

Резюме

Терещин В.О. Динаміка показників фагоцитарної активності моноцитів у хворих на неалкогольний стеатогепатит при лікуванні імуноактивним препаратом циклофероном.

У хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) відмічалися суттєві розлади з боку імунологічних показників, які характеризують стан макрофагальної фагоцитуючої системи (МФС), а саме зниження фагоцитарного індекса, фагоцитарного числа, індексу атракції та особливо індекс перетравлення, що свідчить про незавершеність процесів фагоцитозу та притячення функціонального стану макрофагально/моноцитарної ланки імунітету. Включення до комплексу лікування хворих на НАСГ імуноактивного препарату циклоферона поряд із ліквідацією патологічної симптоматики, та досягненням клінічної ремісії хвороби також сприяє нормалізації вивчених показників МФС.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, фагоцитарна активність моноцитів, циклоферон, лікування.

Summary

Tereshev V.O. Dynamic of phagocytic activity of monocytes at the patients with nonalcoholic steatohepatitis at treatment with immunoactive preparation cycloferon.

At the patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) was marked violations from immunological indexes which characterize the macrophage phagocytic system (MPS) state namely decline of phagocytic index, phagocytic number, index of attraction and especially overcook index, that testifies to the of phagocytic processes of macrophagal/monocytes link of immunocompetence cages uncompleteness. Use cycloferon in the treatment complex of the patients with NASH provided to liquidation of pathological symptoms, achievement of clinical disease remission and normalization of the MPS indexes.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, phagocytic activity of monocytes, cycloferon, treatment.

Рецензенти: д. мед. н., проф. Г. А. Анохіна
д. мед. н., проф. І. В. Лоскутова

УДК 612.017+616.36-022.441.31

**СТАН КЛІТИННОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ
НА ХРОНІЧНИЙ ПАРОДОНТИТ, СПОЛУЧЕНИЙ
З ХРОНІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ
ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ**

С.Ю. Труфанов*ДЗ "Луганський державний медичний університет"***Вступ**

Серед актуальних проблем сучасної стоматології захворювання пародонта займають одне із провідних місць [3,14]. Це обумовлено тим, що запальні захворювання пародонта ставляться до найпоширеніших і є головною причиною втрати зубів. По даним ВОЗ рівень захворюваності на хронічні пародонтити (ХП) у населення різних країн у віці 35-44 років становить від 65 до 98% [3,13]. Тенденція такого зростання пояснюється суттєвим впливом негативних зовнішніх чинників, загальними порушеннями екології, дією різних місцевих подразників [3]. В механізмах локального руйнування тканини при хронічному пародонтиті (ХП), який індукований мікрофлорою ротової порожнини, важлива роль належить порушенню імунологічної реактивності організму [5,12], особливо у випадках поєднаного перебігу з хронічною патологією гепатобіліарної системи (ГБС). Наявність цієї соматичної патології, що послаблює захисні сили організму, створює умови для негативних дій на пародонт як мікрофлори, тієї що є в порожнині рота, так і ендогенних пародонтопатогенних чинників [1,2]. В наших попередніх роботах показано патогенетичну значимість імунних системних та місцевих чинників у розвитку та прогресуванні ХП в сполученні з хронічною патологією ГБС [8,9].

З'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження є фрагментом НДР "Розробка оптимальних методів імунокорекції та імунореабілітації у хворих на генералізований пародонтит" (№ держреєстрації 0110U005010).

Метою дослідження було вивчення клітинної ланки імунітету у хворих на ХП, сполучений з хронічною патологією ГБС.

Матеріали та методи дослідження

Для реалізації мети дослідження було обстежено 42 хворих на ХП, які водночас знаходились на диспансерному обліку гастроентеролога з приводу хронічної патології ГБС. Вік пацієнтів склав від 18 до 56 років, серед них було 18 чоловіків (42,9%) та 24 жінок (57,1%). Діагноз захворювання пародонта встановлювали на підставі клінічних і рентгенологічних показників. У всіх пацієнтів з анамнезу виявлено, що тривалість захворювання складала 3-8 років (середня тривалість $5,4 \pm 0,6$ років), а тяжкість хвороби оцінювалася як другого ступеня. Діагностику патології ГБС проводили з урахуванням даних анамнезу, результатів клінічного та лабораторного (біохімічного) обстеження, яке характеризувало функціональний стан печінки та жовчного міхура, а також даних сонографічного дослідження органів черевної порожнини [7]. Хворим на ХП, сполучений з хронічною патологією ГБС, проводилось місцеве лікування пародонту [4], та терапія захворювань печінки, жовчного міхура та жовчовивідних шляхів згідно рекомендацій [10].

