

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ МУКОЗАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ПОЛОСТИ РТА У БОЛЬНЫХ, СТРАДАЮЩИХ КАРИЕСОМ ЗУБОВ, ПО ЦИТОКИНОВОМУ ПРОФИЛЮ СМЕШАННОЙ СЛЮНЫ

Гилязева В.В., Гиниятуллин И.И., Абдулхаков С.Р., Валеева И.Х.

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Россия, Татарстан (420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49), rector@kgmu.kcn.ru

В статье излагается возможность оценки состояния мукозального иммунитета полости рта по цитокиновому профилю смешанной слюны у больных, страдающих одним из распространенных стоматологических заболеваний – кариесом зубов. На основании данных специальной литературы об основных характеристиках и особенностях продукции иммунорегуляторных цитокинов дано обоснование возможности исследования состояния мукозального иммунитета при кариесе зубов по содержанию цитокинов в смешанной слюне. Проведен анализ продукции цитокинов с учетом предикторов кариеса зубов, выявляемых при оценке стоматологического статуса, а также на основании данных амбулаторных карт соматического больного. Данные результатов исследования позволят обосновать и разработать новые алгоритмы ведения больных кариесом зубов с применением направленной патогенетической терапии, а также – основы критериев качества ее проведения.

Ключевые слова: кариес зубов, иммунорегуляторные цитокины, мукозальный иммунитет, предикторы.

APPRAISAL OF ORAL MUCOSAL IMMUNITY OF PATIENTS WITH DENTAL CARIES BY CYTOKINE PROFILE OF MIXED SALIVA

Gilyazeva V.V, Guiniatullin I.I., Abdulkhakov S.R., Valeeva I.H.

SBEI HPE «Kazan State Medical University» of The Ministry of health and social development of the Russian Federation, (420012, Kazan, Butlerov street, 49) rector@kgmu.kcn.ru

The article reveals the possibility of oral mucosal immunity appraisal by cytokine profile of mixed saliva of patients with one of the most common dental diseases - dental caries. The rationale of the possibility of study the state of mucosal immunity in case of dental caries by the content of cytokines in mixed saliva is given on the basis of information presented in literature about basic characteristics and features of immunoregulatory cytokines' products. The analysis of cytokine production was performed taking into account predictors of dental caries identified by the assessment of dental status as well as on the basis of patients' files. Results of the study will substantiate and develop new algorithms of management patients with dental caries using pathogenetic directed therapy and also basic criteria of its implementation's quality.

Key words: dental caries, immunoregulatory cytokines, mucosal immunity, predictors.

Введение. Кариес зубов, представляющий собой прогрессирующий патологический процесс, способствующий вовлечению в воспалительный процесс системы эндо- и периодонта, и тем самым формированию хронических одонтогенных очагов инфекции, является источником сенсibilизации и снижения уровня неспецифической резистентности организма. Вместе с тем известно, что угнетение неспецифической резистентности организма, в свою очередь, сопровождается развитием острых форм кариеса, множественностью поражения твердых тканей зубов, способствует прогрессированию патологического процесса на донозологическом уровне и в зубах, ранее подвергшихся

лечению, сопровождается развитием осложнений со стороны пульпы и периодонта [4; 9 и др.]. Такую особенность течения и варианты клинических форм поражения заболевание приобретает на фоне снижения уровня мукозального иммунитета полости рта. Подобная патогенетическая обусловленность послужила толчком к исследованию формирования и реализации мукозальных защитных реакций, а также возможности регуляции мукозального иммунитета полости рта. Результаты проведенных немногочисленных исследований в этом направлении показали действенность некоторых фармакотерапевтических воздействий в составе комплексного лечения и профилактики кариеса зубов, а одним из показаний определили снижение уровня неспецифической резистентности организма и диагностируемые характеристики стоматологического статуса, являющиеся клиническим выражением этого снижения [2; 3; 7; 8].

Одной из важных характеристик стоматологического статуса, обладающей предикторной значимостью в оценке возникновения и реализации кариесогенной ситуации, а также эффективности целенаправленного патогенетического воздействия в составе комплекса лечебных мероприятий, является состояние мукозального иммунитета полости рта. Накопленные на сегодняшний день данные исследований, проводимых в разделе патогенеза кариеса зубов, обоснованно связывают зависимость пораженности зубов кариесом с уровнем секреторного иммуноглобулина А (sIg A), лизоцима в смешанной слюне. Не менее важным представляется изучение продукции цитокинов, возрастающий интерес к которым проявляется на современном этапе развития представлений о формировании иммунного ответа при различных патологических состояниях как воспалительного, так и не воспалительного характера.

