

СТАН СИСТЕМНОГО ІМУНІТЕТУ ТА ЦИТОКІНОВОГО СТАТУСУ У НЕВАГІТНИХ ЖІНОК ІЗ ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНОЮ АНЕМІЄЮ ТА СУПУТНІМ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ ПАРОДОНТИТОМ

Тімохіна Т.О., Борисенко А.В., Бичкова Н.Г.

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м.Київ, Україна

Ключові слова: генералізований пародонтит, залізодефіцитна анемія, системний імунітет, цитокіновий статус.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я кожна третя жінка в світі страждає на залізодефіцитну анемію [10, 12]. Як свідчать епідеміологічні дослідження останнього часу, зазначена проблема є далекою від остаточного вирішення і залишається актуальною як для розвинутих країн, так і для таких, що розвиваються [2, 13].

Виявлено залежність між змінами в імунній системі і вираженістю дефіцита заліза [1, 10, 14].

Як відомо, хвороби пародонта є найбільш розповсюдженими стоматологічними захворюваннями [4, 5, 7, 15, 16]. Встановлено тісний кореляційний зв'язок між тяжкістю захворювань пародонта і показниками місцевого секреторного імунітету, менше він виражений з показниками загальної неспецифічної резистентності [6]. Загальновідомо, що розвиток запалення в тканинах пародонта під впливом дії пародонтопатогенних мікроорганізмів також пов'язаний зі станом імунологічної реактивності організму [3, 9]. При захворюваннях пародонта підвищується рівень цитокінів, таких як ІЛ-1-бета та ФНП-альфа, що беруть безпосередню участь у деструктивному процесі при пародонтиті. По даним деяких авторів найінформативнішим є ІЛ-6, оскільки він сприяє гіперплазії ясен [8, 11].

Мета: вивчити особливості клітинного, гуморального імунітету та цитокінового статусу у невагітних жінок із залізодефіцитною анемією за наявності та відсутності супутнього генералізованого пародонтиту.

Матеріали та методи дослідження: Всього було обстежено 88 невагітних жінок із залізодефіцитною анемією. Вони були розподілені на дві групи: I група – 52 невагітні жінки із залізодефіцитною анемією та супутнім генералізованим пародонтитом; II група – 36 жінок із залізодефіцитною анемією та за відсутності генералізованого пародонтиту. Контрольну групу склали 24 здорові невагітні жінки.

Пацієнткам проводилась клінічне обстеження, індексна оцінка стану тканин пародонта та рентгенологічне обстеження. Лабораторні дослідження включали в себе: загальний аналіз крові з підрахунком кількості лейкоцитів, лімфоцитів та їх субпопуляцій; визначення кількості імунoglobулінів G, A, M; рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦК), ProCon IL-4; ProCon TNF β . ProCon IL-1;

ProCon IL-6. Всі ці дослідження були проведені загальноприйнятими в імунології методами.

Вміст цитокінів - ФНП-6, ІЛ-1 α , ІЛ-6 та ІЛ-4 – в слині вагітних із залізодефіцитною анемією визначали імунферментним методом за методикою виробника з використанням сертифікованих в Україні наборів ЗАТ “Вектор-Бест” (Росія, м.Новосибірськ) та аналізатора STAT FAX 303 PLUS.

Забір крові та слини проводили натще серце. Пробірки заморожували і зберігали в морозильній камері при температурі – 20°C до проведення дослідження.

Статистична обробка отриманих результатів виконана на персональному комп'ютері з використанням пакету прикладних програм Microsoft XP “Excel”.

Результати:

В I групі пацієнток було відмічено зменшення загальної кількості лейкоцитів на 48,84% порівняно із контрольною групою ($p < 0,05$), в II групі – на 41,37% ($p < 0,05$). Відносна кількість лімфоцитів в I групі обстежених становила $40,33 \pm 2,26\%$ та не мала статистично достовірних відмінностей ($p > 0,1$) від контролю, а в II групі жінок – перевищувала його значення на 53,29% ($p < 0,05$). Абсолютне число лімфоцитів периферійної крові за рахунок лейкопенії в I групі пацієнток було нижче контрольних значень на 32,78% ($p < 0,05$), а в II – не відрізнялося ($p > 0,1$) від показника контролю.

