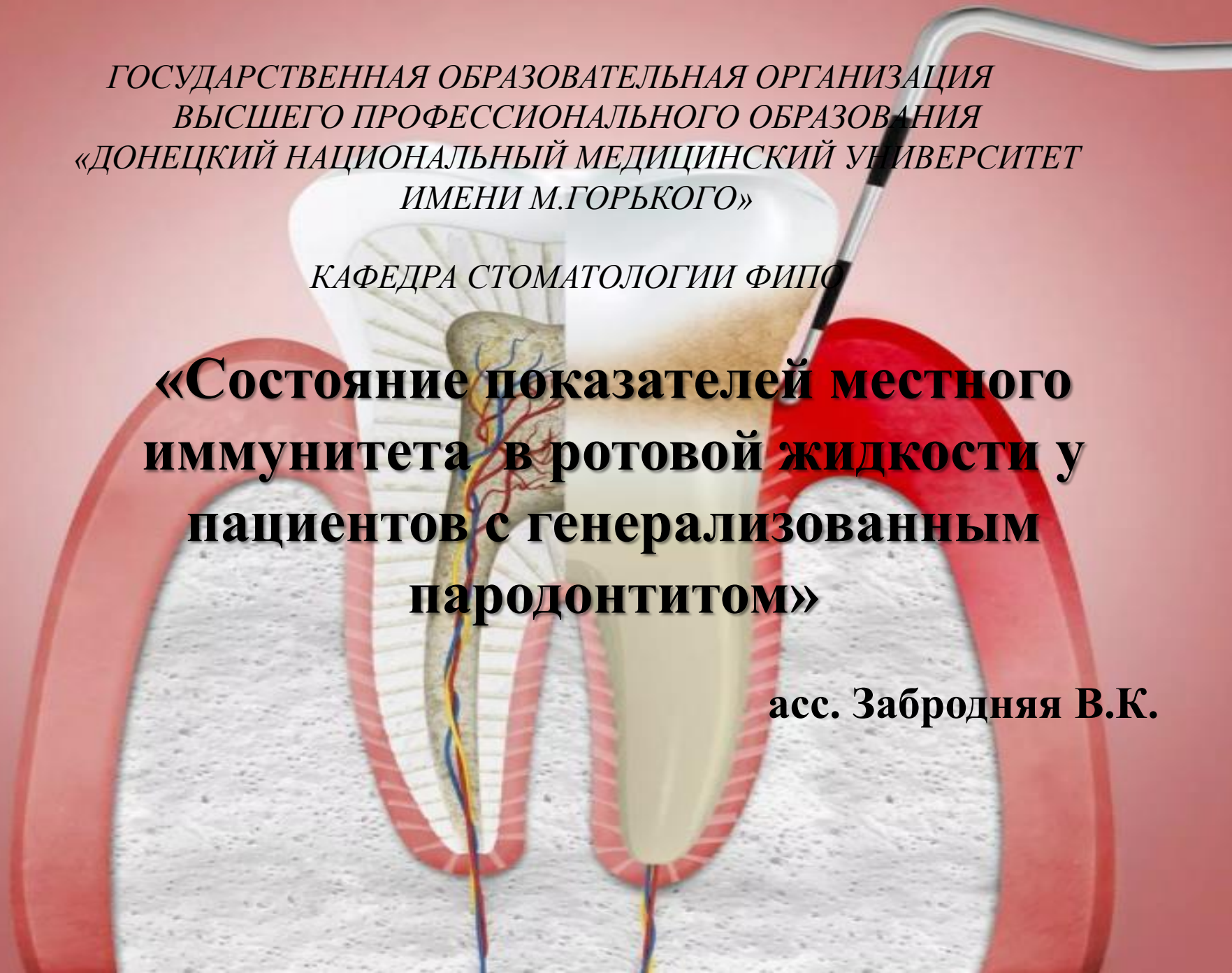


*ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ М.ГОРЬКОГО»*

КАФЕДРА СТОМАТОЛОГИИ ФИПО

**«Состояние показателей местного
иммунитета в ротовой жидкости у
пациентов с генерализованным
пародонтитом»**

асс. Забродняя В.К.



Анализ данных местного иммунитета в ротовой жидкости у пациентов с ГП показал следующее: наибольшего значения достигает показатель лактоферрина у инсулинозависимых пациентов $1753 \pm 243,3$ (95%ДИ: 1266-2240) нг/мл, который превышает в среднем в 1,9 раза уровень лактоферрина у практически здоровых исследуемых (см. табл.3.3).