Для реалізації мети дослідження проводили імунологічне обстеження хворих, що знаходилися під наглядом. Показники клітинної ланки імунітету вивчали за допомогою цитотоксичного тесту [11] з використанням моноклональних антитіл (МКАТ). У роботі використовували комерційні МКАТ класів CD3+, CD4+, CD8+, CD22+ виробництва НВЦ "МедБіоСпектр" (РФ - Москва). Фенотипування лімфоцитів переферійної крові проводили за допомогою метода непрямої імунофлуоресценції [4]. При цьому МКАТ класу CD3+ вважали відносними до тотальної популяції Т-лімфоцитів, CD4+ - до субпопуляції Т-хелперів/індукторів, CD8+ - до субпопуляції Т-супресорів/кілерів, CD22+ - до тотальної популяції В-лімфоцитів [4]. Підраховували імунорегуляторний індекс CD4/CD8, як співвідношення лімфоцитів переважно з хелперною та супресорною активністю [11]. Функціональну активність Т-лімфоцитів вивчали за допомогою реакції бласттрансформації лімфо-

цитів (РБТЛ) при її постановці мікрометодом з використанням в якості неспецифічного активатора (мітогена) ФГА [10].

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 3600+ за допомогою одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 2003, Microsoft Exel та Statistica) з урахуванням принципів, прийнятих у медико-біологічних дослідженнях [6].

Отримані результати та їх обговорення

До початку лікування клінічна картина ХП характеризувалася скаргами на болісність ясен, їх кровоточивість та неприємний запах з ротової порожнини. У всіх хворих при місцевому огляді виявлено хронічний запальний процес тканин пародонту, рухливість зубів, у деяких пацієнтів спостерігали витікання гною з пародонтальних карманів.

Водночас у пацієнтів виявлялися клініко-лабораторні ознаки загострення хронічного патологічного процесу у ГБС. У більшості хворих виявлялася тяжкість у правому підребер'ї, більшість пацієнтів скаржилися також на слабкість, нездужання, зниження емоційного тонусу. У 71,4% пацієнтів хворих спостерігалися позитивні симптом Кера та/або Ортнера, у 35,7% зберігалася гепатомегалія. У хворих виявлялися зміни з боку функціональних проб печінки, які характеризувалися вірогідним підвищеннем вмісту зв'язаної фракції білірубіну та загального білірубіну (в середньому в 1,5-1,8 разів; $P < 0,05$). Виявлено помірне збільшення активності амінотрансфераз у сироватці крові обстежених хворих, зокрема АлАт була підвищена стосовно норми в 1,5 рази, АсАт - 1,3 рази. Тимолова проба також була вище за норму і досягала рівня 6-7,5 од. Рівень "печінкових" фракцій ЛДГ₄₊₅ був підвищений в середньому в 1,4 рази.

Встановлено, що до початку лікування імунологічні показники у обстежених хворих на ХП, сполучений з хронічною патологією ГБС, характеризувалися суттєвими порушенням з боку показників клітинної ланки імунітету (табл.).

При індивідуальному аналізі імунограм суттєві порушення імуноологічного гомеостазу (Т-лімфопения) виявлені у 38 (90,5%)

обстежених, при цьому помірно виражені зсуви імунологічних показників відмічені у 18 (42,6%), значні - у 21 (50,0%) пацієнтів. У решти 7 (7,4 %) пацієнтів імунологічні зсуви були незначними або рівень CD3+ залишався на ніжній межі норми. Співставляючи імунологічний статус з клінічною картиною, нами виявлено, що при рідких загостреннях хвороби рівень клітин з фенотипом CD3+ складав $0,77 \pm 0,03$ Г/л ($47,2 \pm 2,1\%$), що було в 1,7 менше норми ($P < 0,01$). При загострюваннях хвороби частіше 5-х разів на рік кількість Т-клітин набувало значення у відносному вирахуванні $44,2 \pm 1,4\%$ ($P < 0,01$), що було нижче норми при абсолютному обчисленні майже в 1,8 рази та дорівнювало $0,72 \pm 0,03$ Г/л (при нормі $1,32 \pm 0,05$ Г/л; $P < 0,01$). Т-лімфопенія у обстежених хворих супроводжувалась дисбалансом субпопуляційного складу Т-клітин, що полягало у суттєвому зменшенні числа CD4+-клітин (циркулюючих Т-хелперів/індукторів) на фоні помірного зниження числа Т-супресорів/кілерів (CD8+-лімфоцити) (табл.).

