

ФАКТОРИ ГОМЕОСТАЗУ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ В НОРМІ

ТА ПРИ ДЕФІЦИТІ СЕКРЕТОРНОГО IgA

П.М. Скрипников, Г.М. Силенко, Б.Ю. Силенко, М.В. Хребор,

А.І.Сидорова

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»

Резюме

Болезни тканей пародонта являются одними из наиболее распространенных стоматологических заболеваний. Но остается достаточно много дискуссионных вопросов относительно особенностей развития, клинического течения и профилактики заболеваний тканей пародонта у лиц с врожденными пороками иммунной системы. Наиболее распространенным генетическим дефектом иммунной системы является иммунодефицит секреторного иммуноглобулина А. В обзоре представлен анализ литературных данных о местном иммунитете полости рта и особенностях клиники заболеваний тканей пародонта у лиц с дефицитом sIgA.

Ключевые слова: секреторный иммуноглобулин А, заболевания тканей пародонта, резистентность полости рта.

Summary

Periodontal disease is one of the most common dental diseases. Too many controversial issues concerning development features, clinical course and prevention of periodontal tissue diseases in patients with congenital immune system still remain. The most common genetic defect of the immune system is secretory immunoglobulin A immunodeficiency. This review presents an analysis of published data on the local immunity of the oral cavity and clinical features of periodontal tissue disease in individuals with deficient sIgA.

Key words: secretory immunoglobulin A, periodontal disease, oral resistance.

Література

1. Шинкевич В.І. Взаємозв'язок запально-дистрофічних та локальних імунологічних змін слизової оболонки ясен у хворих на хронічний генералізований пародонтит відповідно до ступенів тяжкості / В.І. Шинкевич, І.П. Кайдашев // Український стоматологічний альманах.- 2004. - №3-4. – С. 14-21.
2. Терапевтична стоматологія : [підручник] : У 4 т. – Т.3. Захворювання пародонта /[М.Ф.Данилевський, А.В.Борисенко, А.М.Політун та ін.]. – К.: Медицина, 2008. – 616 с.
3. Зубачик В.М. Влияние про- и синбиотикотерапии на иммунологическую защиту полости рта больных генерализованным пародонтитом / В.М.Зубачик, М.В.Лисничук // Вісник стоматології. - 2009. - №1. – С.45 – 51.
4. Захисні механізми порожнини рота / Шматко В.І., Голубєва І.М., Біденко Н.В. [та ін.] // Вісник стоматології. - 1998. - №4. – С.79-82.
5. Драннік Г.М. Клінічна імунологія та алергологія / Г.М. Драннік. – К.: Здоров'я, 2006. – 888 с.
6. Роль клітинних факторів імунітету тканин ясен в патогенезі хронічного генералізованого пародонтиту: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.08 / В. І. Шинкевич. - К., 2005. - 20 с.
7. Кулаков А.А. Роль защитных факторов организма в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта /А.А.Кулаков, О.А.Зорина, О.А.Борискина // Стоматология. – 2010. - №6. – С.72-76.
8. Мищенко В.П. Пародонт и гемостаз / В.П. Мищенко, Ю.И. Силенко. – Полтава, 2001. – 151 с.
9. Характеристика лейкоцитарных маркеров у больных с хроническим генерализованным пародонтитом в фазе обострения / А.Е. Романов, Е.Н.

Николаева, Е.М. Фомичова [и др.] // Стоматология. - 2003. - №6. – С. 13-16.

10. Зубчик В.М. Місцева гуморальна протибактеріальна резистентність у хворих на генералізований пародонтит / В.М.Зубчик, М.В.Ліснічук, Г.О.Потьомкіна // Современная стоматология.- 2009. - №1. – С. 38-42.

11. Микробиология и иммунология для стоматологов / [Р.Д. Ламат, М.С.Лантц, Р.А.Берне, Д.Д. Лебланк] ; пер. с англ. под ред. В.К. Леонтьева. – М. : Практическая медицина, 2010.- 504 с.