Таблица 3.3

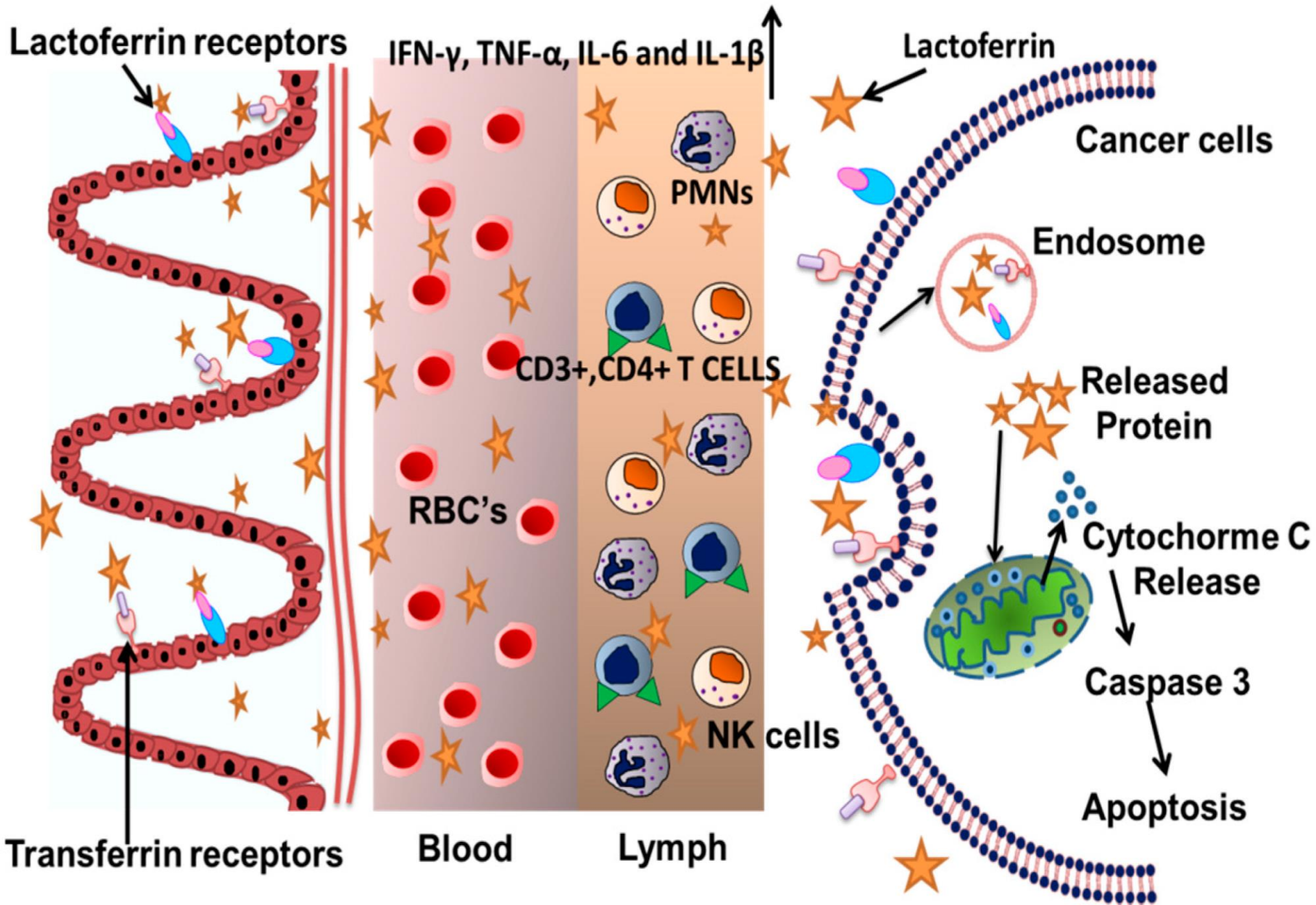
**Факторы местного иммунитета в ротовой жидкости у пациентов с ГП
($M \pm m$ (95%ДИ))**

Показатели, единицы измерения	Исследуемые группы		
	Здоровые лица (n=45)	Пациенты с ГП (n=30)	Пациенты с ГП+ИЗСД (n=60)
Лактоферрин (нг/мл)	886,3±53,3 (778,9-993,6)	1366±98,1 (1165-1566) *	1753±243,3 (1266-2240) *
slgA (мг/мл)	212,2±15,4 (181,3-243,1)	182±46,5 (86,9-277,1) *	115±1,6 (111,8-118,2) *
IL1 β (пг/мл)	142,5±19 (104,3-180,7)	508,9±8,2 (492,2-525,7) *	376,6±8,6 (359,3-393,9) *#

Примечание.