Процентний вміст CD3-лімфоцитів в I групі становив – $56,79 \pm 2,85\%$ ($p < 0,01$), в II групі – $60,97 \pm 3,45\%$ ($p < 0,1$) і не мав відмінностей від контрольних значень. Абсолютна кількість лімфоцитів даної субпопуляції була зниженою на 44,65% ($p < 0,05$) в I групі порівняно з контролем, та на 36,23% ($p < 0,05$) порівняно із показником II групи. У невагітних жінок із залізодефіцитною анемією без супутніх стоматологічних захворювань відносна та абсолютна кількість T-лімфоцитів не відрізнялася від контрольних значень.

Відносний вміст CD4-лімфоцитів в I групі жінок становив $38,38 \pm 1,93\%$ і не мав статистично значимих ($p < 0,05$) відмінностей від даних контрольної групи, а в II групі – перевищував його значення на 41,80% ($p < 0,05$). Абсолютне число лімфоцитів даної субпопуляції було нижче значень контрольної групи в I групі жінок на 36,25% ($p < 0,05$) та вище – в II групі у жінок на 33,75% ($p < 0,05$).

Процентна кількість CD8-лімфоцитів в I групі жінок із залізодефіцитною анемією не відрізнялася від контрольних значень ($p < 0,1$) і склала $17,78 \pm 0,91\%$, в II групі - була нижче показників контролю на $37,35\%$ ($p < 0,05$) та вірогідно нижче показника I групи на $32,00\%$ ($p < 0,05$). Абсолютне число Т-цитотоксичних лімфоцитів/супресорів в обох групах було нижче показника контрольної групи відповідно на $46,15\%$ ($p < 0,05$), та $40,38\%$ ($p < 0,05$).

Вищенаведені зміни складу імунорегуляторних субпопуляцій впливали на значення показника імунорегуляторного індексу: в I групі жінок він не мав відмінностей від значень контрольної групи, а в II групі – перевищував його на $93,37\%$ ($p < 0,001$).

В обох групах невагітних жінок із залізодефіцитною анемією виявлене збільшення зростання відносного та абсолютного числа В-лімфоцитів. Відсоткова кількість CD22-лімфоцитів в I групі переважала значення контрольної групи на $64,29\%$ ($p < 0,05$), а в II групі – на $82,02\%$ ($p < 0,001$), а їх абсолютне число – відповідно на $53,85\%$ ($p < 0,001$) та в 2,49 рази ($p < 0,001$). Різниця показника між групами була вірогідною і склала $38,14\%$ ($p < 0,05$).

Відносний вміст CD16-клітин у невагітних жінок із залізодефіцитною анемією не мав достовірних відмінностей від значень контрольної групи ($p < 0,1$) і становив в I групі – $19,99 \pm 1,08\%$, а в II групі – $18,86 \pm 0,97\%$. При цьому за рахунок зниження абсолютного числа лімфоцитів спостерігався дефіцит абсолютної кількості NK-клітин в I групі жінок – на $34,78\%$ ($p < 0,05$) порівняно із контролем та на $30,23\%$ ($p < 0,05$) порівняно із пацієнтами II групи.

Процентний вміст активованих CD25-лімфоцитів у невагітних жінок із залізодефіцитною анемією становив $16,84 \pm 0,87\%$, а в II групі – $14,97 \pm 0,78\%$. Обидва значення не мали вірогідних ($p < 0,05$) відмінностей від показника контрольної групи, а їх абсолютне число не мало вірогідних відмінностей від значень контрольної групи.

Відсоткова кількість CD95-лімфоцитів в обох групах обстежених також була вище значень в контролі: на $57,24\%$ ($p < 0,05$) в I групі та на $40,46\%$ ($p < 0,05$) – в II групі жінок. Одночасно в II групі обстежених спостерігалось і підвищення абсолютного числа клітин даної субпопуляції на $28,57\%$ ($p < 0,05$) (Рис. 1, 2).

Проліферативна активність лімфоцитів (спонтанна) була підвищена незалежно від наявності або відсутності супутнього генералізованого пародонтиту відповідно I та II групі – 2,31 рази ($p < 0,001$) та 2,27 рази ($p < 0,001$). Мітогеніндукована проліферативна активність лімфоцитів була збереженою в обох групах за відносними величинами ($p < 0,05$), а за абсолютними – достовірно на $29,76\%$ ($p < 0,05$).