12. Кайдашев И.П. Очерки иммунологии слизистой оболочки полости рта / И.П. Кайдашев. – Полтава, 2008. – 304 с.

13. Чумакова Ю.Г. Состояние местного иммунитета полости рта и системного иммунитета у лиц молодого возраста с хроническим катаральным гингивитом / Ю.Г.Чумакова, Н.Н.Запорожец, О.В.Мороз // Вісник стоматології.- 2002. - №1. – С. 22-24.

14. Хоменко Л.О. Рівень секреторного імуноглобуліну А у ротовій рідині дітей віком до 3 років з карієсом зубів / Хоменко Л.О., Бичкова Н.Г., Біденко Н.В. // Новини стоматології.- 2012. - №1. – С. 108-109.

15. Климович В.Б. Иммуноглобулин А и его рецепторы / Климович В.Б., Самойлович М.П. // Медицинская иммунология.- 2006. - №8. – С. 483-500.

16. Иммуногистохимическое исследование слизистых оболочек / И.П.Кайдашев, В.И.Шинкевич, В.В.Рябенко [и др.] // Лабораторная диагностика.- 2003. - №3. – С. 15-20.

17. Моноклональные антитела против секреторного компонента человека: эпитопная специфичность и применение в иммуноанализе / И.В.Грязева, М.П.Самойлович, Б.В.Климович [и др.] // Журнал микробиологии. – 2010. - №4. – С.54-59.

18. Григорьян А.С. Морфогенез ранних стадий воспалительных заболеваний пародонта / Григорьян А.С., Фролова О.В., Иванова Е.В. // Стоматология.- 2002. - №1. – С. 19-25.

19. Рівень секреторного імуноглобуліну А у ротовій рідині як показник стану місцевого імунітету порожнини рота дітей / [Смоляр Н.І., Чухрай Н.Л., Гірчак Г.В., Пришко З.Р.] // Новини стоматології.- 2006. - №3. – С. 52-55.

Генералізований пародонтит - одна з гострих проблем сучасної стоматології. Медичне і соціальне значення цієї хвороби визначаються наявністю патологічних процесів у пародонті та послабленням функції зубощелепного апарату, а також порушенням травлення, обмінних процесів, інфікуванням і сенсibiliзацією організму, небезпекою утворення джерела хроніосепсису і нервово-психічними розладами, які призводять до зниження працездатності. Серед факторів патогенезу провідними є порушення трофіки пародонта за рахунок порушення мікроциркуляції, дисбалансу імунокомпетентних систем організму та порушення стану антиоксидантної системи, що призводить до активації вільнорадикальних процесів у тканинах і деструкції альвеолярної кістки (Силенко Ю.І.,1992-2006). Важливу роль у припиненні розвитку генералізованого пародонтиту виконує імунна система організму. Проте залишаються нерозкритими питання особливостей розвитку, перебігу і профілактики генералізованого пародонтиту при дефіциті sIgA, який мають 17% населення.

Метою роботи став аналіз факторів гомеостазу ротової порожнини в нормі та за розвитку генералізованого пародонтиту у хворих з імунодефіцитом секреторного IgA.

Робота є фрагментом ініціативної науково-дослідної теми «Відновлення стоматологічного здоров'я у пацієнтів з основними стоматологічними захворюваннями та їх реабілітація», № 0111U006300.

Однією з найважливіших етіологічних причин розвитку захворювання є мікробний чинник. Ротова порожнина – це спеціалізована бактерійна екосистема, до складу якої входить понад 400 різновидів мікроорганізмів [1, 2].

На основі положення про провідну роль мікрофлори в розвитку захворювань пародонта розрізняють патогенні мікроорганізми з вираженою асоціацією до захворювань пародонта (*Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus*) і патогенні мікроорганізми з помірною асоціацією до захворювань пародонта (*Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, *Campilobacter rectus*, *Peptostreptococcus* spp, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium* spp, *Eubacterium* spp, *Streptococcus* spp.).

