

**РОЛЬ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНИХ, ГЕМОКОАГУЛЮЮЧИХ
ТА ІМУННИХ МЕХАНІЗМІВ У ПАТОГЕНЕЗІ
ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ**

Ю. І. Силенко, Р. М. Ступницький

Вищий державний навчальний заклад України
„Українська медична стоматологічна академія”

Резюме

Проведены клинические наблюдения за 174 больными хроническим генерализованным пародонтитом различных степеней тяжести в возрасте от 30 до 60 лет и 20 здоровыми людьми того же возраста.

При проведении исследований определяли методы, характеризующие агрегацию тромбоцитов, тромбоцитоактивные свойства тканей пародонта, перекисное окисление липидов, активность антиоксидантных ферментов, свертывание крови, показатели иммунитета и неспецифической резистентности организма.

Полученные результаты свидетельствуют о наличии связи между процессами перекисного окисления липидов, активностью ферментов антиоксидантной системы, микроциркуляторным, коагуляционным гемостазом и фибринолизом, иммунитетом и неспецифической резистентностью. Повышение степени тяжести пародонтита сопровождается значительными нарушениями взаимосвязи между системами, которые изучались, что способствует усилению деструкции тканей пародонта. В связи с этим при лечении генерализованного пародонтита необходимо учитывать состояние всех звеньев патогенеза и использовать препараты, которые будут восстанавливать гомеостаз в тканях пародонта и организме больных пародонтитом людей, особенно при обострении и со значительным прогрессированием атрофии тканей пародонта.

Ключевые слова: фибринолиз, генерализованный пародонтит, коагуляционный гемостаз.

Summary

Clinical observation of 174 patients with generalized chronic periodontitis of different degrees at the age of 30-60 and 20 healthy patients of the same age group was carried out.

During the research the methods determining platelet aggregation, platelet active parodontium properties, lipid peroxidation, antioxidant ferment activity, fibrillation, immunity indices, and unspecific organism resistance were outlined.

Received results testify the correlation between the processes of lipid peroxidation, antioxidant ferment activity, and microcirculation and coagulation hemostasis and fibrinolysis, immunity and unspecific resistance.

Increasing periodontitis degree is accompanied with significant disorders in interrelations of the mentioned systems. They promote increasing periodontium destruction. That's why the treatment of generalized periodontitis should reconcile the state of all pathogenesis units and include the application of preparations reconstructing periodontium and organism homeostasis of the patients, especially in the case of exacerbation and considerably progressing periodontium atrophy.

Key words: fibrinolysis, generalized parodontitis, coagulation hemostasis.

Література

1. Леус П.А. Значение некоторых индексов в эпидемиологических исследованиях болезней пародонта / П.А. Леус // Стоматология.- 1990.- Т.69, №1. - С.80-83.

2. Проблеми естетичного лікування хворих з переломами нижньої щелепи / [Силенко Ю.І., Гаврилов В.О., Гаврилов Ю.О., Шубладзе Г.К]. – Луганськ, 2008. – 272 с. (Луганський державний медичний університет).

3. Мохорт О.М. Новий підхід до комплексного лікування генералізованого пародонтиту у хворих на цукровий діабет / О.М. Мохорт //Проблеми екології і медицини. - 1999. - №1-2. - С.117-119.

4. Мищенко В.П. Пародонт и гемостаз / В.П.Мищенко, Ю.І. Силенко. - Полтава, 2001. – 151 с.

5.Силенко Ю.И. Тромбоцитоактивные свойства тканей пародонта и процессы перекисного окисления в них у различных животных и человека: автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматология» / Силенко Юрій Іванович. – Львов, 1988. - 18 с.

6. Бельчиков Э.В. Иммунологические критерии развития заболеваний пародонта, их диагностика и терапия: автореф. дис. на соискание науч. степени д-ра мед. наук.-М.,1983.-32 с.

