

А.З. Исамулаева^{1,3}, Т.Ф. Данилина², О.А. Башкина³, Д.Ф. Сергиенко³

СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС И ПОКАЗАТЕЛИ ЦИТОКИНОВОГО СПЕКТРА В СЕКРЕТЕ ПОЛОСТИ РТА У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

¹МУЗ «Стоматологическая поликлиника № 2», г. Астрахань

²ГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет Росздрава»

³ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

Изучен стоматологический статус и иммунорегуляторные механизмы у 103 детей с бронхиальной астмой с учетом степени тяжести заболевания. Выявлена высокая степень распространенности и интенсивности кариозного процесса в сочетании с поражением слизистой оболочки полости рта, а при иммунологическом обследовании выраженные изменения салivarного цитокинового спектра в виде повышения у данной категории больных уровней цитокинов: интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерферона- γ (ИФН- γ), интерлейкина-6 (ИЛ-6).

Ключевые слова: бронхиальная астма, стоматологический статус, дети, цитокины.

A.Z. Isamulaeva, T.F. Danilina, O.A. Bashkina, D.F. Sergienko

STOMATOLOGIC STATUS AND DATA OF CYTOKINE SPECTRUM IN THE ORAL CAVITY SECRET IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

The stomatologic status and immunoregulatory mechanisms in 103 children were studied, children were with bronchial asthma of different severity. The high degree of distribution and intensity of caries process in combination with damage of mucous membrane of the mouth were found out, and in immunologic examination the expressed changes of salivatory spectrum in the kind of increased level of cytokines IL-4, IFN- γ , IL-6 in these patients were observed.

Key words: bronchial asthma, stomatologic status, children, cytokines.

Профилактика стоматологических заболеваний – одно из приоритетных направлений стоматологии. Для успешного планирования и реализации программ профилактики необходимо изучение показателей стоматологического здоровья в ключевых возрастных группах населения, в том числе у детей, находящихся в периоде наиболее интенсивного развития и становления зубочелюстной системы [3, 7].

Особое внимание при планировании программ профилактики должно уделяться детям с различными заболеваниями внутренних органов, с высоким риском возникновения и развития стоматологических заболеваний. В частности, к группе риска относятся дети, страдающие атопической патологией (атопическим дерматитом, поллинозом, бронхиальной астмой, и др.). При аллергических заболеваниях изменяется иммунологическая реактивность организма, снижается белковый и минеральный обмен, нарушается функция дыхания, развивается гипоксия, и это не может не оказывать влияние на стоматологический статус больных [1, 2, 3, 5, 7].

Кроме этого, аллергические заболевания, в частности бронхиальная астма, имеют рецидивирующее течение, в связи с чем дети на протяжении многих лет получают массивную медикаментозную терапию, что способствует неблагоприятному воздействию лекарственных препаратов как местного, так и системного характера на тканевые структуры полости рта [3, 7].

Так, по данным литературы, у взрослых пациентов с бронхиальной астмой, получающих топические глюкокортикостероиды (ГКС), чаще отмечаются различные патологические изменения зубочелюстной системы, как-то: отек слизистой оболочки полости рта, афтозный стоматит, десквамативный глоссит, эксфолиативный и экзематозный хейлит [3, 5, 12, 13].

У детей с аллергической патологией (бронхиальной астмой, атопическим дерматитом) выявляются уменьшение скорости слюноотделения, изменение параметров ротовой жидкости, снижение местного иммунитета полости рта, нарушение процессов регионарной гемодинамики в тканях пародонта [3, 14].

Вместе с тем известно, что и заболевания полости рта способствуют неблагоприятному развитию атопического заболевания, поскольку в этих условиях облегчается всасывание патологического воспалительного секрета, продуктов жизнедеятельности микроорганизмов, что увеличивает общий уровень сенсибилизации [2, 5].