Пародонтопатогенні мікроорганізми виділяють низку різних патогенних факторів, які руйнують тканини пародонта, а саме: лейкотоксини, ендотоксини (ліпополісахариди), ліпоєву кислоту, резорбційний фактор, капсулярний матеріал, різні коротколанцюгові жирні кислоти тощо. Ці бактерії також виділяють ензими: колагеназу, трипсиноподібні протеази, кератиназу, нейраміназу, арилсульфатазу тощо. Ці ферменти здатні лізувати різні компоненти клітин пародонта.

Природні мікробіоцинози - це інтегральна частина і своєрідний екстракорпоральний орган людини, який у вигляді біоплівки забезпечує колонізаційну резистентність внутрішніх порожнин організму. Наявність бактерійного гомеостазу можна розглядати як важливий компонент уродженого захисту організму, що ґрунтується насамперед на властивості постійної мікрофлори виявляти антагонізм до патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів, це своєрідний біологічний бар'єр проникненню патогенів.

Симбіоз мікроорганізмів, що колонізує на поверхні слизової оболонки і зубів, сприяє формуванню і функціонуванню пародонта. Склад фізіологічної мікрофлори досить стабільний і підтримується епітелієм слизової та імунної систем, має здатність до саморегуляції [3]. Відомо, що стрептококи, які становлять більше 30% мікрофлори слизової оболонки зубного нальоту, можуть пригнічувати функціонування інших видів.

Strept.sangvis, *Str.mutans*, *Str.salivarius* разом з *Lactobacillus acidophilus* продукують мікросередовище життєдіяльності зі значно нижчим рН, яке непридатне для розмноження *Veillonella*, *Bacteroides* та інших мікроорганізмів. *Str.mutans* і *mitior* синтезують перекис водню, який пригнічує актиноміцети. Накопичення мікроорганізмів може змінювати пропорцію кількості O-CO₂, стимулюючи заселення анаеробних видів мікроорганізмів, які пригнічують адгезію і кислотоутворювальну функцію стрептококів. Так, бактероїди розщеплюють декстран, леван, мутан і глютан; нейсерії та актиноміцети утилізують полісахаридну продукцію стрептококів як енергетичний субстрат, чим позбавляють стрептококів та інших видів мікробів матриксу для адгезії. Вейлонели можуть використовувати молочну кислоту *Str.mutans* у своєму метаболізмі, підвищуючи рН середовища. Лактобацили утворюють антибіотики: лактолін, лактоцидин, ацидофілін, які пригнічують стрептококи і стафілококи [4].

Проте слизова оболонка порожнини рота має добре розвинену систему захисту, її імунітет представлений неспецифічною резистентністю до дії всіх мікроорганізмів (чужорідних агентів): ротова рідина; епітелій СОПР, що має здатність злущуватися; лізоцим; білки системи комплементу; клітини неспецифічного імунітету (мононуклеарні фагоцити: моноцити, тканинні макрофаги; гранулоцити: нейтрофіли, еозинофіли, базофіли; НК; ферменти: РНК- і ДНК-ази, лактоферин, бета-лізини, бактерициди; муцин), та специфічною (імунною), виробленою у відповідь на впровадження певних видів мікроорганізмів: Т- і В-лімфоцити; імуноглобуліни (IgA, IgG, IgM, sIgA); інтерферони [5, 6].

Механічний захист здійснюється бар'єрною функцією неушкодженої слизової оболонки, яка непроникна для більшості інфекційних агентів, шляхом змивання мікроорганізмів слиною, очищення слизової оболонки в процесі їди, адгезії на клітинах злущеного епітелію [5,7].

