

А.В. Борисенко, Ю.Г. Коленко, Т.О. Тімохіна

Порушення місцевого імунітету та цитокінового статусу у хворих на генералізований пародонтит

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

Актуальність. Захворювання пародонта представляють собою значну загально-медичну та соціальну проблему. У патогенезі генералізованого пародонтита важливу роль відіграють імунні механізми його розвитку. Активація пародонтопатогенною мікрофлорою моноцитів і макрофагів підвищує продукцію цими клітинами прозапальних цитокінів, що викликає дисбаланс між їх прозапальними і протизапальними пулами. Уважають, що це є однією з головних причин пошкодження пародонта, яке може призвести до утворення пародонтальних кишень і резорбції кістки альвеолярного відростка щелеп.

Мета – визначення рівня імуноглобулінів, цитокінів і циркулюючих імунних комплексів у ротовій рідині хворих на генералізований пародонтит (ГП).

Матеріали та методи. Для досягнення даної мети було обстежено 93 хворих на ГП II–III ступеня хронічного перебігу віком 42–60 років. Пацієнти були розділені на дві групи: I групу склали 43 хворих на ГП II ступеня, а II групу – 50 хворих на ГП III ступеня. Діагноз і ступінь тяжкості ГП встановлювали відповідно до класифікації М.Ф. Данилевського (1994). Було проведено імунологічне обстеження всіх хворих, яке включало визначення імуноферментним методом рівня про- та протизапальних цитокінів, циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) різної молекулярної маси та концентрації імуноглобулінів (Ig G, Ig A, Ig M) у сироватці крові та ротовій рідині.

Результати. У хворих із ГП III ступеня (II група) було виявлено достовірно вищі значення індексів кровоточивості (РВІ), РМА та індексу гігієни, що свідчило про значно більш глибокий характер ураження пародонта. У сироватці крові хворих на ГП III ступеня виявлено достовірно вищий рівень Ig G та Ig M, достовірно вищий вміст патогенних ЦІК середнього й малого розміру, а також вірогідно нижчу концентрацію фізіологічних ЦІК великого розміру. Зміни місцевого імунітету порожнини рота у хворих на ГП мають виражений і глибокий характер і прямо пропорційно залежать від ступеня захворювання.

Висновки. У хворих на генералізований пародонтит виявлено порушення системної та місцевої ланок імунної системи, які мають виражений характер і залежать від ступеня розвитку захворювання. У хворих на генералізований пародонтит у ротовій рідині спостерігається виражений дисбаланс про- та протизапальних цитокінів з вірогідним переважанням ФНП-α, ІЛ-1β та ІЛ-17А й вірогідно високий вміст Ig G на тлі значно зниженої концентрації SIg A.

Ключові слова: генералізований пародонтит, місцевий імунітет, цитокіни, секреторний імуноглобулін А, циркулюючі імунні комплекси, ротова рідина, сироватка крові.

Актуальність

На сьогодні захворювання пародонта стали пріоритетною проблемою сучасної стоматології внаслідок їх значного розповсюдження, втрати зубів і труднощів лікування [1]. За даними ВООЗ, захворювання пародонта зустрічаються у 65 % дорослого населення розвинених країн і в понад 90 % населення країн, що розвиваються. З кожним роком захворювання пародонта набувають все більше поширення серед населення України. Вони представляють собою значну загально-медичну та соціальну проблему й супроводжуються значною втратою зубів у населення відносно молодого працездатного віку. Патологічний процес у пародонті представляє собою вогнище інфекції, ротового сепсису і має значний негативний вплив на організм у цілому [1, 3, 5].

