

Л.П. Малежик, М.С. Малежик, Ю.И. Пинелис

## СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОМ ПАРОДОНТИТЕ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ, СТРАДАЮЩИХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Читинская государственная медицинская академия (Чита)

*Хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести у пожилых людей, страдающих ишемической болезнью сердца, сопровождается дисбалансом в содержании отдельных компонентов комплемента, гиперпродукцией s.IgA, IgA, IgG, IgM, увеличением концентрации ИЛ-8, ИЛ-1α и уменьшением ИЛ-4, нарастанием антител к белкам теплового шока HSP-70 в крови и слюне. Проведенная противовоспалительная терапия пародонтита и ишемических проявлений в сердечнососудистой системе существенных изменений в иммунном статусе больных не вызывает. Полученные данные являются патогенетическим обоснованием включения в общепринятую терапию пародонтита иммунокорректирующих средств.*

**Ключевые слова:** пародонтит, интерлейкины, иммуноглобулины, комплемент

## THE STATE OF IMMUNE SYSTEM IN OLD-AGED PATIENTS WITH CHRONIC GENERALIZED PERIODONTITIS AND CORONARY HEART DISEASE

L.P. Malezhic, M.S. Malezhic, Y.I. Pinelis

State Medical Academy, Chita

*Chronic generalized periodontitis in the old-aged patients with coronary heart disease is accompanied by an imbalance in the content of some components of complement, hyperproduction s.IgA, IgG, IgM, elevated concentration of IL-8, IL-1α and low content of IL-4, high levels of the antibodies to HSP-70 in saliva and blood. Local anti-inflammatory therapy of chronic periodontitis does not restore normal immunity status. These data are pathogenic substantiation of the including immunocorrective therapies in to conventional treatment at periodontitis.*

**Key words:** periodontitis, interleukins, immunoglobulins, complement

Воспаление пародонта становится хроническим при низкой противомикробной защите полости рта [1, 6]. Иммунные реакции в такой ситуации не обеспечивают противостояние инфицированного пародонта и становятся патогенетической основой хронического процесса [5]. Данные литературы об иммунной реактивности при заболеваниях пародонта крайне разноречивы, что отмечают многие отечественные и зарубежные исследователи [2, 3]. Это может объясняться тем, что иммунная реактивность у больных пародонтитом переменчива: она зависит от степени тяжести, фазы заболевания, типа воспалительной реакции, генетической предрасположенности и возраста [4, 8, 9].

Нас интересовало состояние местного и общего иммунитета у пожилых людей, страдающих хроническим генерализованным пародонтитом и ишемической болезнью сердца. При таком состоянии течение пародонтита отягощено инволютивными процессами и атеросклерозом. Как осуществляются иммунные реакции при сочетании воспаления, возрастной деструкции тканей и атеросклерозе неизвестно.

**Цель исследования:** изучить состояние системы комплемента, содержание иммуноглобулинов (s.IgA, IgA, IgG, IgM), цитокинов (ИЛ-1α, ИЛ-8, ИЛ-4), антител к белкам теплового шока HSP-70 в ротовой жидкости и крови у пожилых людей, страдающих хроническим генерализованным пародонтитом и ишемической болезнью сердца.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе с обследуемыми лицами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Обследовано 96 больных от 60 до 74 лет (пожилые люди по классификации ВОЗ), страдающих хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести, поступивших в госпиталь ветеранов войны и труда по поводу клинических проявлений ишемической болезни сердца (ИБС) с диагнозом: стабильная стенокардия напряжения I – II функционального класса, ХСН IIА стадии, гипертоническая болезнь I – II стадии.

Все пациенты получали общую терапию, соответствующую клиническим проявлениям ИБС и местную противовоспалительную, которая включала удаление зубных отложений, кюретаж пародонтальных карманов, антисептическую обработку тканей пародонта в течение 10 дней.

Лабораторному анализу подлежали кровь и ротовая жидкость (смешанная слюна). Забор этих сред осуществляли утром натощак в первые дни поступления в стационар и после проведенного местного и общего лечения. В крови и слюне определяли общую гемолитическую активность системы комплемента – КПК, концентрацию

C-ингибитора, C3a, C5a фрагментов системы комплемента методом ИФА набором реагентов ООО «Цитокин» г. С.-Петербурга; содержание иммуноглобулинов (s. IgA, IgA, IgG, IgM), интерлейкинов (IL-8, IL-1 $\alpha$ , IL-4) 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.