Таблиця

Показники клітинної ланки імунітету у хворих на ХП, сполучений з хронічною патологією ГБС (М±m)

Імунологічні показники	Норма	Обстежені хворі	
		до лікування	після лікування
CD-3+	%	$69,3 \pm 1,6$	$47,2 \pm 2,1^{**}$
	абс.	$1,32 \pm 0,05$	$0,78 \pm 0,03^{**}$
CD-4+	%	$45,3 \pm 1,3$	$24,2 \pm 0,8^*$
	абс.	$0,85 \pm 0,03$	$0,4 \pm 0,01^*$
CD-8 +	%	$22,1 \pm 0,7$	$20,1 \pm 0,9$
	абс.	$0,42 \pm 0,02$	$0,31 \pm 0,01^*$
CD-22+	%	$22,5 \pm 1,3$	$20,3 \pm 1,3$
	абс.	$0,42 \pm 0,03$	$0,38 \pm 0,03$
CD-4/CD-8		$2,05 \pm 0,06$	$1,29 \pm 0,03^{**}$
РБТЛ	%	$62,2 \pm 1,9$	$39,1 \pm 1,8^{**}$
			$49,1 \pm 1,4^*$

Примітка: вірогідність відмінностей розраховано до показників норми, при * - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$.

Імунорегуляторний індекс, що відображає співвідношення CD4/CD8, був менш норми в середньому в 1,6 рази ($P < 0,01$).

Що стосується гуморальної ланки імунітету, то у обстежених хворих у період загострення хвороби рівень В-лімфоцитів

у периферичній крові був помірне зниженим як в абсолютному, так і відносному обчисленні. При загостреннях ХП не частіше 2-х разів на середній рівень CD22+-клітин складав $21,3 \pm 1,1$ (при нормі $22,5 \pm 1,3\%$; $P > 0,05$). У хворих з частими загостреннями запального процесу у пародонтальних кишенах відмічалося вірогідне зниження кількості CD22+-лімфоцитів як у відносному ($20,4 \pm 1,3\%$; $P < 0,05$), так і абсолютному обчисленні ($0,34 \pm 0,02$ Г/л; $P < 0,05$).

У хворих при загостренні запального процесу в пародонтальних кишенах також був суттєво зниженим показник РБТЛ з ФГА, в середньому в 1,6 рази у порівнянні з нормою ($P < 0,01$).

В цілому ступінь вираженості порушень з боку функціональної спроможності лімфоцитів був більш значний у хворих з частими загостреннями ХП в сполученні з хронічною патологією ГБС.

Отже, у хворих на ХП, сполучений з хронічною патологією ГБС, встановлена наявність вторинного імунодефіцитного стану, який характеризується Т-лімфопенією, дисбалансом субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, переважно зі зниженням кількості Т-хелперів/індукторів (CD4+) та імунорегуляторного індексу CD4/CD8, суттєвим зменшенням функціональної активності Т-клітин за даними РБТЛ з ФГА.

При клінічному спостереженні виявлено позитивний вплив традиційного лікування на перебіг ХП, сполученого з хронічною патологією ГБС. Кровоточивість ясен припинялась в середньому на $21 \pm 1,5$ добу лікування, зменшення болю та інших неприємних відчуттів відбувалось лише на $18 \pm 1,1$ добу лікування. Зауважимо, що у 11 (26,2%) хворих залишалась виражена кровоточивість, а 9 (21,4%) ниючий біль у яснах. Стабілізація рухливості зубів у переважної більшості хворих відбувалась лише на $32 \pm 3,4$ день, у 7 (16,7%) пацієнтів рухливість зубів залишалась на початковому рівні. З боку патології ГБС також відмічено позитивний вплив проведеного лікування, але у третини пацієнтів залишались скарги на гіркоту у роті, ниючий біль у підребер'ї, залишалась гепатомегалія і певні зсуви з боку "печінкових" проб, тобто не було досягнуто стійкої клініко-біохімічної ремісії.