У патогенезі генералізованого пародонтиту важливу роль відіграють імунні механізми його розвитку. У розвитку хронічного запалення пародонта значну роль відіграють цитокіни. Активація пародонтопатогенною мікрофлорою моноцитів і макрофагів підвищує продукцію цими клітинами прозапальних цитокінів, що викликає дисбаланс між їх прозапальними і протизапальними пулами. Уважають, що це є однією з головних причин пошкодження пародонта, яке може призвести до утворення пародонтальних кишень і резорбції кістки альвеолярного відростка щелеп [5, 7, 9]. Уважають, що дис-

баланс прозапальних і протизапальних цитокінів при захворюваннях пародонта є наслідком неадекватної локальної імунної відповіді організму на пародонтопатогенну мікрофлору. Високі концентрації міжклітинних медіаторів запалення в ясенній рідині в пацієнтів із захворюваннями пародонта викликають розвиток пародонтальних кишень, резорбцію міжальвеолярних кісткових перегородок, зміну складу і властивостей ротової рідини [7].

Мета роботи – визначення рівня імуноглобулінів, цитокінів і циркулюючих імунних комплексів у ротовій рідині хворих на генералізований пародонтит (ГП).

Матеріали та методи дослідження

Для досягнення даної мети було обстежено 93 хворих на ГП II–III ступеня хронічного перебігу віком 42–60 років. Пацієнти були розділені на дві групи: I групу склали 43 хворих на ГП II ступеня, а II групу – 50 хворих на ГП III ступеня. Групи були рандомізовані за віком і статтю, усі пацієнти дали добровільну поінформовану згоду на участь у дослідженні. Контрольну групу склали 25 здорових осіб з аналогічним розподілом за віком і статтю із клінічно здоровими тканинами пародонта.

Діагноз і ступінь генералізованого пародонтита встановлювали згідно із класифікацією М.Ф. Данилевського (1994) [4]. Стоматологічний статус визначали за

загальноприйнятими методиками з обов'язковим опитуванням та оглядом пацієнтів. У ході обстеження проводили індексну оцінку стану пародонта: визначали індекс гігієни (ІГ) Федорова-Володкіної (1978), папілярно-маргінально-альвеолярний індекс (РМА) у модифікації С. Parma (1960), індекс кровоточивості РВІ Н.Р. Muschlemann, S. Son (1971) [4].

Було проведено імунологічне обстеження всіх хворих, яке включало визначення рівня про- та протизапальних цитокінів імуноферментним методом згідно з методикою виробника «Pro Con» (Росія) та «Diaclon» (Франція), рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) різної молекулярної маси [6] і концентрації імуноглобулінів (Іg G, Іg A, Іg M) у сироватці крові та ротовій рідині пацієнтів [8].

Статистичну обробку даних проводили з використанням пакету прикладних програм Microsoft XP Excel, а також за допомогою стандартної версії Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 17.0. Статистично достовірною вважали різницю показників при $p < 0,05$.

Результати

Отримані дані індексних показників стану пародонта представлені в таблиці 1.

Як видно з даних табл. 1, у хворих на ГП ІІІ ступеня (ІІ група) було виявлено достовірно вищі значення індексу кровоточивості (РВІ), РМА та індексу гігієни. Це свідчить про значно більш глибокий характер ураження тканин пародонта з формуванням дефектів зубного ряду.

Показники системного імунітету у хворих на ГП представлені в табл. 2.

Аналіз показників системного імунітету у хворих на ГП показав, що в пацієнтів ІІ групи в сироватці крові виявлено достовірно вищий рівень Іg G – на 25,67 % ($p < 0,05$), Іg M – на 92,71 % ($p < 0,05$) порівняно з пацієнтами І групи. Концентрація Іg A в сироватці крові не мала вірогідних відмінностей у групах пацієнтів.

У хворих на ГП ІІІ ступеня в сироватці крові було виявлено достовірно вищий вміст патогенних ЦІК середнього та малого розміру: відповідно на 33,95 % ($p < 0,05$) та 33,05 % ($p < 0,05$) більше, ніж у хворих на ГП ІІ ступеня. Також у них виявлено вірогідно нижчу – на 49,21 % ($p < 0,05$) концентрацію фізіологічних ЦІК великого розміру.

