

ДИНАМИКА СЕКРЕТОРНОГО IGA У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ СРЕДНЕЙ ТЯЖЕСТИ

Т. И. Сашкина, Г. С. Рунова, А. И. Абдуллаева, А. Ю. Божедомов , И. В. Салдусова, О. В. Зайченко, Д. К. Фасхутдинов, С. И. Соколова
Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Хронический генерализованный пародонтит (ХГП) широко распространен во всем мире. У больных снижается качество жизни, поэтому лечение данного заболевания является актуальной проблемой стоматологии. В настоящий момент терапию ХГП в Российской Федерации проводят по стандарту, не учитывающему важнейшую составляющую пародонта — мукозный барьер. Его состояние зависит от многих факторов, в том числе уровня секреторного иммуноглобулина А (s-IgA). Целью исследования было оценить состояние мукозного барьера для обоснования применения методов терапии, позволяющих восстановить его эффективность. В качестве инструмента для оценки эффективности слизистого барьера мы использовали уровень s-IgA, который определяли методом иммуноферментного анализа. Мы показали, что в ротовой жидкости у больных ХГП уровень s-IgA значительно снижен по сравнению со здоровыми. Проведенная стандартная терапия повышает его уровень, но он остается достоверно ниже, чем у здоровых ($54,6 \pm 30,5$ мкг/мл; $151,2 \pm 105,2$ мкг/мл соответственно). Увеличение проницаемости слизистого барьера приводит к появлению s-IgA в сыворотке периферической крови, причем его концентрация возрастает после проведенной терапии с $0,21 \pm 0,28$ мкг/мл до $0,35 \pm 0,47$ мкг/мл, что свидетельствует о значительных нарушениях целостности мукозного барьера у больных ХГП и о необходимости учитывать эти нарушения при проведении терапевтических мероприятий.

Ключевые слова: хронический генерализованный пародонтит, мукозный барьер, s-IgA

Информация о вкладе авторов: Т. И. Сашкина и Г. С. Рунова — планирование исследования, обработка полученных данных, редактирование рукописи; А. И. Абдуллаева — сбор данных, написание черновика рукописи; А. Ю. Божедомов — обработка полученных данных, статистическая обработка данных, редактирование рукописи; И. В. Салдусова, О. В. Зайченко, Д. К. Фасхутдинов и С. И. Соколова — обработка полученных данных, редактирование рукописи.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом Московского государственного медико-стоматологического университета (протокол № 23 от 26 мая 2011 г.), все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании и публикацию результатов.

 **Для корреспонденции:** Алексей Юрьевич Божедомов
ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997; alecso_84@mail.ru

Статья получена: 19.05.2019 **Статья принята к печати:** 04.06.2019 **Опубликована онлайн:** 14.06.2019

DOI: 10.24075/vrgmu.2019.039

DYNAMICS OF SECRETORY IGA IN PATIENTS WITH GENERALIZED CHRONIC PERIODONTITIS

Sashkina TI, Runova GS, Abdullaeva AI, Bozhedomov AYU , Saldusova IV, Zaychenko OV, Faskhutdinov DK, Sokolova SI

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Generalized chronic periodontitis (GCP) is a widespread disease. It has a serious negative impact on the quality of a patient's life, posing a challenge to dentists all over the world. At present, standard therapy regimens for GCP adopted in the Russian Federation do not account for the mucosal barrier state, which is determined by a number of various factors, including the levels of secretory immunoglobulin A (sIgA). In our study, we attempted to assess the functional state of the mucosal barrier in patients with GCP and to provide a rationale for using immunotherapy aimed at restoring the effective barrier function of the oral mucosa. sIgA concentrations, which served as an indicator of the mucosal barrier state, were measured with ELISA. We found that patients with GCP had significantly lower sIgA concentrations in the oral fluid in comparison with healthy individuals. Although therapeutic procedures did help to increase sIgA levels, they still were much lower after therapy than in healthy volunteers (54.6 ± 30.5 µg/ml vs 151.2 ± 105.2 µg/ml). Increased permeability of the mucosal barrier caused sIgA to leak into the peripheral blood serum, where its concentration grew from 0.21 ± 0.28 µg/ml to 0.35 ± 0.47 µg/ml during the treatment course, suggesting damage to the mucosal integrity. This fact needs to be accounted for when treating patients with GCP.

Keywords: generalized chronic periodontitis, mucosal barrier, sIgA

Author contribution: Sashkina TI, Runova GS — study design, data processing, manuscript revision; Abdullaeva AI — data acquisition, manuscript draft preparation; Bozhedomov AYU — data processing, statistical analysis, manuscript revision; Saldusova IV, Zaychenko OV, Faskhutdinov DK, Sokolova SI — data processing, manuscript revision.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of Moscow State University of Medicine and Dentistry (Protocol № 23 dated May 26, 2011). The patients gave informed consent to participation in the study and publication of its results.