* - различие средних с группой здоровых статистически значимо на уровне $p < 0,01$;

- Необходимо отметить, что лактоферрин (глобулярный гликопротеин семейства трансферринов) является полифункциональным белком, обладающим антибактериальной, противовирусной, антитоксической, иммуномодулирующей активностью и комплексом противовоспалительных свойств [1].
- ЛФ также считается важным внеклеточным антиоксидантом, механизм действия которого объясняется способностью связывать железо и предотвращать повреждение тканей гидроксильными радикалами. ЛФ считают маркером активности воспалительных процессов [2].
- ЛФ способствует удержанию нейтрофилов в воспалительном очаге, а также защите нейтрофилов от свободнорадикального перекисного окисления липидов. Согласно данным современной научной литературы, ЛФ рассматривается как мощный регулятор общих воспалительных процессов [3].
- Антимикробный белок лактоферрин является первым барьером на пути патогенного воздействия внешней среды [4].
- Механизм действия ЛФ во время воспаления полностью не раскрыт, но его способность связываться со специфическими рецепторами многих иммунных клеток, включая нейтрофилы, моноциты, макрофаги и лимфоциты, а также с рецепторами эпителиальных клеток, указывает на возможность регуляции лактоферрином синтеза различных цитокинов через рецептор-зависимые метаболические сигналы [5].



Белок лактоферрин, механизм действия

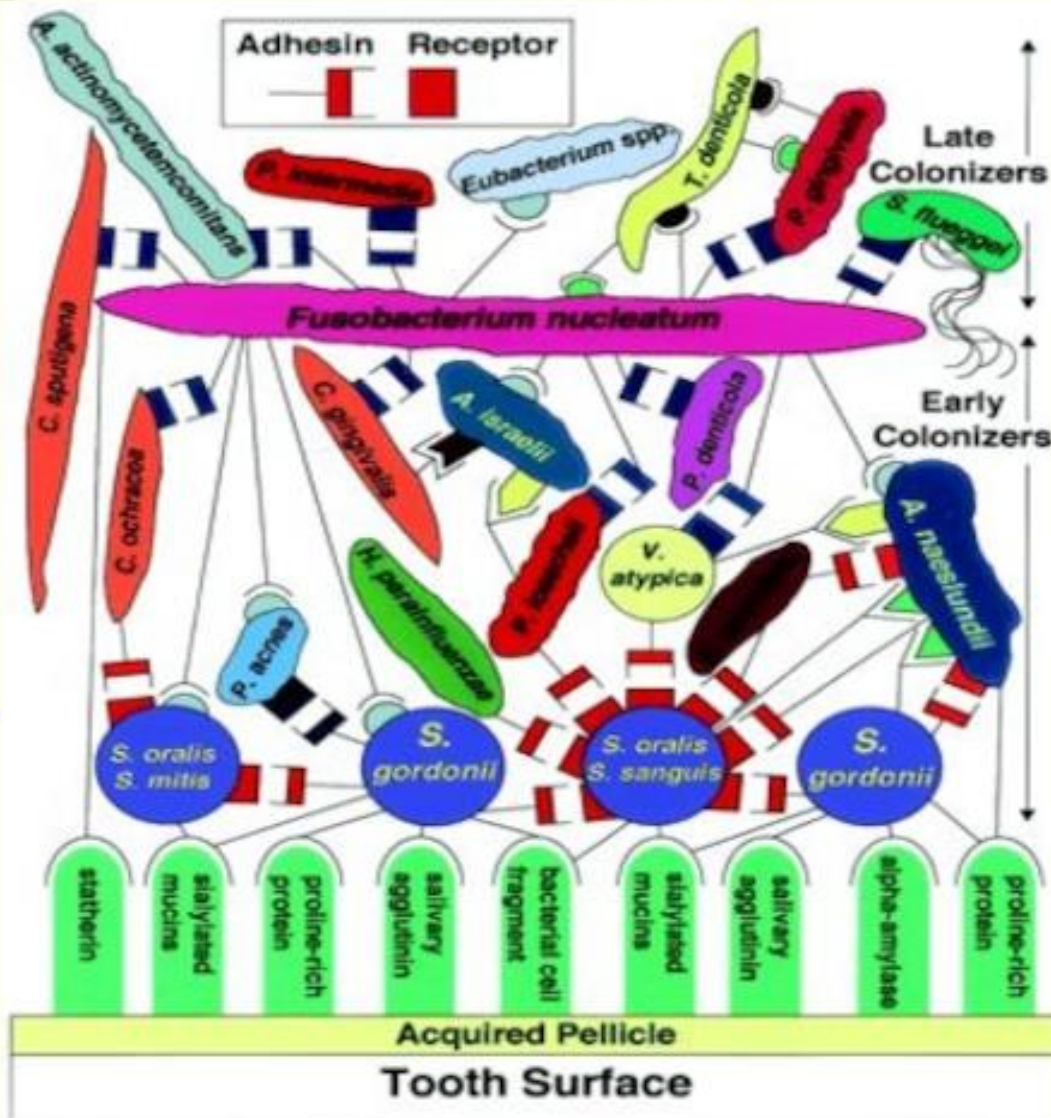
- Поскольку пародонтит является воспалительным заболеванием тканей пародонта, ведущим к прогрессирующему разрушению нормальной структуры альвеолярного отростка челюсти, увеличение содержания Лф в ротовой жидкости свидетельствует об активном воспалительном процессе.
- Так, в группе пациентов с генерализованным пародонтитом концентрация Лф в РЖ составила $1366 \pm 98,1$ нг/мл, что достоверно ($p < 0,01$) превышало аналогичный показатель в контрольной группе ($886,3 \pm 53,3$ нг/мл) (см. табл. 3.3).
- В настоящее время пародонтит рассматривается как неспецифическое осложнение сахарного диабета. Через год после выявления сахарного диабета, по данным О.А. Алексеевой, 100% пациентов имеют признаки пародонтита. Исследованиями М. М. Самойлика (2004) [8,9], показано, что основными синдромами, характеризующими состояние полости рта у пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом, являются генерализованный пародонтит различной степени тяжести (92,5%) и ксеростомия.