Цитокины – иммунорегуляторные пептиды, эндогенные полипептидные и белковые медиаторы межклеточного взаимодействия, регулирующие эмбриональное развитие, некоторые нормальные физиологические функции организма, защитные реакции при внедрении патогенов и развитии опухолей, а также формирование аллергических, аутоиммунных и иных иммунопатологических процессов и восстановление поврежденных тканей [1; 10]. Цитокины, характеризующиеся рядом общих биохимических и функциональных характеристик, отличающих их от других классов регуляторных молекул, могут быть выделены в новую самостоятельную систему регуляции и поддержания гомеостаза. Современные исследователи считают, что цитокины являются наиболее универсальной системой регуляции. Это обусловлено их способностью проявлять «биологическую активность как дистантно после секреции клеткой-продуцентом (местно и системно)», так и при непосредственном межклеточном контакте. Эти иммунорегуляторные

пептиды в первую очередь регулируют развитие местных защитных реакций с участием различных типов клеток (эндотелия, эпителия и др.) [1; 10]. Синтез цитокинов начинается при проникновении в ткани (среды) патогена либо при нарушении целостности тканей. Обычно эти процессы происходят параллельно [10].

Как известно, в ответ на экзогенную и/или эндогенную стимуляцию патогеном, приводящую к возникновению и развитию патологического процесса, с одной стороны, и развитию местной (локальной) защитной реакции, с другой, начинается синтез провоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкина 8 (IL-8). Рядом работ показано, что провоспалительные цитокины ответственны за последовательность развития адекватного иммунного ответа на внедрение патогена и в последующем – на обеспечение его локализации и удаления. Их же наличие в составе цитокинового профиля биотопов, составляющее баланс цитокинов, оказывает влияние и на восстановление поврежденной структуры в очаге поражения [5; 6]. Появление противовоспалительных цитокинов опосредовано формированием и реализацией иммунных механизмов защиты и может быть индуцировано выработкой провоспалительных цитокинов.

В настоящее время попытки изучения выработки цитокинов широко предпринимаются в работах, посвященных вопросам возникновения и развития, а также особенностям течения различных заболеваний. Получены данные, свидетельствующие об участии цитокинов, о возможности терапевтической коррекции их уровня, преимущественно при развитии воспалительных заболеваний, в том числе – пародонта, и при развитии сопровождающих их иммунных реакций (в том числе локальных). Однако иммунорегуляторная функция этих пептидов не ограничивается направленным участием в развитии лишь воспалительного компонента патологического процесса в ответ на присутствие патогена. Не менее значимыми представляются и те характеристики продукции цитокинов, которые могут явиться отражением формирования адекватного иммунного ответа на локальном уровне при развитии деструктивного патологического процесса. Кариес зубов, не являющийся воспалительным заболеванием, но имеющий микробную природу и патогенетическую обусловленность уровнем состояния неспецифической резистентности организма, характеризуется, как известно, формированием локального (мукозального) иммунного ответа. Мукозальные защитные реакции при кариесе развиваются в ответ на внедрение и персистенцию патогена в твердых тканях зубов и в составе микробных денальных биопленок, в ответ на развитие деструкции и динамики видового состава микрофлоры на различных этапах формирования биопленок. При этом уровень неспецифической резистентности организма в значительной мере оказывает влияние на

выраженность механизмов возникновения и развития «кариозной болезни», ее течения и локального (мукозального) иммунного ответа.

Высокая биологическая активность и неспецифичность синтеза цитокинов при формировании регуляторных функций явились предпосылкой для изучения нами их участия в формировании адекватного локального иммунного ответа, наиболее полно отражающего влияние неспецифической резистентности организма на особенности течения и развитие клинических форм кариеса зубов. Полученные данные позволят представить расширенные сведения для обоснования алгоритма патогенетической терапии кариеса зубов и разработки критериев качества ее проведения.

Целью исследования явилась оценка роли цитокинового профиля смешанной слюны в формировании мукозального иммунитета полости рта больных, страдающих кариесом зубов.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 92 пациента в возрасте 15–18 лет с острыми и хроническими формами кариеса зубов, множественностью поражения, а также выявленными факторами риска возникновения и развития заболевания. Контрольную группу составили 42 пациента, стоматологический статус которых характеризовался отсутствием поражения пародонта и твердых тканей зубов, соматический статус – отсутствием фоновой патологии. Всем наблюдавшимся пациентам проводились традиционные методы обследования: сбор анамнеза (*anamnesis morbi* и *anamnesis vitae*) и объективное исследование. При сборе *anamnesis morbi* и *anamnesis vitae* особый интерес представляли данные, обладающие предикторной значимостью возникновения и развития кариеса зубов. При оценке *status praesens* фиксировались данные, являющиеся объективным выражением анамнестической информации, также представляющие предикторные характеристики донозологических и клинически развившихся форм заболевания. Оценивались: интенсивность поражения зубов кариесом, гигиенический статус полости рта, состояние твердых тканей зубов и имеющихся пломб и реставраций по критериям оценочной системы Ruge (критериям оценки пломбирования, поверхности и цвета, анатомической формы, краевой целостности). Все наблюдаемые пациенты получали по показаниям традиционную базовую терапию кариеса зубов. Содержание цитокинов IL-8, IL-10 в смешанной слюне определяли иммуноферментным методом с использованием тест-систем ООО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург); полученные данные подвергались статистической обработке с использованием методов вариационного и альтернативного анализа.