 **Correspondence should be addressed:** Alexey Yu. Bozhedomov
Ostrovityanova 1, Moscow, 117997; alecso_84@mail.ru

Received: 19.05.2019 **Accepted:** 04.06.2019 **Published online:** 14.06.2019

DOI: 10.24075/brsmu.2019.039

Важнейшее значение в развитии воспалительных процессов в тканях пародонта имеет мукозный барьер. Его функциональное состояние определяют многие специфические и неспецифические гуморальные и клеточные факторы. Эпителий мукозного барьера постоянно обновляется, его заменяют новые молодые клетки, поэтому факторы, определяющие регенерацию, имеют существенное значение для его состоятельности. При пародонтите нарушены целостность тканей

пародонта, их кровоснабжение; возникает инфильтрация клетками — участниками патологического процесса, включающими клетки иммунной системы организма и пародонтопатогенные бактерии, что приводит к нарушению целостности мукозного барьера, снижению его эффективности и пролонгированию воспаления. Одной из важнейших составляющих мукозного барьера является секреторный иммуноглобулин А (s-IgA), который синтезируется в лимфоидной ткани, ассоциированной

со слюнными железами и лимфоцитами, находящимися под эпителием слизистой оболочки в *lamina propria*. К факторам, замедляющим восстановление тканей пародонта, относят следующие: гипоксию, дисбаланс иммунной системы, изменения функциональной активности нейтрофилов, повышение концентрации провоспалительных цитокинов, изменение уровня s-IgA, что особенно отчетливо прослеживается при его заболеваниях. Определяя уровень s-IgA при патологии тканей пародонта, можно оценить состояние барьерных свойств слизистой оболочки полости рта. Это актуально для стоматологии и других медицинских специальностей, связанных с изучением состояния слизистых оболочек. Из публикаций последних лет следует, что при врожденной или приобретенной предрасположенности к ХГП отмечают снижение местного иммунитета, в первую очередь s-IgA, и одним из важных направлений терапии является введение в ее состав иммуномодуляторов [1–7]. Целью работы было оценить динамику s-IgA у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) как показателя состояния мукозного барьера для обоснования применения целевых методов терапии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

На базе кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии РНИМУ им. Н. И. Пирогова было обследовано 178 пациентов с ХГП. Из них была выделена группа с пародонтитом средней степени тяжести в возрасте от 37 до 52 лет. Степень тяжести пародонтита диагностировали согласно критериям Стоматологической ассоциации России (СТАР, 2012). Концентрацию s-IgA определяли в ротовой жидкости 25 больных. Контролем служили 23 образца ротовой жидкости здоровых добровольцев в возрасте от 25 до 49 лет.

Критерии включения пациентов в исследование: сознательное участие в исследовании, подтвержденное добровольным (письменным) согласием; отсутствие соматической патологии стадии декомпенсации; отсутствие тяжелых окклюзионных нарушений; сохранность зубного ряда с наличием одиночных коронок и отсутствие съемных ортопедических конструкций.

Критерии исключения: наличие других воспалительных или дегенеративных заболеваний полости рта; системные воспалительные и аутоиммунные заболевания, тяжелые хронические заболевания в фазе декомпенсации; профессиональные вредности, профессиональные заболевания в стадии декомпенсации; наличие тяжелых обменных нарушений (сахарный диабет, ожирение, подагра и т. д.); наличие острых воспалительных заболеваний (ОРВИ, пневмония, бронхит и т. п.); беременность, климактерический синдром; курение, алкогольная и наркотическая зависимость; несогласие с условиями исследования.

Всем пациентам основной группы был осуществлен стандартный объем терапии, рекомендованный СТАР для лечения ХГП средней степени тяжести: санировали полость рта антисептиками (хлоргексидином, мирамистином, триклозаном); устраняли местные факторы, раздражающие ткани пародонта (санация десневых карманов, удаление зубного камня); назначали антибиотикотерапию (метронидазол местно в виде аппликаций, инстилляций). Курс лечения в среднем составлял 10–14 дней.

Уровень s-IgA определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) в ротовой жидкости и в сыворотке

периферической крови до и после стандартного лечения. Для определения s-IgA использовали моноклональные антитела, специфичные к секреторному компоненту иммуноглобулина (Seramun Diagnostica GmbH; ФРГ). Слюну получали натощак или не ранее чем через час после приема пищи.

