

Резюме. Хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести на фоне ишемической болезни сердца сопровождается дисбалансом в содержании отдельных компонентов комплемента, гиперпродукцией *s.IgA*, *IgA*, *IgG*, *IgM*, увеличением концентрации *IL-8*, *IL-1a* и уменьшением *IL-4*, неравнозначным изменением для всех больных концентрации оксида азота и его производных, увеличением антител к белкам теплового шока *Hsp-70*, концентрации гомоцистеина в крови и слюне. Полученные результаты являются патогенетическим обоснованием использования в терапии хронического пародонтита иммуно-корректоров, антиоксидантов, биорегуляторов, нормализующих функции клеток.

Ключевые слова: Хронический генерализованный пародонтит, иммунитет, оксид азота, гомоцистеин, белки теплового шока.

Полость рта является входными воротами для поступления в организм различных микроорганизмов, канцерогенов, аллергенов и прочих агрессивных факторов из внешней среды. Природа, предусмотрев такой поток агрессоров, создала мощную систему защиты, компоненты которой входят в состав слюны и поддерживают гомеостаз полости рта. Он помогает не только бороться с экзогенными факторами, но и создаёт условия нормального функционирования всех морфологических структур полости рта. При старении организма снижаются адаптивно-приспособительные резервы и это отражается на защитных системах полости рта. Поэтому у лиц пожилого возраста достаточно широко распространены воспалительные заболевания пародонта [8,9]. На сколько угнетены компенсаторные возможности гуморальных защитных систем в полости рта у пожилых людей при хроническом генерализованном пародонтите предстояло выяснить в настоящей работе.

Поскольку местный гомеостаз отражает общий уровень резервного потенциала организма, мы сочли необходимым исследовать не только ротовую жидкость, но и кровь.

Цель исследования: изучить некоторые аспекты врожденного и приобретенного иммунитета, содержание белков теплового шока (*Hsp-70*), оксида азота и гомоцистеина в ротовой жидкости и крови у пожилых людей, страдающих хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести.

Материалы и методы. Обследовано 96 больных от 60 до 74 лет, страдающих хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести, поступивших в госпиталь ветеранов войны и труда по поводу клинических проявлений ишемической болезни сердца (ИБС).

Лабораторному анализу подлежали кровь и ротовая жидкость (смешанная слюна). В биологических средах определяли общую гемолитическую активность системы комплемента [6] и концентрацию отдельных фрагментов методом ИФА, набором реагентов ООО "Цитокин" г.С.-Петербург; содержание иммуноглобулинов (*sIgA*, *IgA*, *IgG*, *IgM*), интерлейкинов (*IL-8*, *IL-1a*) методом ИФА, используя набор реагентов ТОО "Вектор-Бест" (г. Новосибирск); содержание антител к белкам теплового шока иммуноферментным анализом согласно описанию фирмы "Assay Designs" USA, Michigan; концентрацию гомоцистеина методом ВЭЖХ [3] и уровень оксида азота [2].

Статистическая обработка проводилась при помощи пакета статистических программ "BIOSTAT". При нормальном распределении рядов различия между группами выявлялись при помощи критерия Стьюдента. В случае ненормального распределения вариационного ряда использовался Т-критерий Манна-Уитни с поправкой Йейтса на непрерывность. Достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В патогенезе воспалительных процессов полости рта большую роль играют иммунные реакции местного и системного характера. Иммунная защита представлена функциональной активностью элементов врождённого и приобретённого иммунитета. Врождённый иммунитет связан с фагоцитозом и цитолитичностью системы комплемента. В результате проведённых исследований установлена дисфункция в компонентах комплемента (Табл. 1.). Общая гемолитическая

активность (КПК) снижена в крови и слюне. Содержание С1 ингибитора уменьшено в слюне на 57,3%, в крови на 26%. Однако концентрация С3а увеличивается и в слюне и в крови. Содержание С5а в крови больных не отличается от нормы, а в слюне снижено на 33%. Отмеченный функциональный дисбаланс в содержании фрагментов комплемента формирует неполноценность врождённого иммунитета в полости рта у больных ХГП, что является основой уязвимости противоинфекционной защиты.