Пародонтит , осложненный сахарным диабетом

- Как следует из данных, приведенных в табл. 3.3, уровень Лф в опытной группе инсулинозависимых больных с генерализованным пародонтитом ($1753 \pm 243,3$ нг/мл) достоверно ($p < 0,01$) превышал референтные значения.
- sIgA является одним из эффективных факторов местного специфического гуморального противобактериального иммунитета. В настоящее время в полости рта идентифицировано около 700 видов микроорганизмов, включая основных пародонтопатогенных бактерий: *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum* и *Treponema denticola*.

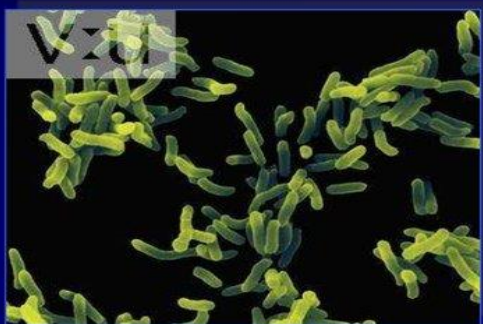
Модель колонизации микроорганизмами ротовой ПОЛОСТИ



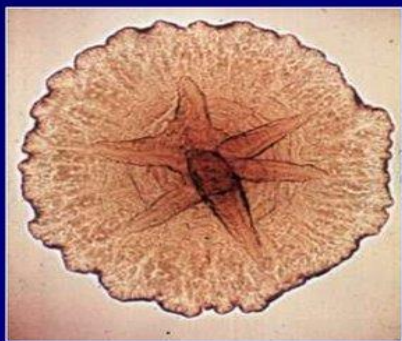
- Actinobacillus actinomycetemcomitans,*
- Actinomyces israelii,*
- Actinomyces naeslundii,*
- Capnocytophaga gingivalis,*
- Capnocytophaga ochracea,*
- Capnocytophaga sputigena,*
- Eikenella corrodens,*
- Eubacterium spp.,*
- Fusobacterium nucleatum,*
- Haemophilus parainfluenzae,*
- Porphyromonas gingivalis,*
- Prevotella denticola,*
- Prevotella intermedia,*
- Prevotella loescheii,*
- Propionibacterium acnes,*
- Selenomonas flueggei,*
- Streptococcus gordonii,***
- Streptococcus mitis,***
- Streptococcus oralis,***
- Streptococcus sanguis,***
- Treponema spp.,*
- Veillonella atypica.*

- Наиболее активными являются *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, они являются маркерами прогрессирующей деструкции костной ткани и играют важную роль в возникновении быстро прогрессирующих форм пародонтита [10,11,12].

Actinobacillus actinomycetemcomitans



➤ Представляют собой грамотрицательные, анаэробные, неподвижные, маленькие палочки с закругленными концами.



➤ При высевании на кровяной агар образуют выпуклые колонии с центром в виде звезды.

- Современный уровень знаний патогенеза пародонтита определяет воспалительную концепцию в качестве основной как результата взаимодействия «микроорганизм-хозяин» [13]. Согласно данным представлениям, такие защитные реакции организма, как фагоцитоз, иммуногенез, направленные на нейтрализацию микробного агента, сами становятся патологическими механизмами деструкции тканей пародонта [14].
- Адекватным показателем напряжения иммунной системы является увеличение содержания sIgA в ротовой жидкости при воспалении. Уровень других иммуноглобулинов (классов G, A), играющих меньшую роль в защите полости рта от антигенов, существенно не изменяется [15].