Статистический анализ полученных данных проводили, применяя критерий Стьюдента для сравнения выборок с нормальным распределением. Нормальность распределения выборки определяли при помощи теста Шапиро–Уилка. При значении критерия более 0,05 считали, что выборка соответствует нормальному распределению. Определяли дисперсию выборок до и после лечения. При ее равенстве в группах рассчитывали средние величины (M), стандартное отклонение средней величины (σ) и сравнивали расчетные значения данных критериев с табличными, считая что уровень статистической значимости p в соответствии со стандартом для медико-биологических исследований должен быть равным менее 0,05. Данные представляли в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ *Statistica v10.0* (StatSoft; США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Секреторный иммуноглобулин А вырабатывают плазматические клетки, являющиеся результатом дифференцировки В-лимфоцитов, ассоциированных с большими и малыми слюнными железами, а также находящиеся в *lamina propria* слизистой оболочки полости рта. Затем он поступает в те полости, которые покрыты этими слизистыми оболочками. Поэтому s-IgA не должен присутствовать в периферической крови. Мы сделали предположение, что нарушение целостности слизистых оболочек приводит к появлению s-IgA в сыворотке крови.

Анализ полученных нами результатов показал, что s-IgA определяется в сыворотке и в ротовой жидкости пациентов с ХГП. В ротовой жидкости больных уровень s-IgA был статистически значимо ниже, чем у здоровых добровольцев как до, так и после лечения по стандартной схеме. Уровень s-IgA в сыворотке крови у больных до лечения составлял $0,21 \pm 0,28$ мкг/мл, что превышало показатели здоровых людей ($0,11 \pm 0,06$ мкг/мл).

В ротовой жидкости больных уровень s-IgA составлял до лечения $36,5 \pm 28,6$ мкг/мл, после лечения $54,6 \pm 30,5$ мкг/мл, что значимо ниже ($p < 0,05$), чем в группе здоровых добровольцев ($151,2 \pm 105,2$ мкг/мл). В сыворотке у больных ХГП s-IgA был обнаружен как до, так и после проведенной терапии. После лечения отмечен рост его концентрации с $0,21 \pm 0,28$ до $0,35 \pm 0,47$ мкг/мл. Это нетипично, но, учитывая, что уровень s-IgA в ротовой жидкости в ходе терапии увеличился на 52%, а в сыворотке крови на 50%, полученный результат можно объяснить тем, что восстановления слизистого барьера не произошло, его проницаемость осталась повышенной. Поэтому обнаружено примерно одинаковое увеличение уровня s-IgA в ротовой жидкости и в сыворотке крови пациентов (рис. 1 и 2).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Следует отметить, что уровень s-IgA по сравнению с исходным возрос на 51%, однако это увеличение составило

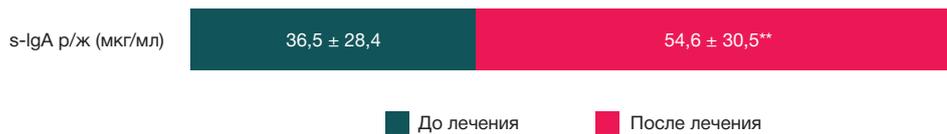


Рис. 1. Концентрация s-IgA в ротовой жидкости у больных ХГП до и после традиционного лечения (** — $p < 0,05$)



Рис. 2. Концентрация s-IgA в сыворотке у больных ХГП до и после традиционного лечения

всего 35% от контрольных значений, что, по-видимому, недостаточно для эффективной защиты тканей пародонта при наличии других предрасполагающих факторов и не может обеспечить их регенерацию и стабильность. Такие условия способствуют усилению колонизации тканей микроорганизмами, так как у этой категории больных наблюдаются нарушения не только адаптивного, но и врожденного иммунитета, обусловленного лизоцимом, интерферонами, лактоферрином и другими факторами (рис. 3) [8].

Наше предположение, что при ХГП нарушен мукозный барьер для IgA подтверждают данные, полученные при определении s-IgA в сыворотке крови пациентов. Оно показало повышение его уровня после проведения стандартного лечения. Увеличение уровня s-IgA в ротовой жидкости можно объяснить тем, что стандартное лечение предполагает обязательное использование антимикробных препаратов, проведение процедур профессиональной гигиены, что приводит к снижению микробной нагрузки на ткани пародонта. Уменьшение количества микроорганизмов высвобождает s-IgA, поскольку он меньше расходуется, но не наблюдается увеличение его синтеза (рис. 4).