7. Силенко Ю.І. Клініко-патогенетичне обґрунтування лікування генералізованого пародонтиту з використанням поліпептидних препаратів: дис. ... доктора мед. наук: 14.01.22 /Силенко Юрій Іванович. – Полтава, 1999.- 317с.

8. Воскресенский О.Н. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе пародонтита / Воскресенский О.Н., Ткаченко Е.К. //Стоматология. -1991.-№4.- С. 5-10.

9. Данилевский Н.Ф. Заболевания пародонта / Н.Ф. Данилевский. - М.: Медицина,1993.- 319 с.

10. Посібник з експериментально-клінічних досліджень в біології та медицині / Беркало Л.В., Бобович О.В., Боброва Н.О. [та ін.] ; за ред. Кайдашева І.П., Соколенка В.М., Катрушова О.В. - Полтава,1996. - 271 с.

Захворювання пародонта запального характеру - найгостріша проблема стоматології, що зумовлено високою поширеністю, поліетіологічністю, складністю лікування і, нерідко, відсутністю позитивних результатів лікування пародонтиту

[1,2]. Втрата зубів від захворювань тканин пародонта розвивається в 5 разів частіше ,ніж при ускладненнях карієсу [3].

Серед факторів патогенезу пародонтиту провідними є порушення трофіки пародонта за рахунок погіршення мікроциркуляції (функціонального та органічного характеру) [4,5], дисбалансу імунокомпетентних і бар'єрних систем організму [6], а також біохімічних змін, які характеризуються в першу чергу порушеннями стану антиоксидантної системи, що призводить до активізації вільнорадикальних процесів у тканинах [7,8].

Разом з тим участь ВРО і його взаємозв'язок зі змінами гемокоагулюючих, імунних, морфофункціональних властивостей у механізмах патогенезу пародонтиту досі не вивчалися.

Вивчення ролі цих процесів у патогенезі пародонтиту стало метою нашого дослідження.

Матеріали і методи дослідження

Для досягнення поставленої мети проведено клінічні спостереження за 174 хворими на хронічний генералізований пародонтит віком від 30 до 60 років та 20 здоровими людьми того ж віку.

У всіх хворих та здорових людей вивчали соматичний і стоматологічний статуси. Обстеження проводили в зимово-весняний період за загальноприйнятою схемою, яка охоплювала з'ясування скарг, анамнестичних даних, об'єктивне дослідження.

Усі обстежені були розподілені на такі групи:

- I групу склали люди без захворювань пародонта (20 осіб);
- II група - хворі з генералізованим пародонтитом легкого ступеня (54 особи);
- III група - хворі з генералізованим пародонтитом середнього ступеня (67 осіб);
- IV група - хворі з генералізованим пародонтитом тяжкого ступеня (53 особи).

Діагностика пародонтиту проводилася за загальноприйнятими клінічними критеріями та даними параклінічних методів обстеження [9]. Для встановлення діагнозу використовували класифікацію хвороб пародонта, прийняту ХУІ Пленумом Правління Всесоюзного наукового товариства стоматологів [9].

При проведенні досліджень визначали методи, що характеризують агрегацію тромбоцитів, тромбоцитоактивні властивості тканин пародонта, перекисне окислення ліпідів, активність антиоксидантних ферментів, згортання крові, показники імунітету та неспецифічної резистентності організму. Основою для вибору методик дослідження став посібник з експериментально-клінічних досліджень у біології та медицині [10].

Результати та їх обговорення

Як показали наші дослідження, рівень ПОЛ у крові хворих на пародонтит підвищується в порівнянні зі здоровими особами і залежно від ступеня тяжкості захворювання (табл. 1). Так, якщо при легкому ступені концентрація МДА була вищою в 1,2 разу, при середньому - в 1,4, то при тяжкому ступені – в 2,5 рази в порівнянні зі здоровими людьми. При тяжкому ступені пародонтиту рівень накопичення МДА в крові вищий у порівнянні з легким та середнім ступенями в 2,0 і 1,8 разу відповідно.

