

Бутюгин И.А.¹, Долгушин И.И.¹, Ронь Г.И.²

Клинико-иммунологическая характеристика пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом

1 – ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск; 2 – ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург

Butyugin I.A., Dolgushin I.I., Ron G.I.

Clinical immunological characteristics of the patients with chronic generalized parodontitis

Резюме

Проведено клинико-иммунологическое обследование 99 пациентов с ХГП и 25 клинически здоровых лиц с интактным пародонтом. У пациентов с ХГП выявлены нарушения ряда показателей клеточного и гуморального иммунитета, функциональной активности нейтрофилов периферической крови. Выраженность нарушений иммунитета зависела от степени тяжести пародонтита. Взаимозависимость воспалительно-деструктивных процессов в тканях пародонта и нарушений в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета, функциональной активности нейтрофилов подтверждена корреляционной связью.

Ключевые слова: хронический генерализованный пародонтит, клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет, функциональная активность нейтрофилов

Summary

Clinical immunological study of 99 patients with CHGP and 25 clinically healthy persons with intact parodont was carried out. A number of disorders of cellular and humoral immunity and functional neutrophils activity of peripheral blood is revealed among the patients with chronic generalized parodontitis. The intensity of immune disorders depends on the severity of parodontitis. The interrelation of inflammatory destructive processes in parodontium tissues and disorders in cellular and humoral immunity chains as well as functional neutrophils activity is proved by the correlation relationship.

Key words: chronic generalized parodontitis, cellular immunity, humoral immunity, functional neutrophils activity

Введение

В патогенезе болезней пародонта важное место занимает взаимодействие бактериальной флоры пародонтальной области с соответствующими антибактериальными защитными факторами организма [2].

Хронический генерализованный пародонтит (ХГП) сопровождается нарушениями иммунологической реактивности – как на клеточном, так и гуморальном уровнях. Большинство исследователей отмечают, что данные об иммунологической реактивности организма больных пародонтитом крайне разнообразны и противоречивы [3, 10]. 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 [1, 8].

В патогенезе болезней пародонта важное место занимает взаимодействие бактериальной флоры пародонтальной области с соответствующими антибактериальными защитными факторами организма. В период инвазии, помимо антител, важную защитную функцию выполняют фагоциты (особенно нейтрофилы) [7].

Нейтрофилы постоянно присутствуют в очаге воспаления, где выполняют функцию уничтожения, поглощения микроорганизмов и нейтрализации токсических веществ [5, 10]. Нейтрофилы представляют собой первичный защитный барьер при хроническом генерализованном пародонтите (ХГП), и их функциональные нарушения играют важную патогенетическую роль, особенно на ранних стадиях поражения [7, 9].

Углубленное изучение патогенетических механизмов развития, анализ иммунопатологических состояний и их коррекция при ХГП являются актуальной проблемой стоматологии [2, 9, 11].

Цель исследования – изучение особенностей клеточного и гуморального иммунитета у больных хроническим

Таблица 1. Индексная оценка состояния тканей пародонта у больных с ХГП

Показатели состояния пародонта	Хронический генерализованный пародонтит		
	легкая степень (n=44)	средняя степень (n=35)	тяжелая степень (n=20)
ОИ-S, баллы	1,32±0,06	1,98±0,09*	2,01±0,07*
СРІТN, баллы	1,86±0,04	2,53±0,06*	2,95±0,11* ^Δ
ПИ, баллы	2,01±0,07	3,15±0,06*	5,02±0,14* ^Δ
ПМА, %	25,38±1,39	39,68±1,19*	59,23±1,59* ^Δ
PBI, баллы	1,64±0,10	2,12±0,12*	2,32±0,10*

Примечание: * – достоверные различия с ХГП легкой степени при уровне значимости $p < 0,05$;

Δ – достоверные различия с ХГП средней степени при уровне значимости $p < 0,05$.

ским генерализованным пародонтитом в зависимости от выраженности воспалительно-деструктивного процесса в тканях пародонта.

Материалы и методы

Нами проведено клинико-иммунологическое обследование 99 пациентов в возрасте от 18 до 59 лет с ХГП (65 женщин и 34 мужчины). Контрольную группу составили 25 клинически здоровых лиц с интактным пародонтом в возрасте от 18 до 56 лет (16 женщин и 9 мужчин).

При клиническом обследовании пародонта определяли гигиеническое состояние полости рта (упрощенный индекс ОИ-S по Грину-Вермиллиону), индекс ПМА в модификации Рагта, пародонтальный индекс ПИ (по Расселу), папиллярный индекс кровоточивости PBI, индекс СРІТN [4, 6].