Фагоцитоз - філогенетично найстаріша форма неспецифічної захисної реакції організму. У змішаній слині людини завжди виявляються лейкоцити, лімфоцити, що потрапляють у порожнину рота через епітелій ясенних кишень. Провідну роль у фагоцитозі відіграють нейтрофільні гранулоцити і макрофаги. Вони захоплюють мікроорганізми й інші клітини і частки та перетравлюють їх у лізосомах за допомогою ферментів - протеази, пептидази, нуклеази, фосфатази, ліпази, карбоксилази й ін. Окрім цього, нейтрофільні фагоцити виділяють протеолітичні ферменти типу пептидази, еластази, катепсинів D і E, які беруть участь у резорбції рубцевих змін слизової оболонки, фіксації імунних комплексів на базальних мембранах капілярів [5,6,8]. Виділення гідролітичних ферментів приводить до швидкої деструкції мікроорганізмів. Проте виділені лейкоцитами ферменти літично впливають також на сполучнотканинний каркас пародонта (колагеназа, протеаза), епітеліальні структури (кератаза), поверхневі структури клітин (нейрамінідаза). Ці ферменти належать до групи металопротеаз (ММП). Головна роль серед них належить ММП-1 і ММП-8. ММП-1 виділяється фібробластами, епітеліальними клітинами і клітинами моноцитарно-макрофагального ряду, ММП-8 – здебільшого нейтрофілами. Усі ММП продукуються в неактивній формі й активуються після відщеплення пропептиду. Активаторами ММП виступають ферменти нейтрофілів – катепсин-9 і хемотрипсиноподібні ферменти. Активовані нейтрофіли потенційно цитотоксичні для наколишніх тканин, оскільки продукують ряд цитокінів, підтримуючи тим самим інтенсивність клітинної відповіді на патоген. Унаслідок переважання продукції прозапальних цитокінів створюється дисбаланс між про- і протизапальними медіаторами [7,9,10].

Лізоцим (фермент ацетилмурамідаза) - муколітичний фермент. Він лізирує оболонку деяких мікроорганізмів, у першу чергу грампозитивних, шляхом розщеплення муромінової кислоти, що входить до складу їхніх

глікопептидів. Крім того, він стимулює фагоцитарну активність лейкоцитів, бере участь у регенерації біологічних тканин [5,7,8,11].

Лактоферин бере участь у системі неспецифічної гуморальної відповіді, регулює функції імунокомпетентних клітин і є білком гострої фази запалення. Він також стимулює фагоцитоз і може впливати на активність комплементу. Вивчена також противірусна дія лактоферину, зокрема проти вірусів простого герпесу 1 і 2, цитомегаловірусу, ВІЛ, вірусу гепатиту С, ротавірусів, поліовірусів першого типу, аденовірусів, респіраторного синтєціального вірусу [5,8].

Ферменти слини, впливаючи на декстриани, що містяться на поверхні клітин карієсогенного штаму *S. mutans*, і руйнуючи його, позбавляють мікроорганізми здатності до фіксації і, тим самим, запобігають виникненню карієсу зуба. У змішаній слині людини визначається понад 60 ферментів, дія яких різноманітна. Найактивніші з них ферменти, що розщеплюють білки, нуклеїнові кислоти і вуглеводи [5,8].

Бета-лізини – це бактерицидні чинники, які найактивніші щодо анаеробних і спороутворювальних аеробних мікроорганізмів [5,8].

Комплемент – це полімолекулярна система сироваткових білків (складових комплементу й окремих факторів) і специфічних регуляторів, які послідовно активуються за рахунок відщеплення чи приєднання пептидних фрагментів, що приводить до утворення мембран-атакуючого комплексу C5-C9. Виділяють два шляхи активації комплементу – класичний (іmunний, починається з C1) і альтернативний (пропердиновий, починається з C9). Біологічні ефекти системи комплементу охоплюють: 1) цитоліз і бактерицидність; 2) утворення анафілатоксинів у вигляді C3a і C5a; 3) хемотаксичну дію C3a і C5a на нейтрофіли, моноцити і еозинофіли; 4) забезпечення компонентами C3b і C4b адгезії, опсонізації та фагоцитозу; 5) лізис вірусів за рахунок фрагментів від C6 до C9, агрегацію вірусів, опсонізацію і фагоцитоз, блокаду вірусних лігандів для

відповідних рецепторів клітинної мембрани, блокаду пенетрації вірусу в клітину [7,8,10]. Система комплементу активується класичним шляхом під дією імунних комплексів із IgG, IgM і IgA. Альтернативний шлях активують агреговані теплом IgG, IgM, IgA, система пропердину, полісахариди, ендотоксини мікроорганізмів, інсулін [7, 8].