У результаті обстеження встановлено достовірно більший рівень сироваткових прозапальних цитокінів у пацієнтів ІІ групи порівняно із хворими І групи. Сироваткова концентрація ФНП- α була вище на 57,33 % ($p < 0,05$), ІЛ-1 β – на 33,38 % ($p < 0,05$), ІЛ-6 – на 47,98 % ($p < 0,05$), а ІЛ-17А – на 40,99 % ($p < 0,05$). Одночасно в сироватці крові хворих на ГП ІІІ ступеня спостерігали достовірне зниження концентрації протизапального ІЛ-4 на 34,89 % ($p < 0,05$) порівняно із хворими на ГП ІІ ступеня.

Таким чином, у хворих на ГП ІІІ ступеня було виявлено значні зміни в гуморальній ланці імунітету, які проявились гіперпродукцією сироваткових імуноглобулінів класів М і G, вірогідно вищим порівняно із хворими на ГП ІІ ступеня рівнем прозапальних цитокінів і вираженими явищами імунотоксикозу.

Таблиця 1

Індексні показники стану пародонта у хворих на генералізований пародонтит (M \pm m)

Показник	Хворі на ГП І групи (n = 43)	Хворі на ГП ІІ групи (n = 50)	Вірогідність різниці показника
Індекс гігієни (бали)	2,65 \pm 0,11	2,91 \pm 0,12	$p < 0,05$
Індекс РМА (%)	43,6 \pm 1,4	65,7 \pm 1,6	$p < 0,05$
РВІ (бали)	2,6 \pm 0,08	2,9 \pm 0,09	$p < 0,05$

Таблиця 2

Показники системного імунітету в сироватці крові хворих на генералізований пародонтит (M \pm m)

Показник	Хворі на ГП І групи (n = 43)	Хворі на ГП ІІ групи (n = 50)	Контрольна група (n = 25)
Іg G, г/л	13,75 \pm 0,78	17,28 \pm 0,87*	13,85 \pm 1,42
Іg A, г/л	1,31 \pm 0,12	1,56 \pm 0,13	1,52 \pm 0,19
Іg M, г/л	0,96 \pm 0,03	1,85 \pm 0,05*	0,96 \pm 0,08
ЦІК великого розміру (>19S), у. о.	33,08 \pm 2,21	22,17 \pm 1,14*	52,5 \pm 4,02
ЦІК середнього розміру (11–19S), у. о.	45,33 \pm 2,16	60,72 \pm 3,04*	30,98 \pm 3,52
ЦІК малого розміру (< 11 S), у. о.	37,22 \pm 1,82	49,52 \pm 5,72*	15,23 \pm 1,07
ФНП- α , пг/мл	69,6 \pm 5,8	109,5 \pm 7,4*	45,13 \pm 3,2
ІЛ-1 β , пг/мл	72,2 \pm 4,6	96,3 \pm 5,4*	40,93 \pm 3,5
ІЛ-6, пг/мл	17,3 \pm 1,9	25,6 \pm 2,7*	16,72 \pm 1,1
ІЛ-4, пг/мл	19,2 \pm 1,4	12,5 \pm 1,2*	20,51 \pm 1,9
ІЛ-17А, пг/мл	16,1 \pm 1,2	22,7 \pm 1,5*	14,5 \pm 1,3

Примітка: * – вірогідність різниці показників між групами ($p < 0,05$).