Иммунологическое исследование заключалось в определении в периферической крови общего количества лейкоцитов и лимфоцитов, содержание субпопуляций лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+, CD56+, CD95+) оценивали по методике С.В. Сибиряк с соавт. (1997). Подсчитывали соотношение CD4+/CD8+. Концентрацию иммуноглобулинов классов А, М, G в сыворотке крови оценивали по методике Mancini G. et al. (1965) в модификации А.А. Тихомирова (1977). Исследование уровня концентрации комплемента (СН-50, С1, С3, С5) проводили методом молекулярного титрования (Красильников А.П., 1984). Концентрацию ЦИК в сыворотке крови определяли по методу В. Гашковой с соавт. (1978). Для функциональной активности нейтрофилов определяли фагоцитарную активность на модели поглощения частиц латекса (Фрейдлин И.С. и др., 1976), лизосомальную активность (Фрейдлин И.С. с соавт., 1986), кислородзависимый метаболизм фагоцитов с помощью спонтанного и индуцированного НСТ-тестов (Маянский А.Н., Виксман М.Е., 1979).

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных программ SPSS-12. Количественные и порядковые данные представлены в виде средней арифметической и её стандартной ошибки ($M \pm m$). О достоверности межгрупповых различий судили с помощью U-критерия Манна-Уитни. Межгрупповые различия по качественным параметрам оценивали по точному критерию Фишера. Изучение взаимосвязей проводили путем расчета коэффициентов корреляции по Спирмену (r_s).

Проверку статистических гипотез выполняли при критическом уровне значимости $p = 0,05$.

Результаты и обсуждение

После комплексного обследования у 44 больных был выявлен ХГП легкой степени, у 35 пациентов – ХГП средней степени, состояние 20 пациентов соответствовало тяжелой степени ХГП. Увеличение степени тяжести ХГП сопровождалось достоверным нарастанием индексов ОИ-S, ПИ, ПМА, PBI и СРІТN (табл. 1).

Анализируя иммунологические показатели больных с ХГП, можно заключить, что в различных звеньях клеточного и гуморального иммунитета определялся ряд достоверных отклонений от показателей контрольной группы клинически здоровых лиц. У больных ХГП тяжелой степени отмечалось увеличение общего количества лейкоцитов в периферической крови ($\times 10^9/\text{л}$): $6,77 \pm 0,22$ при норме $5,81 \pm 0,34$ и уменьшение лимфоцитов: $1,22 \pm 0,08$ при норме $1,42 \pm 0,09$ ($p < 0,05$) (табл. 2).

По мере увеличения тяжести ХГП определялось достоверное нарастание относительного содержания CD3+ ($40,77 \pm 1,73$; $42,03 \pm 1,87$ и $46,35 \pm 2,41$ при норме $37,92 \pm 1,59$), уменьшение CD4+ ($26,95 \pm 1,41$; $25,55 \pm 2,46$ и $19,40 \pm 0,94$ при норме $26,40 \pm 1,52$) и CD8+ ($22,02 \pm 0,91$; $20,95 \pm 1,05$ и $18,54 \pm 1,04$ при норме $23,84 \pm 0,84$) ($p < 0,05$). Соответственно происходило и уменьшение показателя CD4+/CD8+: с $1,24 \pm 0,04$ при ХГП легкой степени до $1,13 \pm 0,06$ при ХГП тяжелой степени (норма составила $1,31 \pm 0,09$) ($p < 0,05$), что свидетельствует об активном воспалительном процессе при пародонтите, особенно тяжелой степени.

При исследовании гуморального звена иммунитета нами обнаружена тенденция к увеличению относительного содержания в периферической крови CD20+ клеток у больных ХГП легкой и средней степени и достоверное снижение этого показателя при ХГП тяжелой степени: $18,39 \pm 1,09$; $19,80 \pm 1,90$ и $15,31 \pm 1,15$ соответственно ($p < 0,05$). Аналогично изменялись уровни иммуноглобулинов А ($1,73 \pm 0,07$; $1,96 \pm 0,09$ и $1,56 \pm 0,11$ при норме $1,77 \pm 0,09$ г/л), М ($1,38 \pm 0,05$; $1,38 \pm 0,08$ и $1,11 \pm 0,08$ при норме $1,30 \pm 0,09$) и G ($9,21 \pm 0,25$; $10,26 \pm 0,42$ и $8,55 \pm 0,40$ при норме $10,11 \pm 0,69$) ($p < 0,05$). Возможно, данный факт можно рассматривать как истощение гуморального иммунитета при ХГП тяжелой степени.