Імуноглобуліни – це захисні білки сироватки крові або секретів, виконують функцію антитіл і належать до глобулінової фракції. Розрізняють такі класи імуноглобулінів: А, G, М, Е, D. З указаних класів у порожнині рота найширше представлені IgA, IgG, IgM. IgA представлені в організмі двома різновидами: сироватковим і секреторним [5,12].

Імуноглобулін класу А синтезується в плазматичних клітинах власної пластинки слизової оболонки і в слинних залозах. З інших імуноглобулінів, що синтезуються місцево, IgA переважає над IgG [5]. SIgA - найважливіший імуноглобулін зовнішніх секретів, продукт кооперації двох типів клітин – плазматичних і епітеліальних. Функції sIgA такі: нейтралізація вірусів, бактеріальних токсинів, ферментів [13], зміна метаболізму бактерій, аглютинація бактерій, затримка колонізації мікроорганізмів [14], зниження вірулентності збудників інфекції й збільшення опсонізації мікроорганізмів [5, 8,15]. SIgA активний у біологічних рідинах із високим умістом протеолітичних ферментів, резистентність до яких забезпечує секреторний компонент; sIgA посилює антибактеріальну активність фагоцитів, лімфоцитів у імунній системі слизових оболонок і в периферичних лімфатичних органах. Концентрація sIgA в ротовій рідині дорослих – 115,3-299,7 мг/л ($0,41 \pm 0,02$ г/л), дітей -0-3р- 370-670 мг/л, у людей похилого віку - $24,7 \pm 14,4$ мг/л. Тривалість напіврозпаду SIgA – 5 днів [10,15,16]. Відомо, що молекула SC забезпечує трансепітеліальне перенесення SIgA і його подальший захист від протеолітичних ферментів, проте дослідження останнього часу розширили уявлення про цей компонент. Доведено, що SC, зв'язаний із полімерним

IgA, бере участь у внутрішньоклітинній нейтралізації патогенів і токсинів, завдяки наявності в його складі ділянок N-глікозування він взаємодіє з рецепторами бактерій і запобігає їх прикріпленню до поверхні епітеліальних клітин. Також завдяки утворенню комплексу з IL-8 та інгібуванню хемотаксису нейтрофілів SC може гальмувати розвиток запальних реакцій. На основі наведених і низки інших даних сформувалося припущення, що SC є одним із ключових елементів, який зв'язує реакції вродженого і набутого імунітету слизових оболонок [17].

У початкових формах захворювань тканин пародонта відбувається значне напруження місцевого специфічного і неспецифічного імунітету, проте за прогресування патологічного процесу можна спостерігати його послаблення, що свідчить про виснаження місцевого імунного резерву [18]. Проте місцева резистентність порожнини рота може бути знижена незалежно від наявності патологічного процесу - внаслідок імунодефіциту, зокрема дефіциту sIgA - найважливішого імуноглобуліну зовнішніх секретів.

Дефіцит sIgA зустрічається в 17% населення (найпоширеніша патологія 1 на 400-700 людей). У хворих із дефіцитом sIgA спостерігають компенсаторне збільшення плазматичних клітин, які містять IgM, у власній пластинці. Це деякою мірою пояснює, чому в більшості IgA-дефіцитних хворих слизові оболонки не інфіковані. Водночас у них часто спостерігають алергічні реакції. Якщо ж дефіцит sIgA поєднується з дефіцитом субкласів IgG (IgG2), то це призведе до розвитку частих інфекційних хвороб. Недостатність sIgA слини може призвести до порушення взаємовідношення між мікрофлорою порожнини рота, особливо її умовно-патогенними формами, і макроорганізмом. Це проявляється збільшенням кількості мікроорганізмів, посиленням їхніх агресивних властивостей та появою форм, що рідко трапляються в здорових осіб або не зустрічаються взагалі [19]. Прояви ІД у порожнині

рота можуть бути такими: гінгівіти, пародонтити, стоматити (герпетичний, виразково-некротичний); рецидивуючий кандидоз порожнини рота, виразкування слизової оболонки, а також прояви аутоімунних порушень на СОПР, які проявляються у вигляді синдрому, подібному системному червоному вовчаку (енантема слизової оболонки порожнини рота - ділянки еритеми з геморагіями й ерозіями, виразкові вогнища, білясті бляшки, еритематозні плями). Нерідко ІД супроводжується лікарськими й іншими алергіями I типу. Пухлини і лімфопроліферативні захворювання при ІД зустрічаються в 1000 разів частіше, ніж без ІД. Дефіцит sIgA може бути спричинений первинними чи вторинними імунодефіцитами [5, 12].