Про високий рівень пероксидації в крові хворих на пародонтит свідчить зростання спонтанного гемолізу еритроцитів, цей показник збільшується на 18,2 % при легкому, 52,5 % - середньому, 63,1 % - тяжкому ступені пародонтиту в порівнянні зі здоровими людьми. Порівняння показника спонтанного гемолізу еритроцитів між групами хворих показало, що достовірна різниця встановлена між хворими з легким ступенем пародонтиту і середнім та тяжким ступенями. Це може свідчити про значні розлади стану ПОЛ у організмі хворих.

Значне підвищення перекисного окислення ліпідів супроводжувалося зміною активності антиоксидантних ферментів. Так, рівень активності супероксиддисмутази знижувався у хворих із середнім ступенем пародонтиту на 33,9 % і тяжким - на 42,6 %. По-іншому змінювалась активність каталази у хворих із

підвищенням тяжкості генералізованого пародонтиту. Її активність достовірно зростала в усіх групах хворих, разом із тим нами не встановлено різниці цього показника між II і III групами і встановлено достовірне зростання в IV групі в порівнянні з хворими з легким і середнім ступенями тяжкості захворювання.

У сироватці крові хворих на пародонтит спостерігається зростання вмісту церулоплазміну, причому тенденція така ж, як і в зміні активності каталази. Так, якщо його концентрація в II групі стала вищою на 16,6 %, в III – на 25,5 %, то в IV – на 52,5 % у порівнянні з I групою. Це може свідчити про наявність гострої фази запалення, особливо в IV групі обстежених, оскільки церулоплазмін є реактантом гострої фази.

При дослідженні стану вільнорадикального окислення ліпідів у ротовій рідині нами встановлено, що при виникненні запалення пародонту спостерігається значне зростання реакцій вільнорадикального окислення ліпідів, спостерігається та ж тенденція, що і в крові хворих, разом із тим є характерні особливості перебігу цих реакцій. Рівень ТБК – активних продуктів у ротовій рідині був значно вищим у хворих на пародонтит легкого ступеня в 1,3 разу, середнього - в 1,6 разу, тяжкого – в 2,2 разу в порівнянні зі здоровими людьми. Порівнюючи показники ТБК – реактантів у хворих, ми виявили, що їх рівень був вищим при середньому ступені в 1,2 разу, а при тяжкому ступені - в 1,4 разу в порівнянні з хворими II групи. Концентрація МДА в процесі інкубації достовірно не відрізнялася між другою та третьою групами хворих і була достовірно вищою в четвертій групі, що свідчить про високу інтенсивність реакцій ПОЛ у ротовій порожнині, особливо при тяжкому ступені пародонтиту .

Такий стан реакцій перекисного окислення ліпідів у ротовій рідині хворих супроводжувався зростанням активності антиоксидантних ферментів супероксиддисмутази і каталази. Так, активність СОД була вищою в II групі в 1,5 рази, в III – у 2,2 разу, в IV – 2,8 разу в порівнянні з пацієнтами I групи, що може також свідчити про реакцію напруження в антиоксидантній системі при запаленні в тканинах

пародонта, особливо при середньому і тяжкому ступенях пародонтиту. Активність каталази була найвищою у хворих ІУ групи і достовірно відрізнялася в ІІ і ІІІ групах.

Отже, вивчення реакцій перекисного окислення ліпідів і активності антиоксидантних ферментів крові та ротової рідини підтверджує той факт, що посилення ПОЛ залежить від інтенсивності запалення в тканинах пародонта і ступеня тяжкості захворювання. Установлений нами факт зростання реакцій ПОЛ крові особливо при тяжкій формі пародонтиту і значної зміни активності ферментів антиоксидантної системи може свідчити про генералізацію процесу запалення в тканинах пародонта, а це може призвести до погіршення загального стану хворих, що ми і виявили в наших клінічних спостереженнях.