Таблица 2. Показатели клеточного и гуморального иммунитета периферической крови у пациентов с ХГП и клинически здоровых лиц

Исследуемые показатели	Хронический генерализованный пародонтит			Клинически здоровые (n=25)
	легкая степень (n=44)	средняя степень (n=35)	тяжелая степень (n=20)	
Лимфоциты, %	23,70±1,87	22,57±0,96	21,98±1,04	23,64±1,02
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л	1,48±0,07	1,40±0,06	1,22±0,08* Δ	1,42±0,09
CD3+, %	40,77±1,73	42,03±1,87 [∇]	46,35±2,41 ^{Δ∇}	37,92±1,59
CD4+, %	26,95±1,41	25,55±2,46	19,40±0,94* Δ∇	26,40±1,52
CD8+, %	22,02±0,91	20,95±1,05	18,54±1,04* ∇	20,84±0,84
CD4+/CD8+, усл. ед.	1,24±0,04	1,22±0,09	1,13±0,06 [∇]	1,31±0,09
CD16+, %	15,59±0,80	16,43±0,99	15,65±1,54	14,96±0,58
CD56+, %	15,71±1,04	14,86±1,24	16,60±1,94	16,56±0,98
CD95+, %	20,07±0,97	19,30±1,43	18,37±1,34	20,24±1,39
CD20+, %	18,39±1,09	19,80±1,90	15,31±1,15* ∇	16,0±1,01
IgA, г/л	1,73±0,07	1,96±0,09	1,56±0,11 [∇]	1,77±0,09
IgM, г/л	1,38±0,05	1,38±0,08	1,11±0,08* Δ	1,30±0,09
IgG, г/л	9,21±0,25	10,26±0,42	8,55±0,40 [∇]	10,11±0,69
ЦИК, усл. ед.	101,9±5,23 [∇]	104,9±6,69 [∇]	115,1±5,64* ∇	79,28±4,63
СН-50, усл. ед.	55,43±0,88	54,07±1,09	56,14±0,93	58,04±0,44
С ₁ × 10 ⁸				
- ед. эф. мол. в 1 мл сыворотки	86,36±2,12 [∇]	86,72±2,40 [∇]	85,52±1,79 [∇]	93,91±2,09
С ₃ × 10 ⁸	84,60±2,17	91,57±2,12*	86,96±2,86	91,35±1,54
С ₅ × 10 ⁸	84,57±1,95	79,97±1,88	96,07±3,88* Δ∇	86,91±2,28

Примечания: * – достоверные различия с ХГП легкой степени при уровне значимости $p < 0,05$; Δ – достоверные различия с ХГП средней степени при уровне значимости $p < 0,05$; ∇ – достоверные различия с клинически здоровыми лицами при уровне значимости $p < 0,05$.

Уровень ЦИК по мере прогрессирования пародонтита достоверно нарастал и составил (в усл. ед.) соответственно 101,9±5,23; 104,9±6,69 и 115,1±5,64 при норме 79,28±4,63 ($p < 0,05$). Изменения в системе комплемента выражались в снижении СН-50, активности компонентов С1, С3, и увеличения активности компонента С5 как в сравнении с нормой, так и по мере нарастания тяжести ХГП.

Результаты корреляционного анализа проведенного в интегральной совокупности пациентов продемонстрировали значимое соответствие между показателями состояния тканей пародонта, клеточным и гуморальным иммунитетом. В первую очередь это проявилось прямой зависимостью индекса РВИ от содержания общего количества лейкоцитов ($r_s = 0,236$; $p = 0,019$) и отрицательной зависимостью от содержания CD4+ ($r_s = -0,268$; $p = 0,007$). Содержание иммуноглобулина М в периферической крови больных имело обратную связь с индексами ПИ ($r_s = -0,242$; $p = 0,016$), ПМА ($r_s = -0,198$; $p = 0,05$) и РВИ ($r_s = -0,267$; $p = 0,008$). Уровень ЦИК имел прямую корреляционную связь с индексами ПМА ($r_s = 0,281$; $p = 0,005$) и РВИ ($r_s = 0,403$; $p < 0,001$).

При ХГП тяжелой степени отмечалось достоверное увеличение относительного содержания нейтрофилов и абсолютного количества этих клеток в периферической крови больных в сравнении с клинически здоровыми лицами: 66,93±1,08 при норме 63,20±1,37% и 4,28±0,22 при норме 3,62±0,20*10⁹/л соответственно ($p < 0,05$) (табл. 3).