Дослідження вмісту основних класів імуноглобулінів у сироватці крові невагітних жінок із залізодефіцитною анемією виявило зниження у II групі обстежених вмісту IgG на $35,51\%$ ($p < 0,05$) порівняно з контролем, вмісту IgA – на $35,64\%$ ($p < 0,05$) в I групі та на $30,69\%$ ($p < 0,05$) в II групі; підвищений рівень IgM на $53,49\%$ ($p < 0,05$) порівняно з контролем та на $36,55\%$ ($p < 0,05$) порівняно з I групою – у жінок II групи.

Аналіз концентрації ЦІК в обстежених групах показав, що у жінок із залізодефіцитною анемією та супутнім генералізованим пародонтитом: зниження вмісту ЦІК великого розміру на $27,10\%$ ($p < 0,05$) порівняно з контролем, підвищення концентрації ЦІК середнього розміру в 2,15 рази ($p < 0,001$) порівняно з контролем та на $18,45\%$ ($p < 0,05$) порівняно з показником II групи; підвищення концентрації ЦІК малого розміру в 3,29 рази ($p < 0,001$). У невагітних жінок із залізодефіцитною анемією без супутніх стоматологічних захворювань вміст ЦІК великого розміру був нижче контрольних значень на $29,88\%$ ($p < 0,05$), ЦІК середнього розміру – вище на $81,67\%$ ($p < 0,001$), а ЦІК малого розміру – вище в 3,18 рази ($p < 0,001$) (Рис. 3).

Аналіз цитокінового профілю сироватки крові у невагітних жінок із залізодефіцитною анемією залежно від

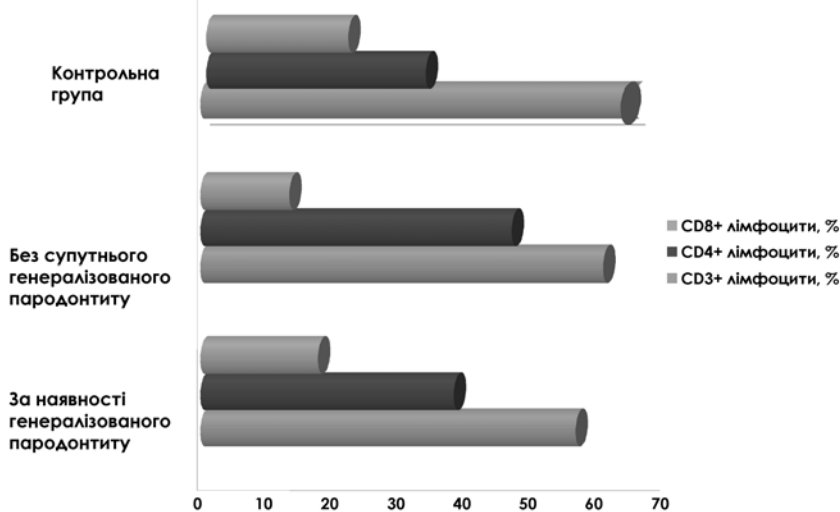


Рис. 1. Рівень лімфоцитів у невагітних жінок із залізодефіцитною анемією та супутнім генералізованим пародонтитом.

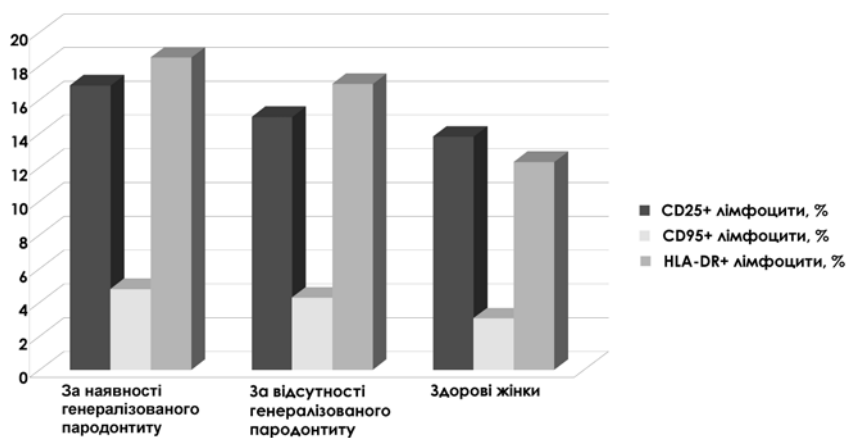


Рис. 2. Рівень активованих субпопуляцій лімфоцитів у невагітних жінок із залізодефіцитною анемією та супутнім генералізованим пародонтитом.