Рівень реакцій ВРО тісно пов'язаний із гемостазом, зокрема з його початковим ланцюгом - мікроциркуляторним гемостазом, який може змінювати реологічні властивості крові, гемоциркуляцію. Від стану гемостазу і фібринолізу значною мірою залежать процеси запалення та регенерації.

Як показали наші дослідження, під впливом тканин пародонта хворих вірогідно збільшується агрегація тромбоцитів (табл. 2). Так, якщо при легкому ступені пародонтиту кут агрегації тромбоцитів збільшується на 17,3 %, то при середньому ступені - на 31,6 %, а при тяжкому - на 32,7 %. Аналізуючи отримані результати впливу тканин пародонта на агрегацію тромбоцитів у групах хворих, ми виявили, що достовірна різниця цих показників між ІІ і ІІІ групами склала 12,4 %. Поряд із підвищенням кута агрегації тромбоцитів ми спостерігали збільшення відсотка тромбоцитів, які прореагували. Зміна оптичної густини була вищою у хворих із легким ступенем на 31,5 %, середнім - на 55,5 %, тяжким - на 69,1%. Достовірно збільшувався цей показник у групах хворих: у ІІІ був вищим на 18,3 %, у ІУ - на 28,6 % у порівнянні з ІІ групою. При аналізі показника часу агрегації ми виявили його скорочення у хворих із генералізованою формою пародонтиту середнього і тяжкого ступенів, зокрема в ІІІ - на 31,1 %, у ІУ - на 97,6 % у порівнянні з ІІ групою. Достовірна різниця цього показника між ІІІ і ІУ групами обстежених.

Аналогічні результати ми отримали щодо сумарного індексу агрегації тромбоцитів. Його підвищення свідчить про зростання частки активних тромбоцитів під дією біоптату тканин пародонта, що може бути пов'язано зі зростанням концентрації проагрегаційних сполук у тканинах пародонта на фоні їх генералізованого запалення. Підвищення ступеня тяжкості пародонтиту супроводжується зростанням концентрації цих сполук (тромбокساني, простагландини) і зменшенням частки антиагрегантів, зокрема простациклінів.

Отже, тканини пародонта мають проагрегаційні властивості в здорових людей, а при пародонтиті ми спостерігали зростання цих властивостей ще більшою мірою. А це, як відомо, може призводити до тромбоутворення, погіршення трофіки, розвитку патології в тканинах пародонта.

При вивченні показників згортання крові, антикоагулянтної та фібринолітичної активності у хворих на генералізований пародонтит ми виявили, що час рекальцифікації зменшується на 14,2 % у III групі, в IV - на 26,6 % у порівнянні з I; на 9,6 % у III і 22,7 % у IV групах у порівнянні з II. В усіх обстежених III і IV груп виявили скорочення тромбінового часу в порівнянні з I і II групами. Так, у хворих із середнім ступенем пародонтиту тромбіновий час був коротшим на 19,9 %, у хворих із тяжким ступенем пародонтиту - на 34,8 % у порівнянні зі здоровими людьми, на 18,1 % і 33,3 % відповідно в порівнянні з хворими з легким ступенем. Аналогічні результати ми отримали при визначенні протромбінового часу та активованого часткового тромбопластинового часу. Отримані результати свідчать про прискорення згортання крові й особливо - фази утворення протромбінази (табл.3).

У всіх хворих на пародонтит III та IV груп виявили позитивні паракоагуляційні тести. На фоні збільшення показників згортання крові ми виявили зниження її антикоагулянтних властивостей. Активність антитромбіну-III знижувалась у хворих III і IV груп. Найнижчою антикоагулянтна активність була в IV групі обстежених.

Фібринолітична активність практично не змінювалась у хворих із легким ступенем пародонтиту і достовірно знижувалась у III групі на 22,2 % і зростала на 11,6 % у IV групі, про що свідчить зміна часу еуглобулінового фібринолізу.