Після проведення загальноприйнятого лікування у пацієнтів зі сполученою патологією було проведено також повторне вивчення

показників клітинної ланки імунітету, що виявило тенденцію до поліпшення імунного статусу цих хворих. Проте слід відмітити, що кількість Т-лімфоцитів, а також субпопуляційний склад, тобто CD-4+ та CD-8+, не відновились до показників норми (див.табл.), що відбилось на значенні імунорегуляторного індексу. Так відношення CD4/CD8 під впливом проведеного лікування мало тенденцію до зростання відносно початкового значення, проте залишалось вірогідно меншим за норму ($1,71 \pm 0,03$; $P<0,05$).

Щодо показника індукованої РБТЛ після закінчення лікування, то спостерігалася слабко виражена позитивна динаміка, а саме його значення зросло в середньому в 1,3 рази і складало $49,1 \pm 1,4\%$, проте це було менше норми в 1,3 рази ($P<0,01$ до норми).

Отже, запропонований метод лікування ГП з включенням ербісолу та субаліну патогенетично обґрунтований, оскільки він позитивно впливає на клітинні показники імунітету.

Таким чином, отримані результати доводять значну роль порушень клітинної ланки імунітету в патогенезі ХП в сполученні з хронічною патологією ГБС, та неефективність загальноприйнятих засобів лікування цієї патології у подоланні імунодефіцитного стану, що потребує подальшої корекції лікувальної тактики.

Висновки

1. До початку лікування клінічна картина хронічного пародонтиту (ХП) у хворих з хронічною патологією ГБС характеризувалась скаргами на болісність ясен, їх кровоточивість та неприємний запах з ротової порожнини. У всіх хворих при місцевому огляді виявлено хронічний запальний процес тканин пародонту, рухливість зубів, у деяких пацієнтів спостерігали витікання гною з пародонтальних карманів.

2. В обстежених хворих з загостреннями хронічного пародонтиту, сполученого з хронічною патологією ГБС, має місце вторинний клітинний імунодефіцит, у більшості випадків за відносним Т-супресорним варіантом, оскільки він проявляється переважно дефіцитом циркулюючих Т-хелперів/індуktorів (CD4+) та зниженням імунорегуляторного індексу CD4/CD8 на тлі загальної Т-лімфопенії.

3. У хворих на ХП спостерігається зменшення функціональної активності Т-клітин за даними РБТЛ з ФГА.

4. Вважаємо доцільним в подальшому вивчити можливість включення до комплексу лікування хворих на ХП, сполучений з хронічною патологією ГБС, препаратів, що володіють імуноактивними властивостями.

Література

1. Болезни пародонта и патология органов пищеварения: взаимосвязи и взаимовлияния : учебное пособие / Ю.В. Еремин, И.В. Козлова, А.В. Лепилин, О.В. Кузьмина и др. - Саратов: изд-во СГМУ, 2007. - 104 с.
2. Горбачева И. А. Единство системных патогенетических механизмов при заболеваниях внутренних органов, ассоциированных с генерализованным пародонтитом / И.А.Горбачева, А.И.Кирсанов, Л. Ю.Орехова// Стоматология. - 2005. - Т. 84, № 5. - С. 24-29.
3. Данилевский Н.Ф. Заболевания пародонта / Н.Ф. Данилевский, А.В. Борисенко. - Київ: Здоров'я, 2000. - 350 с.
4. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. - 13-е изд./. - Киев: Полиграф Плюс, 2006. - 482 с.
5. Орехова Л.Ю. Иммунологические механизмы в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта : автореф. дис. на соискание ученой степени д-ра мед. наук : спец. 14.01.22 "Стоматология" / Л.Ю. Орехова. - Санкт-Петербург, 1997. - 34 с.
6. Сергиенко В.И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В.И.Сергиенко, И.Б.Бондарева. - М.: Гэотар Медицина, 2000. - 160 с.
7. Стандартизовані протоколи діагностики та лікування хвороб органів травлення: методичні рекомендації / Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, Н.Д. Опанасюк {та інш.} - Київ, 2005. - 56 с.
8. Труфанов С.Ю. Цитокіновий профіль ротоглоткового секрету у хворих на хронічний пародонтит, сполучений

з хронічною патологією гепатобіліарної системи / С.Ю. Труфанов // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. - Київ; Луганськ, 2009. - Вип. 4 (91). - С. 113-120.