Рівень імуноглобулінів, ЦІК і цитокінів у ротовій рідині хворих на генералізований пародонтит (M±m)

Показник	Хворі на ГП I групи (n = 43)	Хворі на ГП II групи (n = 50)	Контрольна група (n = 25)
Ig G, г/л	3,75±0,38	5,96±0,42*	1,63±0,04
SIg A, г/л	0,31±0,02	0,16 ±0,01*	1,52±0,09
ЦІК великого розміру (> 19S), у. о.	36,08±2,15	19,43±1,18*	43,5±3,13
ЦІК середнього розміру (11–19S), у. о.	47,36±2,53	58,46±3,96*	35,61±3,28
ЦІК малого розміру (<11 S), у. о.	27,29±1,74	43,75±3,21*	14,97±1,21
ФНП-α, пг/мл	92,6±6,2	124,9±7,4*	42,3±4,9
ІЛ-1β, пг/мл	84,6±2,6	116,1±3,8*	39,42±4,5
ІЛ-6, пг/мл	15,3±2,9	18,4±2,7	10,31±2,3
ІЛ-4, пг/мл	17,2±1,4	10,5±1,2*	25,42±3,3
ІЛ-17A, пг/мл	17,1±1,2	28,7±1,5*	9,5±1,3

Примітка: * – вірогідність різниці показників між групами (p < 0,05).

Також було проведено оцінку показників цитокінового статусу, ЦІК і концентрації імуноглобулінів у ротовій рідині хворих на ГП (табл. 3).

Дані табл. 3 показують, що зміни місцевого імунітету порожнини рота у хворих на ГП мають виражений, глибокий характер і прямо пропорційно залежать від ступеня захворювання. Значна тривалість дистрофічно-запального процесу у тканинах пародонта хворих на ГП III ступеня проявляється порівняно із хворими на ГП II ступеня достовірним підвищенням рівня Ig G в ротовій рідині (на 58,93 %), а також вірогідним зниженням концентрації SIg A на 48,39 %. Зміни концентрації ЦІК проявлялись достовірним підвищенням рівня патогенних дрібно- та середньомолекулярних ЦІК при вірогідному зниженні концентрації фізіологічних ЦІК великого розміру. Також було виявлено значний дисбаланс про- та протизапальних цитокінів у ротовій рідині в усіх хворих на ГП. Установлено, що у хворих на ГП III ступеня спостерігали вірогідне підвищення рівня прозапальних ФНП-α, ІЛ-1, ІЛ-17A в ротовій рідині, концентрація яких навіть перевищувала аналогічні показники у крові хворих. Одночасно в ротовій рідині пацієнтів II групи було виявлено достовірно нижчу концентрацію протизапального ІЛ-4.

ФНП-α розглядають [5, 7, 9] як основний медіатор, який визначає розвиток і прогресування запалення у тканинах пародонта. Підвищення його вмісту в ротовій рідині або у тканинах пародонта при виникненні дистрофіч-

но-запального процесу є маркером тривалості та активності захворювання. Проведені дослідження свідчать про підвищення рівня даного цитокіну у тканинах пародонта ще до появи клінічно значущих проявів захворювання, що може слугувати його індикатором. Крім того, саме ФНП-α відводять ключову роль у патогенезі запально-індукованої втрати кісткової тканини при розвитку ГП.

Одночасно було виявлено високий локальний рівень ІЛ-17A у хворих на ГП, що свідчить про його важливу прозапальну роль у системі мукозального імунітету та формуванні хронічних вогнищ інфекції. У той же час висока сироваткова концентрація ІЛ-17A є наслідком підвищеного рівня прозапальних цитокінів, а саме ІЛ-6, який індукує диференціювання Т-клітин периферійної крові в T_H17 і посилює синтез самого ІЛ-17 [2].

Висновки

У хворих на генералізований пародонтит виявлено порушення в системній і місцевій ланках імунної системи, які мають виражений характер і залежать від ступеня захворювання. У ротовій рідині спостерігається виражений дисбаланс про- та протизапальних цитокінів з вірогідним переважанням ФНП-α, ІЛ-1β та ІЛ-17 і вірогідно високий вміст Ig G на тлі значно зниженої концентрації SIg A. Уважають, що це є однією з головних причин пошкодження пародонта, яке може призвести до утворення пародонтальних кишень і резорбції кістки альвеолярного відростка щелеп.