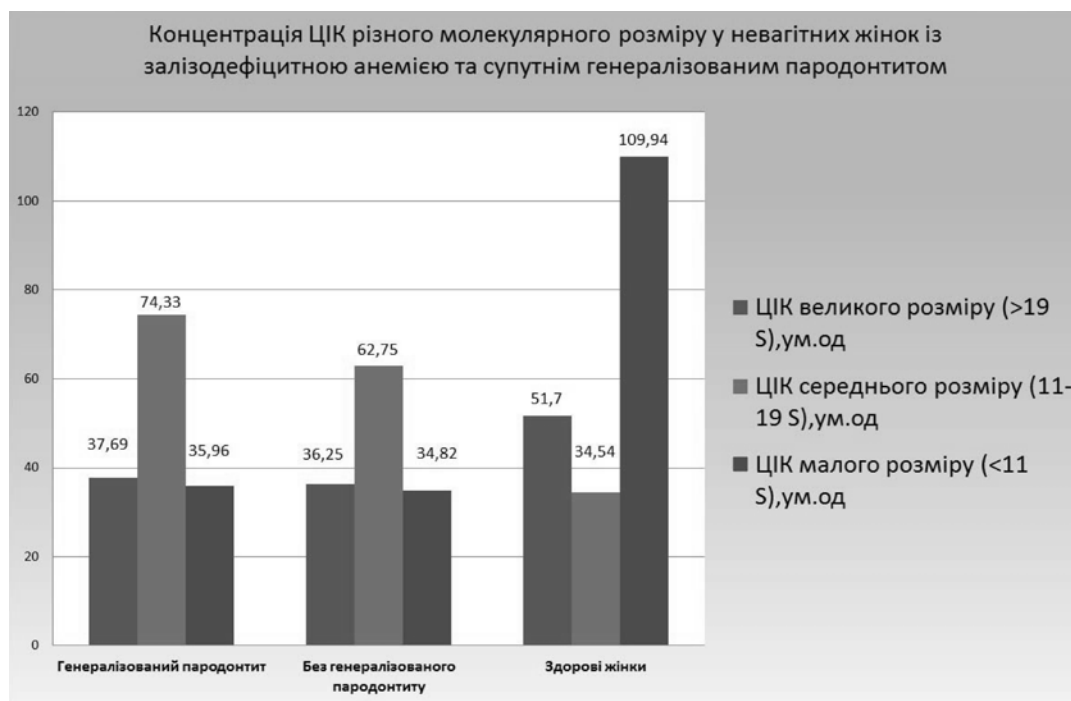


Рис.3. Рівень циркулюючих імунних комплексів у невагітних жінок із залізодефіцитною анемією та супутнім генералізованим пародонтитом.

наявності або відсутності супутніх стоматологічних захворювань показав, що в I групі обстежених рівень ФНП-б був вищим за контрольне значення в 7,06 рази та вищим на 33,36% ($p < 0,05$) за показник II групи. Вміст ІЛ-1 в I групі пацієнок перевищував контрольне значення в 4,27 рази ($p < 0,001$) та на 57,33% ($p < 0,05$) показник II групи. Концентрація ІЛ-6 у сироватці крові була вищою в обох групах від значень контролю на 108,87% ($p < 0,001$) та 81,11% ($p < 0,001$) відповідно, без вірогідних відмінностей між групами. Вміст ІЛ-4 у жінок I групи становив $15,58 \pm 0,81$ нг/мл і не мав статистично значимих відмінностей від значень в контролі ($p < 0,1$). В II групі жінок він теж знаходився в межах контрольних значень, проте перевищував аналогічний показник I групи на 22,08% ($p < 0,05$) (Рис.4).

Висновки

1. Наявність залізодефіцитної анемії у невагітних жінок, що мають супутні стоматологічні захворювання, викликає зміни в імунному статусі, які характеризуються абсолютною лімфоцитопенією, зниженням кількості лейкоцитів, абсолютного вмісту CD3+, CD4+ та CD8+ лімфоцитів при збереженні імунорегуляторного індексу в межах норми, посиленням процесів активації в Т- та В-лімфоцитах, значним зростанням спонтанної проліферації лімфоцитів, підвищенням вмісту В-лімфоцитів та активованих CD95+ лімфоцитів, дисбалансом фізіологічних та патогенних ЦІК в сторону переважання останніх та високим рівнем активаторів запальних процесів в організмі – ФНП-б та ІЛ-1 при досить високому рівні ІЛ-6.