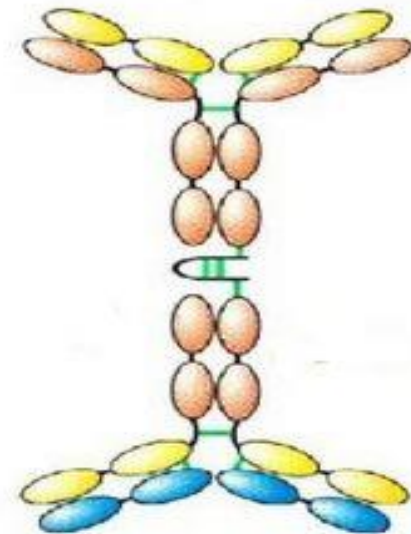
ИММУНОГЛОБУЛИН А (IgA) Субклассы IgA1 (90%) и IgA2 (10%)

Концентрация в крови IgA1 - 4-4,2 г/л.

IgA - секреторные антитела: содержится в молоке, слюне, в слезном, бронхиальном и желудочно-кишечном секрете, желчи, моче.


Участвующих в местном иммунитете.

Они препятствуют прикреплению бактерий к слизистой, нейтрализуют энтеротоксин, активируют фагоцитоз и комплемент.



- Уровень sIgA у пациентов с ГП составлял $182 \pm 46,5$ (95% ДИ: 86,9-277,1) мг/мл, а у инсулинозависимых пациентов с ГП - $115 \pm 1,6$ (95% ДИ: 111,8-118,2), что было ниже уровня sIgA у практически здоровых пациентов в 1,2 и 1,8 раза, соответственно ($p < 0,01$). Принимая во внимание, что sIgA является одним из важных показателей эффективности местного иммунитета, основное защитное действие которого реализуется в способности ингибировать адгезию бактерий к поверхности клеток слизистой оболочки полости рта, полученные нами данные дают основание полагать, что у больных с ИЗСД формирование ГП сопровождается выраженным снижением уровня гуморального иммунитета с угнетением эффективности местного иммунитета.

- Учитывая, что sIgA препятствует проникновению через слизистую оболочку различных антигенов, повышает действие факторов неспецифической защиты, обеспечивает колонизационную резистентность слизистых к патогенной микрофлоре, значимое снижение его уровня позволяет объективно оценить степень воспалительного поражения тканей пародонта у данного контингента пациентов [16,17].
- Имеется достаточно сведений о том, что хронический пародонтит протекает на фоне измененного иммунного статуса организма [18,19].

- 
- Большинство исследователей отмечают, что данные об иммунологической резистентности организма больных пародонтитом крайне разнообразны и противоречивы [20]. Это объясняется разным подходом к выбору способов оценки иммунного статуса, а также зависимостью его от степени тяжести, фазы заболевания, возраста, фоновой патологии и генетической предрасположенности, типа воспалительной реакции и ряда других обстоятельств [21].

- Ведущим фактором, определяющим тяжесть воспаления и особенности течения пародонтита, является нарушение механизмов иммунной регуляции как на системном, так и локальном уровнях [22].
- Нейтрофилы и макрофаги являются наиболее значимыми источниками медиаторов воспаления [23], однако весьма существенную роль отводят цитокинам и хемокинам, которые продуцируются активированными Т- и В-лимфоцитами, инфильтрованными в воспаленные ткани пародонта[24].


- Данные изменения зафиксированы и в отношении изучения провоспалительного цитокина $IL1\beta$ у обследованных пациентов. Развитие патологического процесса у пациентов с ГП сопровождается дисбалансом провоспалительного цитокина $IL1\beta$, которое зафиксировано в этой группе и составляет $508,9 \pm 8,2$ (95% ДИ: 492,2-525,7) пг/мл, что статистически значимо выше в 3,6 раза, чем у практически здоровых пациентов ($p < 0,01$), и в 1,4 раза выше, чем у инсулинозависимых пациентов с ГП $376,6 \pm 8,6$ пг/мл ($p < 0,01$).
- Полученные результаты свидетельствуют об угнетении клеточного и гуморального иммунитета, подавления автономной системы местного иммунитета, способствующей повреждению тканей пародонта с резорбцией альвеолярной кости.
- Поскольку в исследовании участвовали пациенты мужского и женского пола, и их возрастной ценз варьировал, в ходе работы была проведена оценка степени зависимости местного иммунитета у инсулинозависимых пациентов с ГП (табл. 3.4). Представленные данные свидетельствуют о влиянии на интегральное состояние показателей $IL1\beta$.

Таблица 3.4.

