустка с тромбоцитами, плазмы крови с фибриногеном и тромбоцитами, возможна более эффективная стабилизация имплантатов, в том числе и при закрытии дефектов костей верхней челюсти и других костей скелета [5–7].

Несмотря на большой объем противоречивых и взаимоисключающих данных как о положительном эффекте использования фибриновых препаратов в хирургии и стоматологии [1–7], так и о неэффективности данных методик [8; 9], сообщений о возможности развития гранулематозного воспаления на препараты фибрина (тем более аутофибрина) в литературе нет, что и послужило основанием для данной статьи.

Цель исследования: выявить побочные эффекты применения препарата фибрина для дентальной имплантации, возможности формирования гранулематозной воспали-

тельной реакции.

Материал и методы

Ткань десны изучали у 62 пациентов после дентальной имплантации. Возраст больных – 35–50 лет. Все пациенты были разделены на 5 групп в зависимости от применяемых методов хирургического вмешательства:

1-я группа – лица (29 мужчин и 33 женщины), у которых исследована десна в момент подготовки к дентальной имплантации, при формировании лоскутов слизистой оболочки для последующего укрывания места имплантации;

2-я группа – лица (6 мужчин и 6 женщин) спустя 7–8 суток после дентальной имплантации с использованием обогащенного тромбоцитами фибринового сгустка (БТФС) [1; 3];

3-я группа – больные (6 мужчин и 6 женщин), обследованные через 7–8 суток после дентальной имплантации без применения БТФС; этим пациентам дентальную имплантацию осуществляли по традиционной технологии;

4-я группа – пациенты (6 мужчин и 6 женщин), обследованные через 3 месяца после дентальной имплантации с использованием БТФС;

5-я группа – лица (4 мужчины и 8 женщин), обследованные также через 3 месяца после дентальной имплантации без применения БТФС.

Приготовление БТФС осуществляли следующим образом: из локтевой вены пациента забирали 20–60 мл крови, которую помещали в стерильные стеклянные пробирки и центрифугировали при 2 800 об./мин в течение 12 мин. После этого из пробирки отбирали верхнюю часть (обогащенный тромбоцитами фибриновый сгусток) и помещали в рану над только что установленным винтовым дентальным имплантатом системы «Конмет» (Россия).

Биопсию мягких тканей десны для гистологического исследования у пациентов после дентальной имплантации с информированного письменного согласия больных производили на 7–8 сутки в момент снятия швов и через 3 месяца при раскрытии имплантатов и начале протезирования. Биоптаты фиксировали в 4 % растворе параформальдегида на фосфатном буфере при pH 7,4 не менее 24 ч, обезвоживали в серии этанола возрастающей концентрации, просветляли в ксилоле и заключали в парафин. Срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, по Романовскому. Препараты исследовали на световом микроскопе.

Результаты исследования и обсуждение

При сравнительном изучении слизистой оболочки десны через 7–8 суток после двух вариантов установки дентальных имплантатов (2-я и 3-я группы) обнаружено присутствие большого объема бесструктурных эозинофильных масс в тканях у всех пациентов. После применения БТФС число эозинофильных депозитов визуально было значительно больше. По-видимому, эти аморфные бесструктурные эозинофильные отложения являются остатками БТФС. При хирургическом вмешательстве без БТФС наличие фибрина в тканях также возможно, поскольку фибрин всегда участвует в процессах заживления ран. Сначала протеины плазмы крови образуют депозиты на поверхности имплантата, в эти образования

проникают тромбоциты и эритроциты, формируя тонкий слой на этих протеинах [10–14].

Спустя три месяца у 2 из 12 пациентов 5-й группы в толще соединительной ткани также были расположены небольшие депозиты эозинофильного вещества без клеточной реакции (рис. 1). После операции с применением БТФС у пациентов 4-й группы эти депозиты были значительно больше по объему, встречались чаще (6 из 12 случаев), рядом с ними практически всегда присутствовали гигантские клетки инородных тел (рис. 2).