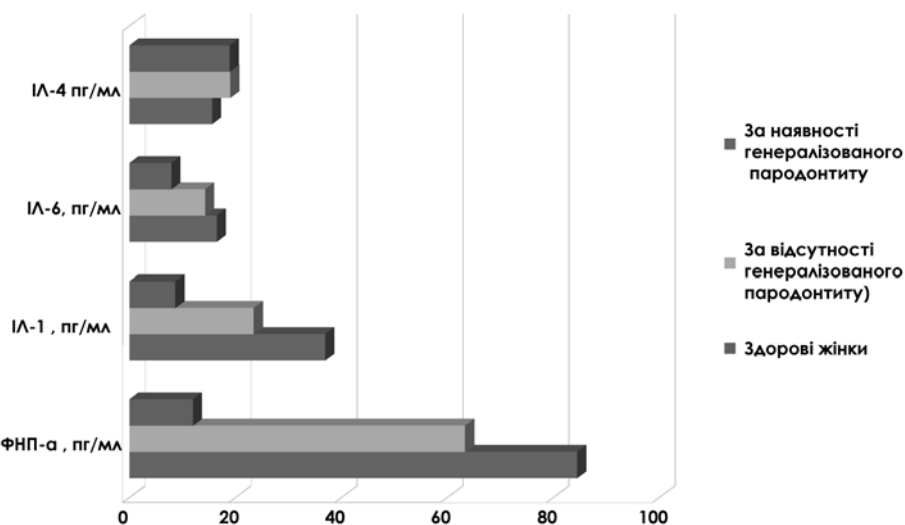


Рис.4. Рівень цитокінів у невагітних жінок із залізодефіцитною анемією та супутнім генералізованим пародонтитом.

2. За відсутності супутніх стоматологічних захворювань у невагітних жінок із залізодефіцитною анемією встановлено відносний лімфоцитоз, зростання абсолютного вмісту CD4+клітин при зниженні CD8+ супресорів/цитотоксичних, що сприяє формуванню аутоімунних порушень, підвищення рівня активованих HLA-DR+ та CD95+ лімфоцитів, спонтанної проліферації Т-лімфоцитів, сироваткового рівня IgM, дисбаланс ЦІК із значним переважанням їх патогенних фракцій та високий рівень прозапальних цитокінів – ФНП- б, ІЛ-1 та ІЛ-6, що в цілому, свідчить про вагомий внесок самого захворювання в імунний статус невагітних жінок.

3. Враховуючи вищезгадане, невагітні жінки із залізодефіцитною анемією мають бути віднесені до групи ризику виникнення розвитку генералізованого пародонтиту. Дана група пацієнток потребує розробки індивідуальних схем профілактики та патогенетично обґрунтованого лікування.

*Рецензент: Головний стоматолог МОЗ України,
д.мед.н., професор, зав.каф. стоматології
НМАПО Павленко О.В*

ЛІТЕРАТУРА:

1. Венцовський Б.М. Клініка, діагностика, профілактика та лікування гестаційної анемії / Б.М.Венцовський, О. М. Макачук // *Методичні рекомендації*. – Київ, 2004. – 24 с.
2. Видиборець С.В. Залізодефіцитна анемія в клініці внутрішніх хвороб : метаболічні порушення та їх корекція: Автореф.дис.док. мед. наук : 14.01.31.- Київ. 2004.- 36 с.
3. Грудянов А.И. Заболевания пародонта и меры их профилактики / А.И. Грудянов, О.А.Фролова // *Леч. врач.* - 2001.-№4.-С.16-18.
4. Данилевський Н.Ф. Распространенность основных стоматологических заболеваний и состояния гигиены полости рта у населения различных регионов Украины (по обращаемости). // *Современная стоматология*. – № 3. – 2003. - с.14-16
5. Данилевський М.Ф. До питання щодо етіології, класифікації та термінології захворювань пародонта. / М.Ф.Данилевський, А.В.Борисенко // *Новини стоматології*. – 2001. – № 1. – с.8-10
6. Козорез Е.М. Морфологический анализ эпителия слизистой оболочки десны в различные периоды беременности : Автореф. дис.канд. мед. наук: 14.00.15., 14.00.21. / Новосибирск, 2006.- 24 с.
7. Лукиных Л.М. Профилактика кариеса зубов и болезней пародонта. – М.: Медицинская книга. – 2003. – 196 с.
8. Мазур И.П. Костная система и заболевания пародонта. / И.П.Мазур, В.В. Поворознюк // *Современная стоматология*. – 2000. – № 2(10). – с. 32-36
9. Майборода Т.О. Структурно-функціональні порушення тканин пародонту та скелету у дівчаток пубертатного віку за функціональної недостатності гонад та шляхи їх корекції. Автореф. дис. канд. мед. наук. – Київ. – 2003. – с. 20
10. Меллина И.М. Железодефицитные состояния у женщин. Лекция для акушеров-гинекологов, терапевтов и семейных врачей.- К.: СПД Коляда О.П., 2003.- 32 с.
11. Поворознюк В.В. Менопауза та остеопороз / В.В.Поворознюк, Н.В.Григор'єва //– К. – 2002. – 356 с.
12. Путинцев А.Б. Железодефицитная анемия и современные методы ее коррекции у беременных : Автореф. дис. канд. мед. наук : 14.00.01 / - Москва, 2005.- 27 с.
13. Сербенко А.Г. Железодефицитная анемия у беременных : фето-плацентарный комплекс и нейрозндокринная адаптация / А.Г.Сербенко, З.Б.Хоминская, Л.А. Ецко //.- Кишинев.- 2001.- 226 с.
14. Тофан Н.І. Патогенетичне обґрунтування і розробка системи санаторно-курортного лікування і реабілітації вагітних жінок з анемією : Автореф. дис.канд. мед. наук:14.01.33 / Н.І.Тофан - Одеса, 2005.-38 с.
15. Matsson L. Factors influencing the susceptibility to gingivitis during childhood. [Review]//*Intern. J. Paediatric Dent.* – 1993. – Vol. 3. – № 3. – P.119-127
16. Stamm J.M. Epidemiology of gingivitis.// *J.Clin.Periodontol.* – 1986. – V.13. – № 5. – P.360-366.

**СОСТОЯНИЕ СИСТЕМНОГО ИММУНИТЕТА
И ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У НЕБЕРЕМЕННЫХ
ЖЕНЩИН С ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ
И СОПУТСТВУЮЩИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ
ПАРОДОНТИТОМ**

*Тимохина Т.А., Борисенко А.В., Бычкова Н.Г.
Национальный медицинский университет
имени А.А.Богомольца
г. Киев, Украина*

Резюме: Изучены особенности клеточного, гуморального иммунитета и цитокинового статуса у небеременных женщин с железодефицитной анемией с наличием и отсутствием генерализованного пародонтита. Обнаружены изменения в иммунном статусе, которые характеризуются абсолютной лимфоцитопенией, снижением количества лейкоцитов, абсолютного содержания CD3+, CD4+ и CD8+ лимфоцитов при сохранении иммунорегуляторного индекса в пределах нормы, усилением процессов активации в Т- и В-лимфоцитах, существенным увеличением спонтанной пролиферации лимфоцитов, повышением содержания В-лимфоцитов и активированных CD95+ лимфоцитов, дисбалансом физиологических и патогенных циркулирующих иммунных комплексов в сторону преобладания последних, а также высоким уровнем активаторов воспалительных процессов в организме – ФНО-б и ИЛ-1? при достаточно высоком уровне ИЛ-6.

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, железодефицитная анемия, системный иммунитет, цитокиновый статус.

**SYSTEMIC IMMUNITY CONDITION AND
CYTOKINENE STATUS IN NONPREGNANT WOMEN
WITH IRON DEFICIENCY ANEMIA ACCOMPANIED
BY GENERALIZED PERIODONTITIS**

*Timokhina T.O., Borisenko A.V., Bichkova N.G.
National O.O. Bohomolets Medical University,
Kiev, Ukraine*

Summary. The peculiarities of cell-mediated immunity, antibody-mediated protection and cytokinene status were studied in nonpregnant women with iron deficiency accompanied by generalized periodontitis. The changes in immune status were revealed, characterized by total lymphopenia, reduction of leucocytes, absolute CD3+, CD4+, CD8+ lymphocytes count while immunoregulatory saving within normal limits, processes reinforcement of T- and B-lymphocytes activation, prominent gaining of spontaneous lymphocyte proliferation, the enlargement of B-lymphocytes content and activated CD95+ lymphocytes, disbalance in physiologic and pathogenic CIC leading to the domination of the last and high level of inflammatory activators in the body processes –FNT- б and IL-1? at the high level of IL-1?.

Key words: generalized periodontitis, iron deficiency anemia, systemic immunity, cytokinene status.