**Степень зависимости уровня местного иммунитета в РЖ
от пола и возраста инсулинозависимых пациентов с ГП**

Показатель и единицы изменения	Факторы			
	пол		возраст	
	β (муж)	p (жен)	β (муж)	p (жен)
I группа (основная)				
Лактоферрин (нг/мл)	0,134	0,1	0,05	0,55
sIgA (мг/мл)	0,18	0,04	-0,04	0,6
IL1 β (пг/мл)	0,27	0,0001	0,37	0,001

Примечание: F – значение критерия Фишера; p–уровень значимости критерия.



Поскольку в исследовании участвовали пациенты различных возрастных групп, было принято решение оценить влияние возраста обследованных на изученные показатели (табл. 3.5.).

Таблица 3.5

**Показатели местного иммунитета в ротовой жидкости в
различных возрастных группах**

Показатели, единицы изменения	Возрастные группы		
	1 группа <35 лет	2 группа (от 36 до 50 лет)	3 группа (> 50 лет)
Лактоферрин (нг/мл)	1078,1±41,0 (994,0-1162,2)	852,0±126,8 (541,8-1162,1)	373,2±4,9 (362,0-384,4) * #
sIgA (мг/мл)	176,3±20,9 (133,4-219,2)	251,2±23,3 (194,2-308,2)	285,4±12,1 (258,0-312,9) *
IL-1 β (пг/мл)	67,1±11,0 (44,6-89,6)	204,0±35,4 (117,5-290,6)*	310,7±33,2 (235,6-385,9) * #

Примечание:

* - различие средних с 1 возрастной группой статистически значимо на уровне $p < 0,01$;

- различие средних со 2 возрастной группой статистически значимо на уровне $p < 0,01$.

- По результатам проведенных исследований было установлено (табл. 3.5), что в ротовой жидкости практически здоровых людей уровень лактоферрина у лиц в возрасте до 35 лет в среднем составлял $1078,1 \pm 41,0$ (95%ДИ: 994,0-1162,2) нг/мл, что статистически значимо не отличалось от значений у лиц от 36 до 50 лет ($852,0 \pm 126,8$ (95%ДИ: 541,8-1162,1) нг/мл) ($p > 0,05$).
- В группе лиц в возрасте более 50 лет уровень лактоферрина составил $373,2 \pm 4,9$ (95%ДИ: 362,0-384,4) нг/мл, что было существенно ниже в 2,9 и 2,3 раза, чем в 1 и 2 группах, соответственно ($p < 0,05$).
- Уровень sIgA в ротовой жидкости практически здоровых людей в возрасте более 50 лет был представлен достоверно более высокими значениями ($285,4 \pm 12,1$ (95%ДИ: 258,0-312,9) мг/мл), чем у лиц до 35 лет ($176,3 \pm 20,9$ (95%ДИ: 133,4-219,2) мг/мл) ($p < 0,01$).
- Аналогичное положение было зафиксировано и по IL-1 β , значение которого в 3 группе составляло $310,7 \pm 33,2$ (95%ДИ: 235,6-385,9) пг/мл, что статистически значимо в 1,5 превышало уровень IL-1 β во 2 группе, и в 4,6 раза – у лиц в возрасте до 35 лет ($p < 0,01$). Уровень показателя у пациентов с ГП составлял $182 \pm 46,5$ (95% ДИ: 86,9-277,1) мг/мл, а у инсулионзависимых пациентов – $115 \pm 1,6$ (95% ДИ: 111,8-118,2) мг/мл, что ниже уровня sIgA у здоровых лиц в 1,2 и 1,8 раза, соответственно ($p < 0,01$).
- Наибольшее значение было зарегистрировано в группе лиц с ГП ($508,9 \pm 8,2$ (95%ДИ: 492,2-525,7) пг/мл), что статистически значимо было выше в 3,6 раза, чем у практически здоровых лиц ($p < 0,01$), и в 1,4 раза выше, чем у инсулинозависимых пациентов ($p < 0,01$).
- Аналогичная динамическая картина касается и длительности заболевания и наличия хронических заболеваний внутренних органов (рис. 3.7.). Возраст оказывает влияние на содержание в РЖ лактоферрина, sIgA и IL1 β , что свидетельствует о дисбалансе в местном звене иммунитета.