При воспалительных заболеваниях пародонта у пациентов с респираторными аллергиями имеет место единый иммуно-воспалительный механизм, затрагивающий как полость рта, так и дыхательные пути. В тоже время патогенетические механизмы поражения зубов и слизистых у детей с БА, основанные на изучении показателей цитокинового спектра в секрете слизистой оболочки полости рта, остаются малоизученными.

Цель. Изучить особенности стоматологического статуса и иммунорегуляторные механизмы у детей с бронхиальной астмой с учетом степени тяжести заболевания.

Материал и методы исследования. Для реализации поставленной цели проведено комплексное стоматологическое обследование 103 детей с бронхиальной астмой (БА) в возрасте от 5 до 17 лет, получавших лечение в пульмонологическом отделении МУЗ II городской детской клинической больницы г. Астрахани. Из общего числа обследованных 34 страдали бронхиальной астмой тяжелой степени, у 46 диагностирована средне-тяжелая форма заболевания, у 23 – легкая. Для проведения сравнительного анализа стоматологической заболеваемости обследовано 25 детей того же возраста без соматической патологии.

Стоматологическое обследование проводили с помощью набора стоматологических инструментов при искусственном освещении. В ходе работы была изучена частота некариозных поражений зубов, заболеваний слизистой оболочки рта, зубочелюстных аномалий.

Всем больным проводилось исследование показателей цитокинового статуса. Определение содержания провоспалительных цитокинов: интерферона- γ (ИФН- γ), интерферона- α (ИФН- α), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и противовоспалительных: интерлейкина-4 (ИЛ-4) и интерлейкина-10 (ИЛ-10) в секрете полости рта проводилось методом твердофазного иммуоферментного анализа с использованием наборов реагентов фирмы ООО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург). Забор секрета ротовой полости производился натошак в утренние часы.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0». Количественные признаки, не имевшие нормальное распределение, описывали медианами и квартилями. Анализ количественных признаков несвязанных групп проводили с использованием непараметрического теста Манна-Уитни. Корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции (r) проводили с использованием критерия Спирмена. Различия считали статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Результаты стоматологического обследования показали высокую степень распространенности кариеса зубов (в 89,3% случаев) среди детей, страдающих БА. Интенсивность кариеса по оценочным критериям ВОЗ соответствовала высокому уровню – $7,39 \pm 0,46$. Компоненты индекса КПУ (кариесов пломбированных/удаленных) у больных распределялись следующим образом: К – $2,77 \pm 0,09$, П – $2,35 \pm 0,09$, У – $0,1 \pm 0,01$.

Отмечена зависимость между степенью тяжести бронхиальной астмы и распространенностью кариеса. Так, при легкой форме бронхиальной астмы распространенность кариеса составила 73,3%, при среднетяжелой форме – 89,1% и при тяжелой форме – 95,2% (в контроле – 63,4%).

Выявлены достоверные различия и в интенсивности поражения кариесом, составившей при легкой форме БА – $4,9 \pm 0,32$; при среднетяжелой – $6,5 \pm 0,35$ и при тяжелой – $9,0 \pm 0,33$ (в контроле $2,46 \pm 0,21$).

У детей, страдающих дерматореспираторным синдромом или сочетанием БА с малыми формами респираторных аллергозов, распространенность кариеса зубов составила 96,4% при интенсивности $5,79 \pm 0,32$, что, согласно критериям ВОЗ, следует отнести к высокому уровню. Структура индекса КПУ выглядела следующим образом: К – $3,76 \pm 0,52$, П – $3,12 \pm 0,28$, У – $0,12 \pm 0,06$.

Среди здоровых детей кариес постоянных зубов встречался в 73,3% случаев (средний уровень). Величина индекса КПУ была равна 2,46, что соответствовало низкому уровню интенсивности по критериям ВОЗ. Показатель нелеченого кариеса составил $1,32 \pm 0,11$, число пломбированных зубов было в среднем равно $1,12 \pm 0,08$, удаленных – $0,04 \pm 0,01$. Таким образом, степень распространенности кариесом зубов у детей с бронхиальной астмой оказалась достоверно выше, чем у здоровых детей.