Таблица 1.

Содержание компонентов системы комплемента в крови и слюне у пожилых людей при хроническом генерализованном пародонтите ($M \pm SD$)

Показатели	В крови		В слюне	
	Контроль	ХГП	Контроль	ХГП
КПК уе.	88,9±2,7	80,7± 7,7 *	5,86 ±1,46	3,33±0,24*
C1-ингибитор мкг/мл	534,9± 30,1	394,6±65,4*	32,7±2,9	14,0±3,1*
C3а нг/мл	408,2±28,4	643,2± 35,1*	39,4±11,7	62,9±10,1*
C5а нг/мл	4,9±0,67	4,7±0,67	5,9± 2,5	3,4±2,6*

Примечания : * - статистическая значимость различий от контрольной группы

В патогенезе воспалительного процесса в полости рта большую роль играет не только неспецифическая защита, но и специфическая, связанная с функцией адаптивного иммунитета.

Изменения в содержании интерлейкинов, иммуноглобулинов в слюне и крови при пародонтите - факт хорошо известный, но противоречивый по полученным результатам [11,5,7,1]. Вариабельность результатов связана с разнородностью методов оценки иммунного статуса, степенью тяжести и фазы заболевания, возраста пациента.

Мы решили уточнить эти данные в группе людей старше 60 лет, когда ХГП протекает на фоне имеющегося иммунодефицита и атеросклероза. В результате проведённых исследований установили, что при хроническом генерализованном пародонтите у пожилых людей в слюне и крови увеличено содержание sIgA, IgA, IgG, IgM, концентрация IL-8,IL-1 α , снижен уровень IL-4 в слюне и увеличен в крови. (Табл. 2).

Анализируя собственные результаты и

учитывая данные литературы, мы пришли к выводу, что при ХГП средней степени тяжести у людей пожилого возраста на фоне ИБС наблюдается системная поликлональная активация В-лимфоцитов. Причиной тому может быть бактериальная эндотоксемия и наличие аутоиммунных процессов.

Аутоиммунные реакции играют немаловажную роль в любом воспалении и деструктивных процессах при атеросклерозе. Не анализируя возможные источники антигенного материала при хроническом пародонтите и ишемической болезни сердца, мы остановимся лишь на одном - белках теплового шока (БТШ). Эти белки являются патогенетическим звеном любого заболевания. Они синтезируются клетками как элементы стресс-лимитирующей системы и являются цитопротекторами. При воспалении БТШ выделяются микроорганизмами, клетками поражённых тканей и запускают иммунные реакции, направленные на выработку антител к ним [8]. Образующиеся иммунные комплексы вызывают комплементзависимую и антителозависимую цитотоксичность по отношению к клеткам, продуцирующим БТШ [16].

Таблица 2.

Содержание иммуноглобулинов и интерлейкинов в крови и слюне пожилых людей при хроническом генерализованном пародонтите ($Me (25-75\%)$)

Показатели	В крови		В слюне	
	Контроль	ХГП	Контроль	ХГП
IgG г/л	12,3 (12,20; 12,60)	15,20 * (13,00; 20,30)	0,17 (0,13; 0,22)	0,36 * (0,15; 0,45)
IgM г/л	1,5 (1,05; 2,1)	1,7 * (1,1; 2,8)	0,02 (0,01; 0,03)	0,08* (0,05; 0,09)
IgA г/л	1,87 (1,6; 2,1)	2,80 * (2,3; 3,2)	0,04 (0,03; 0,06)	0,1* (0,05; 0,15)
sIgA г/л	3,14 (2,5; 3,5)	4,64* (3,5; 7,4)	207,5 (195,3; 220)	308,5 * (293,9; 323,1)
IL-1 α пкг/мл	27,5 (24,0; 29,5)	140 * (108,5; 152,0)	8,9 (6,65; 9,58)	19,08 * (18,9; 19,2)
IL-8 пкг/мл	17 (15,3; 18,00)	34,06 * (16,5; 42,8)	20,45 (20,25; 21,4)	234,5 * (113,4; 284)
IL-4 пкг/мл	15 (12,7; 17,3)	29,6 (27,8; 31,0) *	15,32 (12,12; 18,5)	8,44 * (6,03; 8,53)

Примечания : * - статистическая значимость различий от контрольной группы.