Скорее всего, обнаруженные в тканях десны эозинофильные депозиты с гранулематозным воспалением вокруг (см. рис. 2) являются остатками БТФС. Видимо, не весь фибрин, находящийся в тканях после хирургического вмешательства, рассасывался в течение трех месяцев. Остатки БТФС, даже приготовленного из аутологичной крови, по-видимому, воспринимаются иммунной системой организма как чужеродное вещество и элиминируются из места применения через фагоцитоз. Возможно, что определенную антигенность БТФС приобретает в процессе приготовления: при контакте с воздухом, инородными веществами – стеклом, металлом и т. д. Не исключено, что для процессов рассасывания БТФС важной является степень контракции фибрина или качество фибриновой сети. Необходимо отметить, что в литературе мы не обнаружили данных о формировании гигантских клеток для элиминации фибрина (тем более аутофибрина) и продуктов его распада после применения фибриновых технологий в хирургии и стоматологии.

Уже на 7–8 сутки после операции с БТФС у пациентов 2-й группы в слизистой оболочке десны были отмечены признаки склеротической трансформации. Через три месяца после хирургического вмешательства у лиц из 4-й группы были выявлены значительные проявления склероза. Причем если после операции с применением БТФС на значительных участках присутствовала типичная грубоволокнистая соединительная ткань, то после дентальной имплантации по традиционному методу такая соединительная ткань была еще не полностью сформиро-

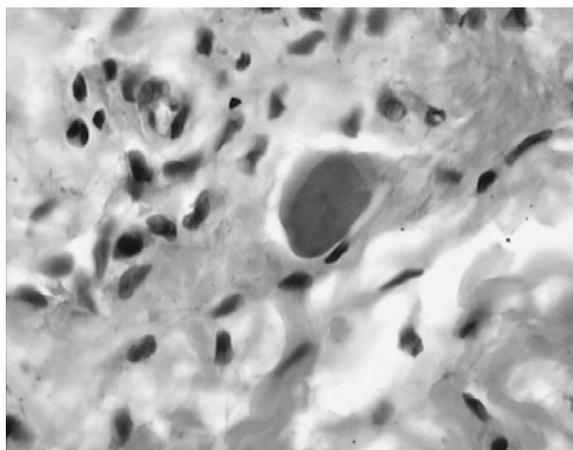


Рис. 1. Слизистая оболочка десны через три месяца после дентальной имплантации без применения БТФС.

Бесструктурный эозинофильный депозит без лейкоцитарной реакции в слизистой оболочке десны. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 500$

вана, волокна коллагена были расположены хаотично, между ними присутствовало много лейкоцитов и фибробластов.

Проявления склероза слизистой оболочки десны, по-видимому, произошли в результате развития хронической воспалительной реакции для отграничения инородного тела – имплантата. После применения БТФС соединительная ткань образуется раньше [2; 4], а быстрое развитие склеротических процессов вокруг имплантируемых искусственных материалов способствует их прочной фиксации.

Отметим, что процентное содержание эозинофилов среди тканевых лейкоцитов десны достоверно не различалось в сравниваемых группах в течение всего времени наблюдения. Однако численная плотность этих клеток к 7–8 суткам после дентальной имплантации с применением БТФС оказалась больше в 7,1 раза, чем до операции ($7,2 \pm 2,2$ и $1,0 \pm 0,6$ эозинофилов на 10^5 мкм² площади среза слизистой оболочки десны соответственно, $p < 0,05$).

Увеличение количества эозинофилов в ранний период после имплантации с БТФС может быть связано с развитием аутоиммунного компонента в воспалении; в литературе имеются данные о возможности развития аллергических реакций на препараты фибрина [15]. Таким образом, эозинофильная реакция у отдельных пациентов может служить неблагоприятным прогностическим признаком для имплантации.