Наряду с кариесом зубов у больных бронхиальной астмой была выявлена очаговая деминерализация эмали. У больных с легкой формой заболевания БА она составляла $27,6 \pm 0,18\%$, среднетяжелой – $32,8 \pm 0,21\%$, с тяжелой – $34,6 \pm 0,13\%$ (в контроле $24,8 \pm 0,41\%$). Полученные нами результаты позволяют предположить, что высокая распространенность и интенсивность кариеса зубов, особенно у детей с тяжелой формой бронхиальной астмы, свидетельствует о влиянии этого аллергического заболевания на резистентность твердых тканей зубов.

Состояние гигиены у детей, страдающих БА, было неудовлетворительным, причем наряду с обильными отложениями зубного налета был выявлен зубной камень. Компонент зубного налета индекса ОНI-S (ЗН) был также неудовлетворительным – $2,9 \pm 0,12$, а компонент зубного камня в среднем составлял $0,23 \pm 0,03$.

Наиболее высокие показатели гигиенического индекса отмечались с сочетанной аллергической патологией (сочетание БА с атопическим дерматитом или аллергическим круглогодичным ринитом): в среднем компонент зубного налета был равен $3,42 \pm 0,23$, зубного камня – $0,45 \pm 0,04$.

У детей без соматической патологии индекс ОНI-S был несколько ниже, но так же соответствовал неудовлетворительному уровню 1,94, компонент зубного камня составлял 0,10.

Заболевания пародонта в группе детей, страдающих БА, встречались в 82% случаев, в том числе кровоточивость десен выявлена у 57%, зубной камень – у 15%. Среднее количество здоровых секстантов пародонта составляло 3,1, с кровоточивостью – 2,2, с зубным камнем – 0,7. В основном в этой группе отмечались различные формы гингивита: катаральный (65%), гипертрофический (11%), язвенно-некротический не был выявлен ни у одного больного. Чаще встречался генерализованный гингивит (63%), реже – локальный (37%).

Поражение пародонта выявлено у 48% здоровых детей, в том числе кровоточивость десен – у 40%, зубной камень – у 8%. Интенсивность поражения тканей пародонта была равна 1,8 секстантам, из них секстантов с кровоточивостью было 1,5, с зубным камнем 0,3. Количество здоровых секстантов составляло в среднем 4,2. В этой группе воспалительные заболевания пародонта были представлены в 88% случаев катаральной формой

гингивита, в 12% – гипертрофической. У 32% детей наблюдался генерализованный гингивит, у 68% – локальный.

Состояние слизистой оболочки рта и красной каймы губ в значительной мере зависело от характера, длительности и тяжести течения основного заболевания.

У большинства пациентов, страдающих БА и сочетанной аллергической патологией, отмечалась сухость слизистой оболочки рта. Реже имелись изменения со стороны красной каймы губ: эксфолиативный (17,3%) и ангулярный (2,9%) хейлит, хронические трещины губ (16,2%). Часто отмечалось повышенное шелушение кожи в углах рта (23,3%) и сухость губ (49,4 %).

При осмотре языка выявлены следующие симптомы: отечность с отпечатками зубов на боковых поверхностях (17,7%), обложенность беловатым налетом (64,6%), десквамативный глоссит (17,7%), который чаще проявлялся в период обострения заболевания. Наряду с этим обнаружена гипертрофия сосочкового аппарата у 16,9%.

При изучении состояния слизистой оболочки полости рта у детей, страдающих тяжелой БА, обращало на себя внимание наличие петехий в области слизистой оболочки твердого и мягкого неба, слизистой оболочки щек. Как правило, выявленные изменения наблюдались в период обострения БА у детей, длительно болеющих и получающих кортикостероиды в виде ингаляций 2 раза в день.

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что самой распространенной стоматологической патологией у детей является кариес зубов, при этом его интенсивность выше, чем у здоровых детей. Высокая распространенность и интенсивность кариеса у детей с БА объясняется снижением минерализующего потенциала слюны и низкой резистентностью зубов к кариесу.