Наши исследования показали, что антитела к Hsp-70 содержатся в слюне здоровых людей и составляют $66,6 \pm 6,86$ нг/мл.

В крови концентрация антител к БТШ динамична, и отклонения от средней величины ($164,14 \pm 11,4$ нг/мл.) возможны в больших пределах. При обострении хронического воспаления пародонта концентрация антител к исследуемому стресс-белку увеличивается. В слюне она достигает $204,08 \pm 16,3$ нг/мл, в крови - $290,9 \pm 12,2$ нг/мл. Выработанные антитела к БТШ садятся не только на патоген, вызвавший воспаление в пародонте, но и на любые соматические клетки, экспрессирующие на поверхность мембранные белки, похожие по структуре на БТШ патогена (молекулярная мимикрия). За счёт перекрёстной реакции развивается аутоиммунный процесс с органной недостаточностью. Возможно поэтому, хронический пародонтит не является локальной патологией. Он всегда имеет сопутствующие заболевания и чаще со стороны сердечно-сосудистой системы. Нарушения в иммунном ответе при ХГП является основополагающим, но не единственным патогенетическим механизмом, объясняющим особенности течения воспалительного процесса у людей пожилого возраста.

Большую роль в патогенезе воспаления играют окислительно-восстановительные реакции. Значение активных форм кислорода и липоперекисей в течение хронического генерализованного пародонтита достаточно хорошо изучено [10]. Однако роль оксида азота до конца не оценена [13,15].

Согласно данным литературы динамика NO при ИБС не всегда однозначна. Она зависит от многих составляющих и является специальной темой клинических исследований [4].

Нами установлено, что при обострении хронического пародонтита на фоне клинических проявлений ИБС, концентрация оксида азота и его метаболитов в крови и слюне неоднозначна для всех больных. Среди них есть группа с высоким содержанием оксида азота и его производных ($Nox-31,9 \pm 2,584$; $No_2 - 26,58 \pm 2,4$; $No_3 - 5,26 \pm 0,56$ мкмоль/л), низким ($Nox - 19,95 \pm 1,31$; $No_2 - 16,26 \pm 1,13$; $No_3 - 3,23 \pm 0,28$ мкмоль/л) и нормальным ($Nox - 25,86 \pm 4,92$; $No_2 - 21,11 \pm 4,45$; $No_3 - 5,00 \pm 0,83$ мкмоль/л).

Большую роль в патогенезе воспаления играют гемостатические реакции. В своих ранних работах мы установили, что ХГП на фоне ИБС сопровождается гиперкоагуляцией в кровотоке и признаками хронической формы ДВС-синдрома [12]. Причин для гиперкоагуляции в крови у больных достаточно много

и одной из них является увеличение концентрации гомоцистеина.

Нами установлено, что при ХГП уровень гомоцистеина в крови достигает $13,2 \pm 2,2$ мкмоль/л при контроле - $8,77 \pm 2,1$. В слюне содержание гомоцистеина становится равным $0,73 \pm 0,12$ мкмоль/л при контроле - $0,33 \pm 0,08$.

Мы полагаем, что гомоцистеин в данном случае следует характеризовать как маркёр деструкции. Его роль в воспалении определена через свободнорадикальные процессы и гиперкоагуляцию [14].

Таким образом, патогенетический механизм прогрессирования хронического пародонтита в пожилом возрасте сложен. В нём принимают участие все системы, задействованные в противоинфекционной защите. Выполняя свою общебиологическую задачу, они легко переходят физиологическую грань и проявляют нежелательные воздействия, способствуя разрушению соединительной ткани, резорбции кости с нарушением функции зубочелюстного аппарата. Поэтому терапия воспаления пародонта у пожилых людей должна включать элементы коррекции иммунитета, окислительно-восстановительных реакций и функции клеток в области патологии.