В качестве контроля использовали кровь и ротовую жидкость 25 больных в возрасте 60 – 74 года, страдающих ИБС, но без признаков воспаления в полости рта.

Статистическая обработка проводилась при помощи пакета статистических программ Statistica 6,0 (Stat Soft). При нормальном распределении рядов различия между группами выявлялись при помощи критерия Стьюдента. В случае ненормального распределения вариационного ряда использовался t-критерий Манна – Уитни с поправкой Йейтса на непрерывность. Достоверными считали результаты при  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Иммунная защита в полости рта представлена функциональной активностью элементов врожденного и приобретенного иммунитета. Врожденный иммунитет связан с фагоцитозом и цитолитичностью системы комплемента.

Мы выяснили на сколько изменяется уровень комплементарной активности при сочетании общего атеросклероза и местно протекающего хронического воспаления пародонта. В результате проведенных исследований установлена дисфункция в компонентах комплемента (табл. 1). Общая гемолитическая активность (КПК) снижена в крови и слюне. Содержание C1 ингибитора уменьшено в слюне на 57,3 %, в крови на 26 %. Однако концентрация C3a увеличивается и в слюне и в крови. Содержание C5a в крови больных не отличается от нормы, а в слюне снижено на 33 %. Отмеченный функциональный дисбаланс в содержании фрагментов комплемента формирует неполноценность врожденного иммунитета в полости рта у больных ХГП и снижает противомикробную защиту.

В патогенезе воспалительного процесса в полости рта большую роль играет не только неспецифическая защита, но и специфическая, связанная с функцией адаптивного иммунитета (табл. 2).

В результате проведенных исследований установлено, что в слюне увеличена концентрация s. IgA, IgA, IgG, IgM, повышен уровень IL-8, IL-1 и снижено содержание IL-4.

В крови у пожилых людей при хроническом генерализованном пародонтите (ХГП) увеличена концентрация всех исследуемых иммуноглобулинов и интерлейкинов, особенно ИЛ-1a (табл. 3).

Анализируя собственные результаты и учитывая данные литературы, мы пришли к выводу, что

**Таблица 1**  
Содержание компонентов системы комплемента в крови и слюне у пожилых людей при хроническом генерализованном пародонтите (M  $\pm$  SD)

Показатели	В сыворотке крови			В слюне		
	Контроль (n = 10)	до лечения (n = 20)	после лечения (n = 20)	Контроль n = 10	до лечения (n = 20)	после лечения (n = 20)
КПК, у.е.	88,9 $\pm$ 2,72	80,7 $\pm$ 7,67*	84,1 $\pm$ 9,02	5,86 $\pm$ 1,46	3,33 $\pm$ 0,24*	6,81 $\pm$ 2,18 <sup>^</sup>
C1-ингибитор, мкг/мл	534,88 $\pm$ 30,13	394,63 $\pm$ 65,37*	460,9 $\pm$ 67,29* <sup>^</sup>	32,7 $\pm$ 2,93	14,00 $\pm$ 3,12*	46,8 $\pm$ 9,61 <sup>^</sup>
C3a, нг/мл	408,2 $\pm$ 28,42	643,2 $\pm$ 35,11*	588,6 $\pm$ 60,12 *	39,4 $\pm$ 11,7	62,9 $\pm$ 10,14*	65,8 $\pm$ 10,41*
C5a, нг/мл	4,9 $\pm$ 0,67	4,7 $\pm$ 0,67	5,01 $\pm$ 0,92	5,9 $\pm$ 2,5	3,37 $\pm$ 2,61*	8,02 $\pm$ 3,42 <sup>^</sup>

**Примечание:** \* – статистическая значимость различий с контролем. <sup>^</sup> – статистическая значимость различий в показателях до и после лечения.