Результаты и обсуждение

Стоматологический статус наблюдаемых пациентов характеризовался наличием предикторов возникновения и развития кариеса зубов с преобладанием умеренно-высокой интенсивности. Анализ внутрискелетной характеристики показателя интенсивности выявил прогрессирование патологического процесса в ранее леченных по поводу кариеса зубах: острого – в 17% случаев; в зубах с завершающим лечение пломбированием / реставрацией, где состояние имеющихся пломб / реставраций соответствовало критериям оценочной системы Ruge (пломбирования – T, V; поверхности и цвета – VSF; анатомической формы – SOH, SUCO, SPX; краевой целостности – SDIS, TVD), в области фиссурного поля (непосредственно в зоне фиссур и перифокальной эмали). Данные изменения отмечались в 87% случаев, когда стоматологический статус характеризовался слюварными нарушениями, обусловленными состоянием ксеростомии и/или гипофункции слюнных желез. Подобные слюварные нарушения были отмечены в случаях выявления предикторов возникновения и развития кариеса зубов: низкого уровня гигиены полости рта и соматически отягощенного фона (6%), представленного дискинезией желчевыводящих путей, функциональной кардиомиопатией, хроническим пиелонефритом, хроническими воспалительными заболеваниями ЛОР-органов. В остальных случаях с диагностированными слюварными нарушениями выявлялись и такие, когда гигиенический статус характеризовался стабильно низким уровнем в виде самостоятельного моносимптома (11%). Анамнестически в этих случаях были выявлены несостоятельность проведения индивидуальной гигиены полости рта (нарушение режима, техники проведения, произвольное некомпетентное использование средств гигиены) и отсутствие разработанной индивидуализированной программы гигиены. Данные анамнеза также свидетельствовали о том, что ни в одном из случаев выявления предикторов возникновения и развития кариеса зубов не применялась направленная патогенетическая терапия.

При анализе данных содержания изучаемых провоспалительных цитокинов в смешанной слюне нами было обращено внимание на то, что повышение продукции IL-8 обнаруживалось чаще у пациентов, стоматологический статус которых характеризовался стабильно низким уровнем гигиены полости рта (в интерпретации соответствующих количественных выражений изучаемых гигиенических индексов), в том числе в виде моносимптома, высокими показателями интенсивности кариеса зубов, наличием в структуре КПУ активных очагов кариеса. Это может быть обусловлено тем, что бактериальные оболочечные липополисахариды и внеклеточные полисахаридные комплексы, образуемые в процессе метаболической активности на разных «возрастных» этапах микробных денальных биопленок, запускают индуцированный процесс синтеза целого спектра

цитокинов, в частности IL-8, что согласуется с данными других исследований [5; 10]. Детекция IL-8 в жидкой среде полости рта сопровождается также и хронически развивающийся деструктивный процесс в твердых тканях зуба. У пациентов с соматически отягощенным фоном воспалительного, воспалительно-деструктивного генеза исходный уровень продукции изучаемых цитокинов характеризовался дисбалансом с тенденцией к повышению содержания IL-8. Тенденция к угнетению продукции IL-8 была зарегистрирована нами у того незначительного числа больных (2% случаев), которые характеризовались высокой интенсивностью кариеса зубов, низким уровнем гигиены полости рта с соматически отягощенным фоном. Логично предположить, что обнаруженный дефицит IL-8 может свидетельствовать о нарушении инициального этапа самостоятельной элиминации патогена в результате снижения резистентности организма и патогенетической обусловленности угнетения уровня и элиминационной способности мукозального иммунитета полости рта.