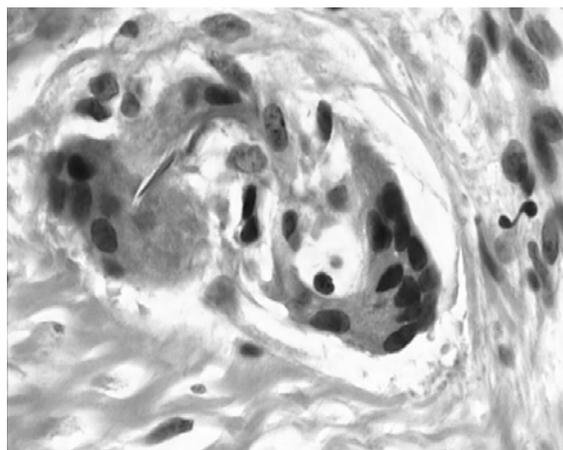


Рис. 2. Слизистая оболочка десны через три месяца после дентальной имплантации с использованием БТФС.

Гигантские клетки инородных тел в слизистой оболочке десны. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 500$

При изучении цитогаммы тканевых лейкоцитов слизистой оболочки десны были определены трудности с дифференцировкой нейтрофилов и эозинофилов. Эти проблемы обусловлены тем, что БТФС поглощается главным образом нейтрофилами и макрофагами. Нейтрофилы, содержащие в своих лизосомах и цитоплазме большой объем фибрина после окраски гематоксилином и эозином, приобретают эозинофильную окраску. В связи с этим при дифференцировке нейтрофильных и эозинофильных лейкоцитов мы обращали внимание на наличие или отсутствие гранул в цитоплазме и на структуру ядра. Эозинофилы содержали большое количество относительно крупных окрашенных гранул и классическое двухлопастное ядро в виде «пенсне», тогда как цитоплазма нейтрофилов с фибрином была равномерно (гомогенно) окрашена.

Можно заключить, что в результате использования БТФС при дентальной имплантации по сравнению с традиционной методикой более интенсивно формируется соединительная ткань, отграничивающая имплантат от организма и прочно фиксирующая его в альвеолярном отростке, что должно обеспечить большую частоту успешного проведения процедуры имплантации и меньший процент развития осложнений раннего и позднего послеоперационного периода. Следует отметить, что применение фибрина в самом процессе дентальной имплантации облегчает манипуляции с имплантатами [8].

Выводы

1. Использование препаратов фибрина в процессе дентальной имплантации способствует более быстрому формированию соединительно-тканной капсулы, отграничивающей инородное тело от тканей организма, а значит, более прочной и ранней фиксации имплантата.

2. Возможно развитие гранулематозного воспалительного процесса при отсутствии БТФС с формированием гигантских клеток инородных тел. Это диктует необходимость дальнейшего совершенствования данного метода: максимальное ограничение времени контакта БТФС с инородными средами во время его приготовления, разработка способов контроля степени контракции фибрина в БТФС и определение степени минимально необходимого объема и линейных размеров сгустка для более эффективного его применения.

3. Установлено, что после дентальной имплантации с применением фибриновых технологий в тканях десны присутствует значительное количество эозинофилов, что может являться признаком аллергизации организма. В связи с этим в послеоперационном периоде целесообразно проведение мероприятий, направленных на уменьшение вероятности развития аллергических осложнений.