Выводы. Патогенетической особенностью течения хронического пародонтита у пожилых людей является несостоительность врожденного иммунитета, поликлональная активация адаптивного иммунитета, связанная с эндотоксемией и аутоиммунными процессами, индуцированное свободнорадикальное окисление и нарушение гомоцистеинового обмена с увеличением концентрации гомоцистеина, как повреждающего фактора в слюне и крови.

Литература

1. Арушкевич В.Г. Остеопороз в клинике болезней пародонта / В.Г. Арушкевич // Российский стоматологический журнал. - 2008. - № 1. - С. 48-53.
2. Голиков П.П. Метод определения нитрита/нитрата (NO) в сыворотке крови / П.П. Голиков, Н.Ю. Николаева // Вопросы биомедицинской химии.- 2004. - № 1. - С. 74-85
3. Дутов А.А. ВЭЖХ анализ тиолов в биологических жидкостях с твердофазной экстракцией на полимерном сорбенте / А.А. Дутов, Д.А. Никитин, А.А. Федотова // Хроматография в химическом анализе и

- физико-химических исследованиях : тез. докл. Всерос. симпоз. - 2007. - С.170
4. Ивашкин В.Т. Особенности синтеза оксида азота у больных с хронической сердечной недостаточностью / В.Т. Ивашкин, С.В. Горбатенкова, О.М. Драпкина // Клиническая медицина. - 2004. - Т.82, № 2. - С.20-22.
5. Калинина Е.Н. Патогенетическое обоснование дифференцированного подхода к лечению заболеваний пародонта у подростков : автореф. дис. канд. мед. наук / Е.Н. Калинина. - Чита, 1998. - 21с
6. Козлов Л.В. Метод определения общей гемолитической активности классического пути активаций системы комплемента / Л.В. Козлов // Биоорганическая химия. - 1994. - Т.20, № 3. - С. 229-241.
7. Кукушкина Е.А. Влияние иммуномодулирующей терапии на показатели иммунитета и неспецифической резистентности больных пародонтитом : автореф. дис. ...канд. мед. наук. - Чита, 2004. - 21с.
8. Лебедев К.А. Физиология хронических воспалительных процессов и их лечение / К.А. Лебедев, И.Д. Понякина, Н.В. Козаченко // Физиология человека. - 2005. - Т. 31. - № 1. - С. 100-113.
9. Лемецкая Т.И. Сравнение эффективности разных способов введения мексидола при лечении пародонтита под контролем нового метода оценки состояния пародонта / Т.И. Лемецкая, Ю.А. Петрович, Т.В. Сухова // Российский стоматологический журнал. - 2008. - № 1. - С. 26-30
10. Островская В.Ф. Патогенетическое обоснование применения димефосфана при хроническом генерализованном пародонтите у лиц пожилого возраста : автореф. дис. ...канд. мед. наук / В.Ф. Островская. - Чита, 2007. - 20с.
11. Пинелис И.С. Дифференциальные подходы к лечению некоторых заболеваний челюстно-лицевой области, сопровождающиеся тромбогеморрагическим синдромом : автореф. дис. ...д-ра мед. наук / И.С. Пинелис. - Чита, 1987. - 22с.
12. Пинелис Ю.И. Состояние факторов местной защиты полости рта у лиц пожилого и старческого возраста / Ю.И. Пинелис, М.С. Малежик // Дальневосточный медицинский журнал. - 2006.- №2.- С.65-68.
13. Сазонова Т.Г. Значение баланса прооксидов и антиоксидантов - равнозначных участников метаболизма / Т.Г. Сазонова, Ю.В. Архипенко // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2007. - № 3. - С. 2-16.
14. Тарханова И.Ю. Взаимосвязь между уровнями гомоцистеина и тромбоцитарным звеном системы гемостаза при артериальной гипертензии, осложненной ТГС / И.Ю. Тарханова, Р.М. Фазенева, Г.А. Мухатдинова //1 Нац. конгрес. терапевтов " Новый курс: консолидации усилий по охране здоровья ". М.: 2006. - С. 57.
15. Ashutos K. Nitric oxide and asthma: a review / K. Ashutos // Cur. Opin. Pulm. Med. - 2000. - Vol. 6, № 1. - P. 21-25.