Кроме того, проведенное исследование показало, что терапия по стандартной схеме приводит к временному улучшению состояния тканей пародонта, которое мы объясняем снижением микробной нагрузки на них вследствие применения антимикробных препаратов и процедур профессиональной гигиены. Восстановления слизистого барьера, по-видимому, не происходит,

поскольку его проницаемость сохраняется повышенной и после лечения. Этот вывод мы сделали в связи с тем, что после терапии происходит увеличение уровня s-IgA как в ротовой жидкости, так и в сыворотке крови. Поэтому, несмотря на положительную динамику пародонтальных индексов и признаков воспаления (уменьшение отека, кровоточивости, снижение болевых ощущений, исчезновение частично или полностью субъективных проявлений дискомфорта в ротовой полости), необходимо искать способы повышения эффективности лечения хронических воспалительных заболеваний пародонта, учитывающих все механизмы патологии, в том числе нарушение целостности мукозного барьера.

ВЫВОДЫ

Стандартная схема лечения ХГП, включающая проведение процедур профессиональной гигиены, назначение антимикробных препаратов и противовоспалительной терапии, не воздействует на состояние мукозного барьера, который в большой степени определяет возможность альтерации и регенерации тканей пародонта. Это видно из повышения концентрации s-IgA в крови больных с ХГП после лечения. При нарушении его целостности факторы патогенности микроорганизмов поражают ткани пародонта, что приводит к их ремоделированию и рефрактерным к терапии изменениям. Для повышения эффективности лечения воспалительных заболеваний пародонта необходим комплексный подход, учитывающий все механизмы патологии.



Рис. 3. Сравнение показателей концентрации s-IgA в ротовой жидкости у больных ХГП после традиционного лечения и у здоровых добровольцев (** — $p < 0,05$)



Рис. 4. Сравнение показателей концентрации s-IgA в сыворотке крови у больных ХГП после традиционного лечения и у здоровых добровольцев (** — $p < 0,05$)

Литература

1. Сашкина Т. И., Воложин А. И., Атаканова З. А., Шевченко Т. В. Повышение местного иммунитета в полости рта с помощью жевательных таблеток Колострум (молозиво новозеландских коров). *Cathedra. Стоматологическое образование*. 2007; 6 (3): 30–3.
2. Хоружая Р. Е., Хоружий М. Е., Исаков С. В. Состояние слизистой оболочки полости рта и тканей пародонтального комплекса у пациентов кардиологического профиля. *Вестник неотложной и восстановительной медицины*. 2011; 12 (2): 287–90.
3. Ким М. И. Воспалительные заболевания пародонта как проявление системной дисфункции эндотелия. *Кримский терапевтический журнал*. 2012; (2): 38–40.
4. Дмитриева Л. А., редактор. *Пародонтит. Учебное пособие*. М.: МЕДпрессИнформ, 2007; 25 с.
5. Шатохин А. И. Пародонтопатии при ВИЧ-инфекции как прогностический показатель иммуносупрессии. *Пародонтология*. 2012; 17 (3): 3–6.
6. Strobel S. Oral tolerance, systemic immunoregulation and autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci*. 2002; (958): 47–58.
7. Sugawara S, Uehara A, Tamai R, Takada H. Innate immune responses in oral mucosa. *J Endotoxin Res*. 2002; 8 (6): 465–8.
8. Чурилов Л. П., Васильев А. Г. Патофизиология иммунной системы. СПб.: Фолиант, 2014; 664 с.

References

1. Sashkina TI, Volozhin AI, Atakanova ZA, Shevchenko TV. Povyshenie mestnogo immuniteta v polosti rta s pomoshh'ju zhevatel'nyh tabletok Kolostrum (molozivo novozelandskih korov). *Cathedra. Stomatologicheskoe obrazovanie*. 2007; 6 (3): 30–3. Russian.
2. Horuzhaya RE, Horuzhij ME, Isakov SV. Sostojanie slizistoj obolochki polosti rta i tkanej parodontal'nogo kompleksa u pacientov kardiologicheskogo profilja. *Vestnik neotlozhnoj i vosstanovitel'noj mediciny*. 2011; 12 (2): 287–90. Russian.
3. Kim MI. Vospalitel'nye zabolevaniya parodonta kak projavlenie sistemnoj disfunkcii jendotelija. *Krims'kij terapevtichnij zhurnal*. 2012; (2): 38–40. Russian.
4. Dmitrieva LA, redaktor. *Parodontit. Uchebnoe posobie*. M.: MEDpresInform, 2007; 25 s. Russian.
5. Shatohin AI. Parodontopatii pri VICH-infekcii kak prognosticheskij pokazatel' immunosupressii. *Parodontologija*. 2012; 17 (3): 3–6. Russian.
6. Strobel S. Oral tolerance, systemic immunoregulation and autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci*. 2002; (958): 47–58.
7. Sugawara S, Uehara A, Tamai R, Takada H. Innate immune responses in oral mucosa. *J Endotoxin Res*. 2002; 8 (6): 465–8.
8. Churilov LP, Vasilyev AG. *Patofiziologija immunnoj sistemy*. SPb.: Foliant, 2014; 664 s. Russian.