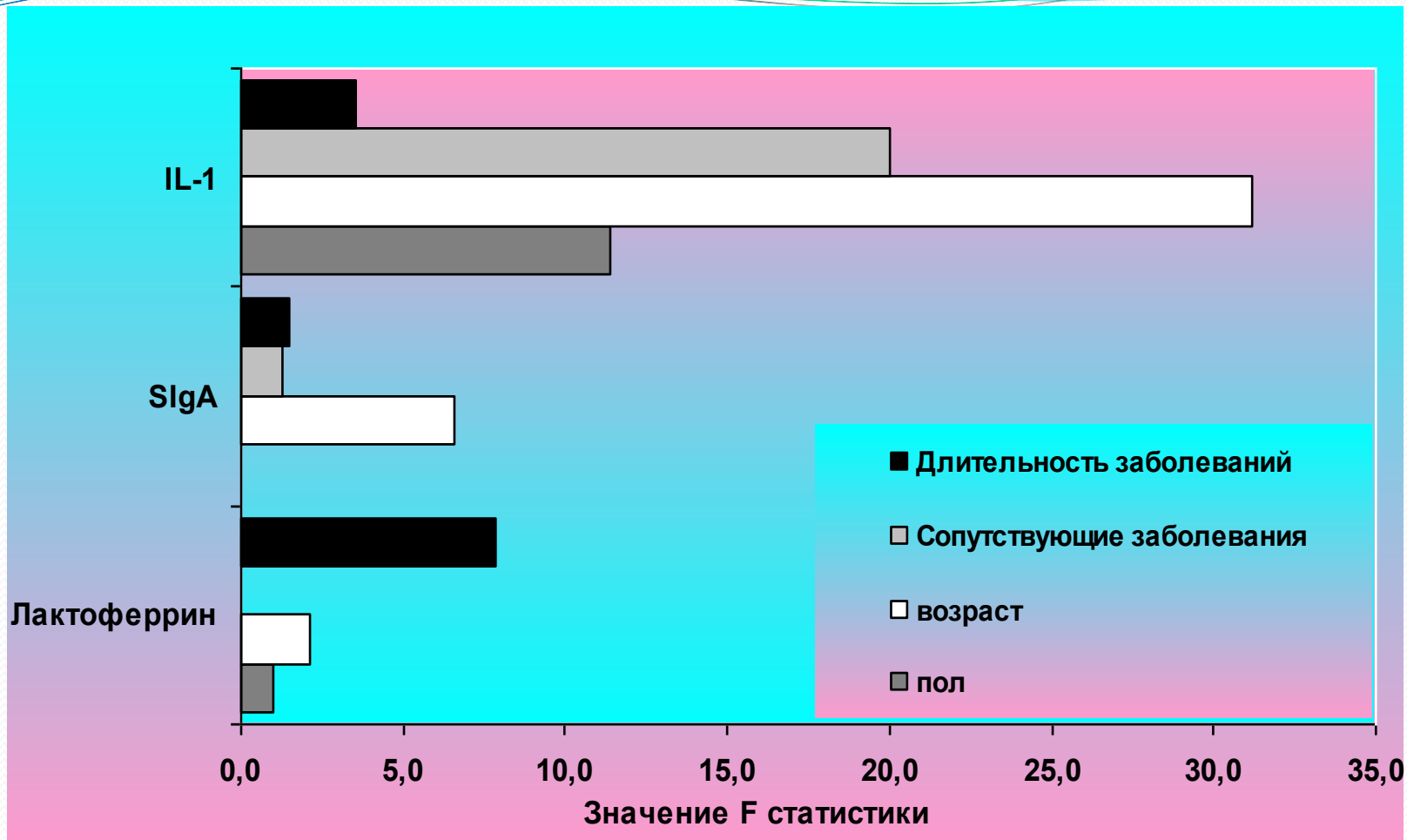


Рис. 3.6. Степень влияния (значение F статистики) возраста пациентов, пола, длительности заболевания и хронических заболеваний внутренних органов на уровень показателей местного иммунитета в РЖ.