ЛІТЕРАТУРА

- Абаев З.М. Современные методы лечения и профилактики заболеваний пародонта / З.М. Абаев, Д.И. Домашев, М.К. Антидзе, О.А. Борискина // *Стоматология*. – 2012. – № 4, том 91. – С. 72–74.
- Бичкова С.А. Клінічна та імунологічна характеристика різних фенотипів хронічного обструктивного захворювання легенів / С.А. Бичкова // *Врачебное дело*. – 2017. – № 3–4. – С. 42–48.
- 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*. – 2004. – № 3. – С. 6–11.
- Данилевський Н.Ф. Заболевания пародонта / Н.Ф. Данилевский, А.В. Борисенко. – К.: Здоров'я, 2000. – 462 с.
- Ипатова Е.В. Особенности местного иммунитета при воспалительных заболеваниях пародонта у жителей Европейского севера / Е.В. Ипатова, В.П. Зеновский, А.Г. Дьячкова // *Российский стоматологический журнал*. – 2007. – № 2. – С. 46–51.
- Haskova V. Simple method of circulating immune complex detection in human sera by polyethylenglycol precipitation / V. Haskova, J. Kastik, L. Riha et al. // *Immunol. Forsch*. – 1977. – Bd. – 154. – № 4. – P. 399–486.
- Iqbal P.S. Assessment of systemic inflammatory markers in patients with aggressive periodontitis / P.S. Iqbal, S.N. Khan, M. Haris // *Journal International Oral Health*. – 2015. – V. 7. – P. 48–51.
- Mancini G. Immunochemical quantitation of antigens by single radial diffusion / G. Mancini, A. Garbonare, J. Heremans // *Immunochemistry*. – 1965. – № 2. – P. 235.
- Yucel-Lindberg T. Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis / T. Yucel-Lindberg, Bege T. // *Expert Review Molecular Medicine*. – 2013. – V. 8. – P. 75–78.

Нарушение местного иммунитета и цитокинового статуса у больных генерализованным пародонтитом

А.В. Борисенко, Ю.Г. Коленко, Т.А. Тимохина

Актуальность. Заболевания пародонта представляют собой существенную общую медицинскую и социальную проблему. В патогенезе генерализованного пародонтита важную роль играют иммунные механизмы его развития. Активация пародонтопатогенной микрофлоры моноцитов и макрофагов усиливает выработку этими клетками провоспалительных цитокинов, вызывая дисбаланс между их провоспалительным и противовоспалительным пулами. Считается, что это одна из основных причин поражения тканей пародонта, которая может привести к образованию пародонтальных карманов и резорбции альвеолярного отростка челюсти.

Цель работы – определить уровень иммуноглобулиновых, цитокиновых и циркулирующих иммунных комплексов в ротовой жидкости у пациентов с генерализованным пародонтитом (ГП).

Материалы и методы. Для достижения этой цели были обследованы 93 пациента с ГП II–III степени хронического течения в возрасте от 42 до 60-ти лет. Пациенты были разделены на две группы: первая группа состояла из 43 человек, которым был поставлен диагноз ГП II степени, а вторая группа – из 50-ти пациентов с ГП III степени. Диагноз и степень тяжести ГП были установлены согласно классификации Н.Ф. Данилевского (1994). Было проведено иммунологическое обследование всех пациентов, которое включало определение уровня про- и противовоспалительных цитокинов методом иммуноферментного метода, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) разной молекулярной массы и концентрации иммуноглобулинов (Ig G, Ig A, Ig M) в сыворотке крови и ротовой жидкости.

Результаты. У пациентов с ГП III степени (II группа) были выявлены более высокие значения индексов кровоточивости (РВІ), индекса РМА и индекса гигиены, что свидетельствует о гораздо более глубоком характере поражения тканей пародонта. В сыворотке крови пациентов с ГП III степени обнаружены достоверно более высокий уровень Ig G и Ig M, достоверно более высокое содержание патогенных ЦИК среднего и малого размеров, а также значительно более низкая концентрация физиологических ЦИК большого размера. Изменения местного иммунитета полости рта у пациентов с ГП имеют выраженный и глубокий характер и прямо пропорционально зависят от степени заболевания.