По мере увеличения тяжести ХГП определялось достоверное снижение активности (44,66±1,96; 41,09±1,78 и 33,05±2,10 при норме 42,88±3,06%) и интенсивности фагоцитоза нейтрофилов (1,44±0,08; 1,49±0,08 и 1,20±0,13 при норме 1,53±0,19 у.е.) ($p < 0,05$). Аналогично изменялось и фагоцитарное число нейтрофилов: 3,58±0,18; 3,43±0,21 и 3,16±0,17 при норме 3,57±0,24 у.е. ($p < 0,05$), что свидетельствует о снижении поглотительной способности нейтрофилов при ХГП.

При изучении кислородозависимого метаболизма нейтрофилов в спонтанном НСТ-тесте отмечалось достоверное снижение этого показателя по мере нарастания воспалительно-деструктивных процессов в тканях пародонта: 26,69±1,76; 21,98±1,76 и 18,60±1,52 при норме 26,24±2,55% ($p < 0,05$), а в индуцированном НСТ-тесте наблюдалась обратная закономерность: 36,10±3,83; 44,20±2,16 и 51,23±2,51 при норме 38,16±2,74 ($p < 0,05$).

Содержание лизосом и выработка лизосомных ферментов характеризует функцию фагоцитов и позволяет оценивать течение воспалительной реакции. У больных ХГП лизосомальная активность нейтрофилов достоверно увеличивалась с нарастанием тяжести пародонтита: с 186,7±10,79 при легкой степени до 229,0±12,94 при тяжелой степени (норма составила 185,6±4,61) ($p < 0,05$).

В ходе исследования нами выявлены корреляционные связи между показателями состояния тканей пародонта, общим количеством и функциональной активностью нейтрофилов периферической крови больных ХГП.

Таблица 3. Показатели функциональной активности нейтрофилов периферической крови у пациентов с ХГП и клинически здоровых лиц

Исследуемые показатели	Хронический генерализованный пародонтит			Клинически здоровые (n=25)
	легкая степень (n=44)	средняя степень (n=35)	тяжелая степень (n=20)	
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	5,96 \pm 0,29	5,79 \pm 0,38	6,77 \pm 0,22* Δ \diamond	5,81 \pm 0,34
Нейтрофилы, %	61,95 \pm 1,48	65,23 \pm 0,88	66,93 \pm 1,08* Δ \diamond	63,20 \pm 1,37
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	3,96 \pm 0,28	4,22 \pm 0,17 Δ	4,28 \pm 0,22* Δ \diamond	3,62 \pm 0,20
Активность фагоцитоза, %	44,66 \pm 1,96	41,09 \pm 1,78	33,05 \pm 2,10* Δ \diamond	42,88 \pm 3,06
Интенсивность фагоцитоза, у.е.	1,44 \pm 0,08	1,49 \pm 0,08	1,20 \pm 0,13 Δ	1,53 \pm 0,19
Фагоцитарное число, у.е.	3,58 \pm 0,18	3,43 \pm 0,21	3,16 \pm 0,17 Δ	3,57 \pm 0,24
НСТ-спонтанная, %	26,69 \pm 1,76	21,98 \pm 1,76*	18,60 \pm 1,52* Δ \diamond	26,24 \pm 2,55
НСТ- спонтанная, у.е.	0,44 \pm 0,04	0,32 \pm 0,02	0,30 \pm 0,02 *	0,35 \pm 0,03
НСТ-индуцированная, %	36,10 \pm 3,83	44,20 \pm 2,16	51,23 \pm 2,51* Δ \diamond	38,16 \pm 2,74
НСТ-индуцированная, усл.ед.	0,58 \pm 0,07	0,64 \pm 0,03	0,84 \pm 0,06* Δ \diamond	0,54 \pm 0,04
Лизосомальная активность, у.е.	186,7 \pm 10,79	194,6 \pm 10,06	229,0 \pm 12,94 Δ	185,6 \pm 4,61

Примечания: * – достоверные различия с ХГП легкой степени при уровне значимости $p < 0,05$; Δ – достоверные различия с ХГП средней степени при уровне значимости $p < 0,05$; \diamond – достоверные различия с клинически здоровыми лицами при уровне значимости $p < 0,05$.