Нашими дослідженнями встановлено, що у хворих III та IV груп спостерігається значне підвищення рівня продуктів деградації фібрину. Так, якщо рівень ПДФ у III групі був вищим у 1,6 разу, то у хворих IV групи - в 1,8 разу в порівнянні з I групою.

Отже, у хворих на пародонтит спостерігається зміна показників коагуляційного гемостазу, яка характеризується гіперкоагуляцією, зниженням фібринолітичної активності, зростанням рівня ПДФ, особливо в III та IV групах обстежених; крім того, при тяжкому ступені генералізованого пародонтиту спостерігається підвищення фібринолітичної активності в порівнянні як зі здоровими, так і хворими.

На основі вивчення гемокоагулюючих властивостей крові, фібринолізу ми встановили, що на фоні посилення реакцій гемостазу падає активність фібринолітичної системи і підвищується рівень продуктів деградації фібрину, що може свідчити про виникнення зон активації локального фібринолізу в організмі людини. Унаслідок цього процесу відбувається використання плазміногену і його активаторів, і в крові ми спостерігали зниження фібринолітичної активності. Для доведення цього положення ми вивчили стан гемокоагулюючих властивостей і фібринолітичної активності ротової рідини в групах обстежених.

Нами встановлено, що під її впливом у хворих на пародонтит відбувається прискорення процесів тромбоутворення, про це свідчить скорочення часу рекальцифікації та тромбінового часу. Найвищі гемокоагулюючі властивості мала ротова рідина IV, потім - III і II груп обстежених. Разом з тим у всіх хворих ми спостерігали підвищення фібринолітичної активності ротової рідини. Найвищою фібринолітична активність була у хворих із тяжким ступенем пародонтиту.

Отже, на основі вивчення антиагрегаційних властивостей тканин пародонта, гемокоагуляції крові нами встановлено, що у хворих на генералізований пародонтит

середнього і важкого ступенів спостерігаються активізація реакцій мікроциркуляторного гемостазу, гіперкоагуляція, поява позитивних паракоагуляційних тестів, підвищення рівня продуктів деградації фібрину, зниження антикоагулянтної активності. Натомість для генералізованого пародонтиту легкого ступеня тяжкості характерні локальні розлади гемостазу і фібринолізу.

Вивчення гемокоагулюючих властивостей і стану фібринолітичної активності ротової рідини підтвердило наше припущення про локальне посилення фібринолізу у хворих, що, очевидно, призводить до підвищення рівня ПДФ у крові. Можливо, використання плазміну і його активаторів призводить до зниження фібринолізу в крові хворих на пародонтит, що можна розцінити як прояви локального дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові. Разом з тим, якщо суттєві зміни коагуляційного гемостазу проявляються у хворих III і IV груп, то локальні прояви порушень цих механізмів у ротовій порожнині спостерігаються вже і при легкому ступені пародонтиту. Це наводить нас на думку про необхідність використання фармакологічних засобів, що будуть здійснювати корекцію механізмів гемостазу і фібринолізу.

Як показали результати дослідження, значні зміни відбуваються практично в усіх ланках специфічної та неспецифічної резистентності організму за розвитку пародонтиту. Особливо це стосується зменшення кількості Т- і Т-активних лімфоцитів, а також зниження рівня імуноглобулінів класу G та зростання імуноглобулінів класу A і M. Привертають увагу і підвищення фагоцитарної та зниження киснеутворювальної активності нейтрофільних гранулоцитів, зокрема ми спостерігали збільшення показника НСТ-тесту .

У всіх групах хворих на пародонтит ми виявляли зменшення кількості Т-лімфоцитів (Е-РОЛ), причому ми встановили, що найнижчим показник Т-розеткоутворювальних лімфоцитів був у хворих із важким ступенем генералізованого пародонтиту, який був нижчим на 25,3 % у порівнянні зі здоровими. На цьому фоні в групах обстежених підвищується відносний уміст Т-хелперів (різниці між цими показниками в групах хворих ми не виявили), і

зменшується пул супресорних лімфоцитів. Це супроводжується зростанням імунорегуляторного індексу. У хворих зі збільшенням тяжкості захворювання імунорегуляторний індекс зростає, в групі з легким ступенем пародонтиту він вищий в 2,7 разу, середнім – 3,1 і тяжким - у 5 разів у порівнянні зі здоровими особами.