**Таблица 2**  
Содержание иммуноглобулинов и интерлейкинов в слюне у пожилых людей при хроническом генерализованном пародонтите (Me, (25–75-й процентиля))

Показатели	Контроль	До лечения	После лечения
IgG, г/л	0,17 (0,13; 0,22)	0,36* (0,15; 0,45)	0,38* (0,27; 0,42)
IgM, г/л	0,02 (0,01; 0,03)	0,08* (0,05; 0,09)	0,03 <sup>^</sup> (0,02; 0,04)
IgA, г/л	0,04 (0,03; 0,06)	0,1* (0,05; 0,15)	0,03 <sup>^</sup> (0,02; 0,06)
sIgA, г/л	207,5 (195,3; 220)	308,5* (293,9; 323,1)	323,86* (312,8; 334,8)
IL-1 $\alpha$ , пкг/мл	8,9 (6,65; 9,58)	19,08* (18,9; 19,2)	6,3 <sup>^</sup> (4,4; 8,2)
IL-8, пкг/мл	20,45 (20,25; 21,4)	234,5* (113,4; 284)	116,8* <sup>^</sup> (90,35; 143,03)
IL-4, пкг/мл	15,32 (12,12; 18,52)	8,44* (6,03; 8,53)	8,05* (5,43; 10,67)

**Примечания:** \* – статистическая значимость отличий от контрольной группы, <sup>^</sup> – статистическая значимость различий в группах больных до и после лечения.

Таблица 3

Содержание иммуноглобулинов и интерлейкинов в крови у пожилых людей при хроническом генерализованном пародонтите (Ме, (25–75-й процентиля))

Показатели	Контроль	До лечения	После лечения
IgG, г/л	12,3 (12,20; 12,60)	15,20* (13,00; 20,30 )	13,50 (12,0; 16,65)
IgM, г/л	1,49 (1,05; 2,12)	1,65* (1,13; 2,78)	1,2^ (0,83; 1,6)
IgA, г/л	1,87 (1,6; 2,13)	2,80* (2,29; 3,2)	3,07 (2,4; 3,45)
sIgA, г/л	3,14 (2,49; 3,54)	4,64* (3,5; 7,35)	9,32*^ (6,45; 11,69)
IL-1α, пкг/мл	27,5 ( 24,0; 29,5)	140* (108,5; 152,0)	58,5*^ (51,5; 67,0)
IL-8, пкг/мл	17 (15,25; 18,00)	34,06* (16,54; 42,8)	24,00*^ (13,75; 29,98)
IL-4, пкг/мл	15 (12,75; 17,25)	29,6* (27,8; 31,0)	49,0*^ (36,0; 73,0)

Примечания: \* – статистическая значимость различий от контрольной группы, ^ – статистическая значимость различий в группах больных до и после лечения.

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.

Эти белки являются патогенетическим звеном любого заболевания. Они синтезируются клетками как элементы стресс-лимитирующей системы и являются цитопротекторами. Их биологическая роль связана с коррекцией вновь синтезированных белков и деструкцией аномальных полипептидов.

При увеличении функциональной нагрузки, воспалении, стрессе белки теплового шока (БТШ) выделяются в окружающую среду и запускают иммунные реакции, направленные на выработку антител к ним. Анти-Hsp узнаются эпитопами соответствующих белков, которые служат аутоиммунными мишенями на поверхности клеток. Образуются иммунные комплексы, вызывающие комплементзависимую и антителозависимую цитотоксичность по отношению к клеткам, продуцирующим БТШ. Такими клетками являются микроорганизмы, выделяющие шапероны при нарушении биоценоза полости рта и клетки сомы, участвующие в воспалении [5].

Наши исследования показали, что антител к Hsp-70 в слюне здоровых людей очень мало ( $66,6 \pm 6,86$  нг/мл) В крови концентрация антител динамична и в среднем составляет  $164,14 \pm 11,4$  нг/мл. Среди обследуемых в группе здоровых встречаются люди с высоким титром антител, возможно из-за скрытой органной патологии.

При обострении ХГП концентрация антител к исследуемому стресс-белку увеличивается и в слюне ( $204,08 \pm 16,3$  нг/мл) и в крови ( $290,86 \pm 12,2$  нг/мл), что свидетельствует об усиленном его выделении клетками, принимающими

участие в воспалении. В полости рта это могут быть микроорганизмы, лимфоциты, макрофаги, нейтрофилы и клетки пародонта, поврежденные длительным воспалительным процессом. Выработанные антитела к БТШ садятся не только на патоген, вызвавший воспаление в пародонте, но и на любые соматические клетки, экспрессирующие на поверхность мембраны белки, похожие по структуре на БТШ патогена (молекулярная мимикрия). За счет перекрестной реакции развивается аутоиммунный процесс с органной недостаточностью. Возможно поэтому, хронический пародонтит не является локальной патологией. Он всегда имеет сопутствующие заболевания и чаще со стороны сердечнососудистой системы [7].