Выводы. У пациентов с генерализованным пародонтитом обнаружены нарушения в системных и местных звеньях иммунной системы, которые характерно выражены и зависят от степени тяжести заболевания. У пациентов с генерализованным пародонтитом в ротовой жидкости наблюдается выраженный дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов с вероятной распространенностью ФНП-α, ІІ-1β и ІІ-17А и значительно более высоким содержанием IgG и значительно сниженным уровнем концентрации Sig A.

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, местный иммунитет, цитокины, ротовая жидкость, секреторный иммуноглобулин А, циркулирующий иммунный комплекс, ротовая жидкость, сыворотка крови.

Disturbances of local immunity and cytokin status in patients with generalized parodontitis

A. Borysenko, Y. Kolenko, T. Timokhina

Objectives. Periodontal diseases represent a significant general medical and social problem. In the pathogenesis of generalized periodontitis an important role is played by the immune mechanisms of its development. Activation by parodontopathogenic microflora of monocytes and macrophages increases the production by these cells of proinflammatory cytokines, causing an imbalance between their proinflammatory and anti-inflammatory pools. It is believed that this is one of the main causes of injury of periodontal tissues, which may lead to the formation of periodontal pockets and resorption of alveolar bone of the jaw.

Aim. The purpose of the work is to determine the level of immunoglobulin's, cytokine's production and circulating immune complexes in the oral fluid of patients with generalized parodontitis (GP).

Materials and methods. To achieve this goal, 93 patients with GP were examined, aged 42 to 60 years old. The patients were divided into two groups: the first group consisted of 43 persons who were diagnosed with the GP II degree, and the second group was 50 patients with the GP of the third degree. The diagnosis and degree of severity of GP were established according to the classification of M.F. Danilevsky, 1994. All patients had an immunological examination, which included the determination of the level of pro- and antiinflammatory cytokines by the immune enzyme method, the level of circulating immune complexes (CICs) of different molecular weights, and the concentration of immunoglobulins (Ig G, Ig A, Ig M) in serum and saliva.

Results. Patients with a GP of grade III (group 2) showed significantly higher values of the IR, PMA index and the index of hygiene, indicating a much more profound pattern of lesions of periodontal tissues. In the blood serum of patients with the GP of the III really higher Ig G and Ig M levels were found, significantly higher content of pathogenic CICs of medium and small, as well as a significantly lower concentration of physiological CICs of a large size. Changes in local oral immunity in patients with GP are of a pronounced and profound nature and directly proportional to the degree of the disease.

Conclusions. In patients with generalized parodontitis, violations in the systemic and local links of the immune system are found, which are pronounced and depend on the severity of the disease. In patients with generalized parodontitis in the oral liquid, there is a marked imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines with a probable prevalence of TNF-α, IL-1β and IL-17A and a significantly higher IgG content, with a significantly reduced concentration of Sig A.

Key words: generalized parodontitis, local immunity, cytokines, oral fluid, secretory immunoglobulin A, circulating immune complexe.

Борисенко Анатолій Васильович – д-р мед. наук,
професор кафедри терапевтичної стоматології, Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця, МОЗ України.
Тел.: (050) 447-38-00. E-mail: anatoliborystnko.nvu@gmail.com.

Коленко Юлія Геннадіївна – д-р мед. наук,
професор кафедри терапевтичної стоматології, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, МОЗ України.
Тел.: (050) 772-73-75. E-mail: kolenko@i.ua.

Тимохіна Тетяна Олександрівна – канд. мед. наук,
доцент кафедри терапевтичної стоматології, Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця, МОЗ України.
Тел.: (096) 111-11-22. E-mail: tanyatimokhina@gmail.com.