Первинні імунодефіцити – це порушення, пов’язані з генетичними дефектами в розвитку ІС.

1) Одним із захворювань ІС є вибірковий (селективний) дефіцит імуноглобулінів (дисгаммаглобулінемія). Захворювання зумовлене зниженням у сироватці крові рівня одного-двох, але не трьох основних класів імуноглобулінів за нормального чи підвищеного вмісту інших. Найчастіше зустрічається селективний дефіцит IgA і рідко – дефіцит IgG і IgM.

При дефіциті IgA з IgG спостерігається розвиток рецидивних алергічних захворювань, аутоімунної патології, інфекційних захворювань верхніх дихальних шляхів, хронічні патології травного тракту, злоякісні новоутвори. Генетичний дефект відсутній або не виявлений [5, 12].

2) Загальний варіабельний імунодефіцит (загальна варіабельна гіпогаммаглобулінемія) – зниження рівня IgM, IgA, IgG. Кількість В-лімфоцитів у нормі або дещо зменшена. Дефіцит антитілоутворення. Часто виявлять дефекти функції Т-лімфоцитів. Локалізація дефекту в хромосомі: 6p21.3 [5, 12].

Вторинний імунодефіцит – це клініко-імунологічний синдром, який розвивається на фоні колишнього нормального функціонування імунної

системи, характеризується стійким вираженим зниженням кількісних чи функціональних показників специфічних і неспецифічних факторів імунорезистентності, що стає ризиком розвитку хронічних інфекційних хвороб, аутоімунної патології і пухлин. Відомо багато причин виникнення ВІД, які, враховуючи соціально-економічний стан, стан навколишнього середовища, характеру харчування і стресових ситуацій, трапляються майже з кожним. Клінічно ВІД проявляється чотирма основними синдромами: інфекційний, алергічний, аутоімунний, імунопроліферативний [5, 12]. При ВІД привертають увагу такі факти з історії хвороби: хронічний перебіг бактеріально-вірусних інфекцій, неповне одужування, нестійкі ремісії, рефрактерність до традиційного лікування, незвичайний збудник (умовно-патогенна мікрофлора, опортуністична інфекція, зі зниженою вірулентністю, із множинною стійкістю до антибіотиків), а також незвичайні реакції на живі, ослаблені вакцини, алергія й ін. У порожнині рота при дефіциті імунної системи спостерігають: гінгівіти (катаральний найчастіше), який виникає раптово; прогресуючий пародонтит із вираженою деструкцією; часто рецидивуючі стоматити (герпетичний, виразково-некротичний). Постійними ознаками вторинних імунodefіцитів є ураження порожнини рота (кандидоз, ерозивно-виразкові дефекти, стоматити, гінгівіти, ціанотичні макули чи папули, ксеростомія). Вторинні імунodefіцити часто супроводжують аномалії чи вади розвитку зубощелепної системи.

Отже, найчастішим етіологічним чинником захворювання тканин пародонта стає мікробний чинник, але загальну клінічну картину можна оцінювати тільки з урахуванням резистентності порожнини рота, і в разі її недосконалості можуть виникати проблеми в процесі діагностування, лікування і профілактики певної патології. Ускладнення з боку ротової порожнини (препубертантні форми пародонтитів, персистуючі кандидозні, герпетичні інфекції, незвичайно довготривалі й атипово локалізовані

стоматологічні інфекції) мають велике діагностичне значення, дозволяючи стоматологу запідозрити імунодефіцит.