После проведенной местной противовоспалительной терапии и сопутствующих проявлений сердечнососудистой патологии ишемического характера полной нормализации иммунологического статуса не происходит. В слюне увеличивается комплементарная активность, концентрация С1 ингибитора и С5а фрагмента коплемент. В крови нарастает содержание С1 ингибитора (табл.1), s. IgA и уменьшается уровень IgM (табл. 3). Одновременно в слюне снижается содержание IgM и IgA, тогда как концентрация IgA и IgG не меняется. Уровень антител к HSP-70 после терапии несколько уменьшается в слюне и крови, но не достигает референтных значений, что свидетельствует о сохранившейся причине их синтеза.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенные исследования системы иммунитета при хроническом генерализованном пародонтите свидетельствуют о том, что патогенетической особенностью течения хронического воспаления пародонта у пожилых людей является несостоятельность врожденного иммунитета, связанная с дисфункцией компонентов системы комплемента, поликлональная активация адаптивного иммунитета с высоким уровнем иммуноглобулинов, провоспалительных цитокинов и увеличением содержания антител к белкам теплового шока (Hsp-70).

Установленная несостоятельность традиционной терапии хронического генерализованного пародонтита у пожилых людей в восстановлении иммунологической защиты обосновывает введение в комплекс поддерживающей терапии иммуномодуляторов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алешина Г.М., Кокряков В.Н. Лактоферрин и миелопероксидаза в клетках и биологических жидкостях организма при различных патологиях // Рос. иммунол. журн. — 2008. — Т. 2, № 2—3. — С. 147.
2. Гавжа С.И., Воронина А.И., Шкаредная О.В. Анализ клинко-иммунологического статуса полости рта у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней степени тяжести при использовании антибактериальных средств // Стоматология. — 2010. — № 3. — С. 30—33.
3. Данилевский Н.Ф., Борисенко А.В. Заболевания пародонта. — Киев, 2000. — 464 с.
4. Кузник Б.И., Сизоненко В.А., Пинелис И.С. Пептидные биорегуляторы: применение в травма-

тологии, хирургии, стоматологии и онкологии. — М.: Вузов. книга, 2004. — 400 с.

5. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунология образраспознающих рецепторов (интегральная иммунология). — М., 2008. — 253 с.
6. Московский А.В., Шумский А.В. Клинико-иммунологические особенности осложненного кариеса в сочетании с пародонтитом // Рос. стоматол. журн. — 2007. — № 3. — С. 23—26.
7. Полтораки Н.В. Взаимосвязь степени воспаления в пародонте и некоторых клинко-функциональных и лабораторных показателей тяжести ишемической болезни сердца // Маэстро стоматологии. — 2009. — № 35. — С. 73—75.
8. Полфириадис М.П., Сашкина Т.И., Маркина М.Л. Роль вторичной иммунной недостаточности в возникновении гипергигического воспаления в челюстно-лицевой области // Рос. стоматол. журн. — 2007. — № 3. — С. 35—37.
9. Соболева Л.А. Иммуотропная терапия пародонтита у больных с хроническими вирусными и бактериальными инфекциями // Стоматология. — 2010. — Т. 89, № 3. — С. 20—22.

#### Сведения об авторах

**Малежик Лидия Павловна** — заведующая кафедрой нормальной физиологии ГБОУ ВБО Читинская государственная медицинская академия, доктор медицинских наук, профессор (672090, г. Чита, ул. Горького, 39а; тел.: 89245065027; e-mail: physiology@rambler.ru)

**Малежик Маргарита Сергеевна** — ассистент кафедры безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф ГБОУ ВБО Читинская государственная медицинская академия, кандидат медицинских наук (672012, г. Чита, ул. Курнатовского, 76, кв. 47; тел.: 89242714145; e-mail: rita.malezhik@mail.ru)

**Пинелис Юрий Иосифович** — доцент кафедры хирургической стоматологии ГБОУ ВБО Читинская государственная медицинская академия, кандидат медицинских наук, (672012, г. Чита, ул. Бутина, 93, кв. 29; тел.: 89144615908; e-mail: pinelism@mail.ru)