В первую очередь это проявилось прямой зависимостью индекса ПИ от содержания общего количества нейтрофилов ($r_s = 0,355$; $p < 0,001$) и отрицательной зависимостью от активности фагоцитоза ($r_s = -0,296$; $p = 0,003$). Общее количество нейтрофилов в периферической крови больных имело также прямую связь с индексами ПМА ($r_s = 0,333$; $p = 0,001$) и РВИ ($r_s = 0,281$; $p = 0,005$). Фагоцитарное число нейтрофилов имело обратную корреляционную связь с индексом РВИ ($r_s = -0,211$; $p = 0,036$).

Заключение

Таким образом, при ХГП по мере нарастания тяжести воспалительно-деструктивных процессов в тканях пародонта определяются нарушения со стороны клеточного иммунитета: увеличение общего количества лейкоцитов в периферической крови, лимфопения, нарастание относительного содержания CD3+, уменьшение CD4+, CD8+, показателя CD4+/CD8+. В гуморальном звене иммунитета отмечается достоверное снижение относительного содержания в периферической крови CD20+, содержания иммуноглобулинов А, М, G при ХГП тяжелой степени, достоверное увеличение уровня ЦИК по мере прогрессирования пародонтита. Взаимосвязь воспалительно-деструктивных процессов в тканях пародонта с нарушениями в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета подтверждается корреляционной зависимостью индексов ПИ, ПМА, РВИ с общим содержанием лейкоцитов, имму-

ноглобулина М и уровнем ЦИК в периферической крови больных.

С нарастанием тяжести ХГП также наблюдалось увеличение общего количества нейтрофилов в периферической крови, снижение кислородозависимого метаболизма их в спонтанном НСТ-тесте и возрастание его в индуцированном НСТ-тесте, нарастание лизосомальной активности нейтрофилов. Взаимосвязь тяжести пародонтита с нарушениями функциональной активности нейтрофилов подтверждается корреляционной зависимостью общего количества нейтрофилов, активности фагоцитоза и фагоцитарного числа нейтрофилов с индексами ПИ, ПМА, РВИ. ■

Бутогин И.А., к.м.н., заведующий кафедрой терапевтической стоматологии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск; Долгушин И.И., д.м.н., профессор, ректор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск; Ронь Г.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапевтической стоматологии ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Бутогин Иван Александрович, 454071, г. Челябинск, ул. Героев Танкограда, д. 63-А, кв. 126; тел. раб. (351) 232-02-81, моб. 8-912-801-15-70, e-mail: butugin@inbox.ru

Литература:

1. Безрукова И.В. Основные факторы риска, прогноз течения и результатов лечения быстропрогрессирующего пародонтита. Пародонтология. 2004; 2: 15-9.
2. Блашкова С.Л., Макарова Н.А. Клинико-

- иммунологическая характеристика хронического генерализованного пародонтита тяжелой степени. Институт стоматологии. 2010; 2: 54.
3. Воложян А.И., Порядян Г.В., Казимирский А.Н., Сашлова Т.И., Барер Г.М., Аскерова С.Ш. и др. Иммунологические нарушения в патогенезе хронического генерализованного пародонтита. Стоматология. 2005; 3: 4-7.
 4. Григорьян А.С., Грудянов А.И., Рабухина Н.А., Фролова О.А. Болезни пародонта. Патогенез, диагностика, лечение: Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агенство; 2004.
 5. Долгушин И.И., Андреева Ю.С., Савочкина А.Ю. Нейтрофильные ловушки и методы оценки функционального статуса нейтрофилов. М.: РАМН; 2009.
 6. Дулязина Т.М., Калинина Н.М., Никифорова И.Д. Современные методы диагностики заболеваний пародонта: Методическое пособие для врачей и студентов стоматологических факультетов. СПб: Санкт-Петербургский институт стоматологии; 2001.
 7. Есяня З.В. Факторы неспецифической и специфической защиты в патогенезе ранних форм поражения пародонта. Стоматология. 2005; 1: 58-64.
 8. Московский А.В., Шумский А.В. Оценка иммунного статуса пациентов с кариесом и его осложнениями в сочетании с пародонтитом. Стоматология. 2008; 4: 24-8.
 9. Сафонова Т.А. Клинико-иммунологическое исследование эффективности применения препарата «Беталейсин» в комплексном лечении пародонтита: Автореф. дис.... канд. мед. наук Екатеринбург, 2010.
 10. Шмагель К.В., Беляева О.В., Черешнев В.А. Современные взгляды на иммунологию пародонтита. Стоматология. 2003; 1: 61-4.
 11. Turkoglu O., Emingil G., Kutukculer N., Atilla G. Evaluation of gingival crevicular fluid adrenomedullin and human neutrophil peptide 1-3 levels of patients with periodontal diseases. J. of Periodontology. 2010; 2: 284-91.