Уровень продукции противовоспалительных цитокинов IL-10 в смешанной слюне у наблюдаемых пациентов характеризовался неоднородностью. Так, пациенты, чей соматический фон был отягощен, а при оценке стоматологического статуса выявлялись предикторы кариеса зубов, характеризовались пониженным уровнем продукции противовоспалительного IL-10. Повышение уровня изучаемого показателя наблюдалось в единичных случаях у пациентов, характеризующихся высокими значениями показателей гигиенического статуса полости рта и интенсивности кариеса зубов (множественностью поражения). Такое повышение уровня продукции IL-10, наряду с провоспалительными медиаторами, предположительно может быть связано с нарушением мукозального иммунного гомеостаза, когда повышенный уровень IL-10 приобретает иммуносупрессорное значение. Подобная верификация повышенного уровня IL-10 в мукозальных секретах также согласуется с данными других исследований (5). Также в единичных случаях, характеризующихся низким уровнем гигиенического статуса полости рта и множественностью поражения зубов кариесом, было выявлено повышение уровня продукции IL-10 при дефиците IL-8. Такое повышение уровня продукции IL-10 предположительно может быть связано с тем, что нарушение инициального этапа элиминации патогена при его продолжающейся персистенции в очаге поражения или продолжающаяся реализация кариесогенной ситуации вызывает компенсаторную регуляцию взаимоотношений (баланса) между цитокинами.

Заключение

Таким образом, изучение цитокинового профиля смешанной слюны у пациентов, страдающих кариесом зубов, позволило сделать вывод о том, что продукция иммунорегуляторных цитокинов является реакцией, индуцированной внедрением, персистенцией патогена, развитием и реализацией кариесогенной ситуации. Мукозальный иммунитет полости рта у больных кариесом зубов характеризуется дисбалансом цитокинового профиля, формирующимся при продолжающейся персистенции патогена, реализации кариесогенной ситуации, при медленно развивающемся деструктивном процессе в твердых тканях зуба, при усугубляющей «поддержке» соматически отягощенного фона, т.е. во всех случаях, когда процессы элиминации патогена и восстановление гомеостаза тканей и сред полости рта нарушены.

При восстановлении целостности твердых тканей зубов, пораженных кариесом, необходимо учитывать, что кариес зубов – это прогрессирующий патологический процесс, характеризующийся патогенетической обусловленностью. В этой связи, наряду с оперативно-восстановительными мероприятиями, необходимо осуществлять и направленное патогенетическое воздействие, обеспечивающее восстановление гомеостаза одонто-саливарной системы. Иммунорегуляторным цитокинам в данном случае принадлежит не только функция предикторной значимости, но и возможность участия в регуляции формирования и осуществления мукозальных защитных механизмов, оказывающих активное влияние на восстановление поврежденной / нарушенной структуры в очаге поражения, гомеостаза одонто-саливарных жидких сред. Это открывает новые возможности для разработки направленной патогенетической терапии в комплексном лечении больных, страдающих кариесом зубов.

Список литературы

1. Аллергология и иммунология : национальное руководство / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 656 с.
2. Гилязева В.В. Оценка противокариозной эффективности димефосфона, ксимедона и их сочетания в профилактике кариеса зубов : дисс. ... к.м.н. – Киев, 2000. – 125 с.
3. Гилязева В.В. Заявка на изобретение RU № 2010129490/15, МПК А61К31/00, опубл. 10.11.2010.
4. Гиниятуллин И.И. Факторы риска в возникновении, развитии и профилактике кариеса зубов у детей дошкольного возраста : автореф. дисс. ... д.м.н. – Киев, 1994. – 33 с.
5. Железникова Г.Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций // Цитокины и воспаление. – 2009. – Т. 8. – № 1. – С. 10–17.

6. Минахметова Р.Р., Симбирцев А.С., Аникин И.А. и др. Интерлейкин 1 и 8 при хроническом среднем отите с тимпаносклерозом // Цитокины и воспаление. – 2010. – Т. 9. – № 4. – С. 35–40.
7. Некоторые аспекты обоснования патогенетической терапии кариеса зубов // Наука и эпоха / А.А. Аджигириев, Н.А. Анисеева, Л.Р. Барашян и др. – Воронеж, 2011. – С. 173–186.
8. Овруцкий Г.Д. Комплексное лечение при остром (быстротекущем) кариесе : методические рекомендации / Г.Д. Овруцкий, С.Б. Ковязина, В.В. Гунчев, В.В. Старец. – Киев : 1981. – 12 с.
9. Овруцкий Г.Д., Савранский Ф.З. Изменения некоторых показателей иммунитета при кариесе зубов // Казанский медицинский журнал. – 1988. – № 2. – С. 104–105.
10. Хайтов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы : руководство для врачей. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 352 с.

Рецензенты:

Галиуллин А.Н., д.м.н., профессор, директор Института высоких технологий медицины и здравоохранения РТ; г. Казань.

Анохина А.В., д.м.н., проф., зав. кафедрой терапевтической, детской стоматологии и ортодонтии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, г. Казань.