Список литературы

1. О. В. Бухарин, А. В. Вальшев, И. В. Вальшева Роль лактоферрина в противомикробной защите // Успехи современной биологии, 2011, том 131, № 2, с. 135-144.
2. Тотолян А. А. Иммуноглобулины в клинической лабораторной диагностике / А. А. Тотолян, Н. А. Марфичева. – СПб: Медицина, 2006. – 32 с.
3. А. Г. Карслиева, Д. А. Доменюк, И. М. Быков Оценка гомеостатического равновесия по показателям местного иммунитета смешанной слюны у детей на этапах аппаратного лечения с использованием базисных материалов // Кубанский научный медицинский вестник № 2 (144) 2014.-С. 60-67.
4. А. С. Ломова, В. А. Проходная, Е. Х. Чибичян, В. А. Пшеничный Клинико-диагностическая значимость лактоферрина и С-реактивного белка в ротовой жидкости при различных стоматологических заболеваниях у беременных женщин // Кубанский научный медицинский вестник № 4 (159) 2016.- С. 76-78.
5. Hayashida K., Kaneko T., Takeuchi T. et al. Oral administration of lactoferrin inhibits inflammation and nociception in rat adjuvant-induced arthritis. J. Vet. Med. Sci. 2004. 66:149-154.
6. Ю. В. Ким, А. Г. Логинов, В. Н. Олесова, И. Д. Сафронов, А. Н. Трунов Изменения иммунометаболических параметров ротовой жидкости при шинировании зубов у пациентов с хроническим пародонтитом // Российский стоматологический журнал, №5, 2012.-16-18.
7. Богомолов М.В. Пародонтит как неспецифическое осложнение сахарного диабета. Подходы к профилактике // РМЖ. 2011. №13. С. 828.
8. Ольга АЛЕКСЕЕВА Влияние сахарного диабета на состояние пародонта и полости рта, кандидат медицинских наук. Кафедра терапевтической стоматологии Рязанского государственного медицинского университета им. И.П.Павлова..
9. Самойлик, М. М. Стоматологический статус больных инсулинзависимым сахарным диабетом и его коррекция Москва 2004 г. Ученая степень кандидата медицинских наук ВАК РФ14.00.21].
10. Ким, Ю.В. Изменения иммунометаболических параметров ротовой жидкости при шинировании зубов у пациентов с хроническим пародонтитом / Ю.В. Ким, А.Г. Логинов, В.Н. Олесова //Российский стоматологический журнал. – 2012. – № 5. – С.16—18.,
11. Дыбов, А.М. Анализ клинической эффективности применения современных брекет-систем (обзор литературы) / А.М. Дыбов, Г.Б. Оспанова, Д.А. Волчек // Ортодонтия. – 2011. – № 2. – С.26—33.
12. Berger, J. The clinical efficiency of self-ligated brackets / J. Berger, F.K. Byloff // J. Clin. Orthod. – 2001. – Vol.35. – P.304—308.
13. Грудянов, А.И. Методы диагностики воспалительных заболеваний пародонта: руководство для врачей / А.И. Грудянов, О.А. Зорина. – М.: МИА, 2009. – 112 с.; Деймон, Д. Рабочая тетрадь ортодонта / Д. Деймон. – СПб., 2007. – 127 с.

14. Грудянов, А.И. Частота выявления различных представителей пародонтопатогенной микрофлоры при пародонтите различной степени тяжести / А.И. Грудянов, В.В. Овчинникова // *Стоматология*. – 2009. – № 3. – С.34—37.
15. А. Г. Карслиева, Д. А. Доменюк, И. М. Быков Оценка гомеостатического равновесия по показателям местного иммунитета смешанной слюны у детей на этапах аппаратурного лечения с использованием базисных материалов // *Кубанский научный медицинский вестник* № 2 (144) 2014.-С. 60-67.
16. Горобец С.М. Показатели местного иммунитета полости рта у больных генерализованным пародонтитом/С.М. Горобец, П.В. Вагин//Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения: тр. КГМУ им. С.И. Георгиевского. – Симферополь, 2009. – Т.145, Ч.5. – С. 142-143.
17. Показатели местного иммунитета у больных генерализованным пародонтитом [И.В. Сергеева [и др.]]//*Вісник стоматології*. – 2011. - № 1. – С. 32-36.
18. Н.П. Петрова, Б.Т. Мороз, Н.М. Медковская [и др.] // Диагностика и комплексное лечение при зубочелюстно-лицевых аномалиях, сочетающихся с врожденным несращением верхней губы, альвеолярного отростка, неба / под ред. Ф.Я. Хорошилкиной. – СПб., 2001. – С.228—237.
19. Gong, Y. Clinical, microbiologic, and immunologic factors of orthodontic treatment-induced gingival enlargement / Y. Gong, J. Lu, X. Ding // *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.* – 2011. – Vol.140, № 1. – P.58—64].
20. Глухова, Ю.М., Кирютина А.И. Клиническое обоснование диагностического и лечебного комплекса для больных с зубочелюстными аномалиями, осложненными заболеваниями пародонта / Ю.М. Глухова, А.И. Кирютина // *Институт стоматологии*. – 2012. – № 1. – С.62—64.
21. Оспанова, Г.Б. Технологии ортодонтического лечения в создании пространства здоровья как фактора качества жизни человека: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.21 / Гульсара Бекеевна Оспанова. – М., 2000. – 64 с.
22. Gemmell, E. Cellular adhesion molecules on periodontal lymphocytes / E. Gemmell, A.M. Sved, G.J. Seymour // *Austr. Dent. J.* – 1995. – Vol.40, № 2. – P.129—134.
23. Redlich, M. Expression of tropoelastin in human periodontal ligament fibroblasts after simulation of orthodontic force / M. Redlich, H. Asher Roos, E. Reichenberg [et al.] // *Arch. Oral. Biol.* – 2004. – Vol.49, № 2. – P.119—124
24. Кетлинский, С.А. Th-17 – новая линия дифференцировки Т-хелперов: обзор данных / С.А. Кетлинский // *Цитокины и воспаление*. – 2009. – № 2. – С.3—15



**Спасибо
за
внимание!**