9. Труфанов С.Ю. Вміст циркулюючих імунних комплексів та їхній молекулярний склад у хворих на хронічний пародонтит, сполучений з хронічною патологією гепатобіліарної системи//Український медичний альманах. - 2009. - Том 12, № 6. - С. 193-195.

10. Унифицированные иммунологические методы обследования больных на стационарном и амбулаторном этапах лечения: метод. рекомендации / под. ред. Е.Ф. Чернушенко. - Киев: МЗ Украины, 1988. - 23 с.

11. Фролов В.М. Моноклональные антитела в изучении показателей клеточного иммунитета у больных / В.М.Фролов, Н.А.Пересадин, И.Н.Баскаков//Лабораторное дело.- 1989.- № 6.- С. 71-72.

12. Шмагель К.В. Сучасні погляди на імунологію пародонтита / К.В.Шмагель, О.В. Беляєва, В.А. Черешнєв//Стоматологія. - 2003. - № 1. - С. 61-64.

13. Fedi R.F. Parodontological alphabet / R.F. Fedi, A.R. Vernino, D.L. Grey. - M: Mir, 2003. - 287 p.

14. Pihlstrom B.L. Periodontal diseases / B.L. Pihlstrom, B.S. Michalowicz, N.W. Johnson // Lancet. - 2005. - V.19, Supp.366 (9499).- P.1809-1820.

Резюме

Труфанов С.Ю. Стан клітинної ланки імунітету хворих на хронічний пародонтит, сполучений з хронічною патологією гепатобіліарної системи.

У хворих на хронічний пародонтит, сполучений з хронічною патологією гепатобіліарної системи мали місце суттєві розлади клітинної ланки імунітету, які характеризувалися Т-лімфопенією, зниженням кількості циркулюючих CD4+-лімфоцитів та суттєвим зменшеннем кількості CD8+-клітин, а також зменшеннем імунорегуляторного індексу Th/Ts. Проведення загальноприйнятого лікування у цих пацієнтів позитивно впливає на клінічний перебіг коморбідної патології, проте не забезпечує повноцінного відновлення показників клітинної ланки імунітету.

Ключові слова: хронічний пародонтит, хронічна патологія гепатобіліарної системи, патогенез, клітинна ланка імунітету.

Резюме

Труфанов С.Ю. Состояние клеточного звена иммунитета у больных хроническим пародонтитом, сочетанным с хронической патологией гепатобилиарной системы.

У больных хроническим пародонтитом, сочетанным с хронической патологией гепатобилиарной системы, выявлены существенные нарушения клеточного иммунитета, которые характеризовались Т-лимфопенией, снижением количества циркулирующих CD4+-лимфоцитов и существенным уменьшением количества CD8+-клеток, а также уменьшением иммунорегуляторного индекса Th/Ts. Проведение общепринятого лечения у этих пациентов положительно влияет на клиническое течение коморбидной патологии, но не обеспечивает полноценного восстановления показателей клеточного звена иммунитета.

Ключевые слова: хронический пародонтит, хроническая патология гепатобилиарной системы, патогенез, клеточное звено иммунитета.

Summary

Trufanov S.Yu. State cellular link of immunity in patients with chronic parodontitis combined with chronic pathology of the hepatobiliary system.

There are significant disorders cellular link of immunity in patients with chronic parodontitis combined with chronic pathology of the hepatobiliary system, which are characterized by T-lymphopenia, decrease in the number of circulating CD4+-lymphocytes and a significant decrease numbers of CD8+-cells, and decrease of immunoregulation index Th/Ts. Conducting of the generally accepted treatment at these patients positively effects the clinical current of komorbidnoy pathology, but does not provide valuable renewal of indexes of cellular link of immunity.

Key words: chronic parodontitis, chronic pathology of the hepatobiliary system, pathogenesis, indexes of cellular link of immunity.