Список литературы

1. *Autologous* platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration / E. Anitua, I. Andia, B. Ardanza et al. // *Thromb. Haemost.* 2004. Vol. 91, № 1. P. 4–15.
2. *Becker W.* Fibrin sealants in implant and periodontal treatment: case presentations // *Compend. Contin. Educ. Dent.* 2005. Vol. 26, № 8. P. 539–545.
3. *Platelet-rich* plasma provides nucleus for mineralization in cultures of partially differentiated periodontal ligament cells / T. Kawase, K. Okuda, Y. Saito et al. // *In Vitro Cell. Dev. Biol. Anim.* 2005. Vol. 41, № 5. P. 171–176.
4. *Soffer E. et al.* Fibrin sealants and platelet preparations in bone and periodontal healing / E. Soffer, J. P. Ouhayoun, F. Anagnostou // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2003. Vol. 95, № 5. P. 521–528.
5. *Hallman M., Nordin T.* Sinus floor augmentation with bovine hydroxyapatite mixed with fibrin glue and later placement of non-submerged implants: a retrospective study in 50 patients // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* 2004. Vol. 19, № 2. P. 222–227.
6. *Hallman M., Zetterqvist L.* A 5-year prospective follow-up study of implant-supported fixed prostheses in patients subjected to maxillary sinus floor augmentation with an 80 : 20 mixture of bovine hydroxyapatite and autogenous bone // *Clin. Implant. Dent. Relat. Res.* 2004. Vol. 6, № 2. P. 82–89.
7. *MBCP* biphasic calcium phosphate granules and tissucol fibrin sealant in rabbit femoral defects: the effect of fibrin on bone ingrowth / L. Guehenec, E. Goyenvalle, E. Aguado et al. // *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2005. Vol. 16, № 1. P. 29–35.
8. *Bone* healing around implants placed in a jaw defect augmented with Bio-Oss. An experimental study in dogs / D. Carmagnola, T. Berglundh, M. Araujo et al. // *J. Clin. Periodontol.* 2000. Vol. 27, № 11. P. 799–805.
9. *Fibrin* adhesive implant in wound healing repair of dental sockets with topical application of epsilon aminocaproic acid: histological analysis / L. E. Padovan, T. Okamoto, M. C. Rezende et al. // *J. Biomed. Mater. Res. Appl. Biomater.* 2005. Vol. 73, № 2. P. 209–213.
10. *Беликов П. П.* Процессы фибринообразования и фибринолиза в физиологии и патологии пародонта // *Стоматология.* 1986. № 2. С. 88–90.
11. *Initial* gingival tissue attachment to the deep cementum / K. Nishimura, Y. Noguchi, T. Matsumoto et al. // *J. Osaka Dent. Univ.* 1991. Vol. 25, № 1. P. 25–34.
12. *Steinberg A. D., Willey R.* Scanning electron microscopy observations of initial clot formation on treated root surfaces // *J. Periodontol.* 1988. Vol. 59, № 6. P. 403–411.
13. *Wikesjo U. M. et al.* Periodontal repair in dogs. Effect of heparin treatment of the root surface / U. M. Wikesjo, N. Claffey, J. Egelberg // *J. Clin. Periodontol.* 1991. Vol. 54, № 1. P. 60–64.
14. *Wikesjo U. M. et al.* Significance of early healing events on periodontal repair: a review / U. M. Wikesjo, R. E. Nilveus, K. A. Selvig // *J. Periodontol.* 1992. Vol. 63, № 3. P. 158–165.

15. Ockenfels H. M. et al. Allergy to fibrin tissue in dental medicine / H. M. Ockenfels, U. Seemann, M. Goos // Contact Dermatitis. 1995. Vol. 32, № 6. P. 363–364.

Материал поступил в редколлегию 26.02.2008

**I. V. Maiborodin, A. I. Shevela, I. S. Kolesnikov, B. V. Sheplev,
T. M. Ragimova, A. N. Kovintsev, D. N. Kovintsev**

The Granulomatous Inflammation After Use of Fibrin Preparations for Dental Implantation

The gingival tissues from 62 patients after dental implantation on a traditional method or with use of platelet-rich fibrin clot (PRFC) were investigated by method of light microscopy. It was revealed the use of fibrin preparations in process of dental implantation promotes faster formation of capsule from connective tissue, when limit a foreign body from organism tissues, and so-stronger and early fixing of implant. However, there is the possibility of development of granulomatous inflammation on PRFC presence with formation of typical giant cells of foreign body. Besides after dental implantation with application fibrin technologies the quantity of eosinophils increased in gingival tissues.

Keywords: gingiva, fibrin, dental implantation, granulomatous inflammation, sclerosis.