При аналізі показників В-лімфоцитів ми спостерігали достовірно їх підвищення у хворих із легким ступенем пародонтиту на 63,2 %, при середньому ступені не встановили достовірної різниці з показником норми і зменшення цього показника у хворих із тяжким ступенем пародонтиту.

Показники гуморального імунітету також значною мірою змінювались у хворих на пародонтит. Ig G був вищим від показників норми, але зменшувався в порівнянні з легким ступенем пародонтиту: при середньому ступені - на 26,9 %, тяжкому - 47,4 %; уміст IgA і IgM у цих групах підвищувався в порівнянні зі здоровими особами. При аналізі показників циркулюючих імунних комплексів ми виявили значне їх зростання в усіх групах хворих і особливо в III і IV групах.

Дослідження вмісту фагоцитуючих нейтрофілів у периферичній крові показало, що у хворих із легким ступенем тяжкості генералізованого пародонтиту зростає їх рівень, а зменшення їх кількості спостерігається у хворих із середнім і особливо тяжким ступенем пародонтиту. При вивченні НСТ – тесту ми встановили зростання пулу активних нейтрофілів у всіх обстежених групах хворих і достовірну різницю залежно від ступеня тяжкості пародонтиту. Ці результати свідчать про те, що у хворих на фоні зниження неспецифічної резистентності підвищується киснеутворювальна активність нейтрофільних лейкоцитів, що призводить до ушкодження тканин пародонта активними формами кисню, поглиблення і генералізації процесу запалення.

Результати цих досліджень доводять, що у хворих за загостреного перебігу захворювання підвищуються рівень автосенсибілізації за рахунок антигенних структур тканин пародонта і презентація Т-клітин. На цьому фоні у хворих із легким ступенем пародонтиту ми виявили збільшення кількості В-лімфоцитів і підвищення

вмісту імуноглобулінів усіх класів, що надалі призводить до росту рівня циркулюючих імунних комплексів за рахунок протипародонтальних (протиясенних) антитіл.

Отже, при прогресуванні запалення і деструктивних змін, окрім порушення балансу в процесах вільнорадикального окислення, активності АОС, мікроциркуляторного, коагуляційного гемостазу і фібринолізу, суттєві порушення відбуваються в механізмах імунологічного реагування на антигенні субстанції із тканин пародонта при його запаленні, особливо при легкому ступені пародонтиту. Це, очевидно, і призводить до поглиблення деструктивних змін у тканинах пародонта і прогресування захворювання, тобто переходу до тяжкої форми перебігу.

Клінічні дані свідчать, що в пацієнтів перебіг пародонтиту був агресивним, запалення супроводжувалося виникненням абсцесів і значними деструктивними змінами в тканинах пародонта, прогресуванням резорбції кісткової тканини та посиленням рухомості зубів, частими рецидивами захворювання. Отримані результати свідчать про наявність зв'язку між процесами перекисного окислення ліпідів, активністю ферментів антиоксидантної системи, мікроциркуляторним, коагуляційним гемостазом і фібринолізом, імунітетом і неспецифічною резистентністю. Підвищення ступеня тяжкості пародонтиту супроводжується значними порушеннями взаємозв'язків між системами, що вивчались, а це посилює деструкцію тканин пародонта.

Тому в лікуванні пародонтиту треба обов'язково використовувати препарати, що будуть відновлювати гомеостаз у тканинах пародонта й організмі хворих на пародонтит людей, особливо за загостреного перебігу зі значним прогресуванням запалення й атрофії тканин пародонта.