Немаловажную роль в возникновении и развитии кариеса зубов играет недостаточная гигиена полости рта. Оказалось, что у детей с бронхиальной астмой уровень гигиены значительно хуже, чем у здоровых детей. По-видимому, неудовлетворительное гигиеническое состояние полости рта у детей с БА обусловлено не только недостаточным гигиеническим уходом, но и снижением скорости слюноотделения и нарушения защитных свойств слюны, что создает благоприятные условия для размножения микроорганизмов в полости рта.

На фоне неудовлетворительного гигиенического состояния полости рта у детей с БА выявлены воспалительные заболевания тканей пародонта, причем тяжесть поражения была выше, чем в группе здоровых детей. Помимо этого отмечались разнообразные поражения слизистой оболочки рта и красной каймы губ, усиливающиеся в период обострения основного заболевания. При тяжелой форме БА на фоне интенсивной гормональной терапии отмечены геморрагические проявления, возникающие возможно, вследствие применения ингаляционных кортикостероидов.

Известно, что наличие одонтогенных очагов инфекции может вызвать дополнительную сенсibilизацию организма у больных с аллергической патологией, поэтому такие пациенты нуждаются в тщательной санации полости рта.

Таким образом, результаты исследования доказывают необходимость разработки программы профилактики, направленной на снижение стоматологической заболеваемости у детей с бронхиальной астмой.

Как известно, ведущую роль в местном иммунитете играют цитокины и система лизоцима, действующие на биохимические мессенджеры, регулирующие стимулирование и торможение воспалительных реакций, которые инициируют иммунный ответ [6, 8, 9]. Исследования последних лет доказывают, что содержание цитокинов в слюне не коррелирует с их уровнем в крови, что указывает на автономность местного иммунитета [1, 14]. На местные иммунологические реакции как специфические, так и неспецифические могут оказывать огромное влияние различные ингаляционные медикаментозные препараты, используемые в терапии респираторных аллергозов [8, 10].

Альтернативным субстратом для определения маркеров системной иммунной активации может быть секрет ротовой полости. Это соответствует представлениям о том, что слюварные критерии отражают не только местные, но и общие нарушения гомеостаза [8, 11].

Источниками слюварных цитокинов могут быть лимфоциты и вспомогательные клетки иммунной системы, встроенные в эпителий слизистых оболочек; их активность усиливается при стимуляции флогогенными стимулами, которые в избытке поступают в ротовую полость и верхние дыхательные пути. Вторым источником может быть сывороточный трансудат, проникающий через десневые карманы – процесс, который тоже должен усиливаться при воспалении [4, 5]. Цитокины образуются в слюнных железах и с их секретами попадают в слюну. Наконец, цитокины могут быть продуктом мукозальных (оральных, бронхиальных) эпителиоцитов, которые конститутивно (без дополнительной стимуляции) продуцируют ряд цитокинов и способны усиливать их секрецию при стимуляции, например, под влиянием адгезивных контактов с микроорганизмами [6, 8, 9].

Клиническому изучению слюварного уровня цитокинов посвящены единичные работы, связанные с патологией слизистой оболочки ротовой полости [14].

Учитывая исключительную важность местных иммунорегуляторных механизмов в генезе аллергического воспаления при БА, мы посчитали актуальным проанализировать особенности цитокиновой регуляции в секрете ротовой полости (СП) с учетом стоматологического статуса больных (табл. 1).

Таблица 1

Уровень цитокинов в секрете ротовой полости у детей с бронхиальной астмой

	Уровень цитокинов (пг/мл)				
	ИЛ-4	ИЛ-6	ИЛ-10	ИФН- γ	ИФН- α
Больные БА	52,6** (38,5-88,4)	19,6* (13,6-54,8)	16,7* (10,4-26,8)	205,4 (101,6-386,4)	11,7* (5,3-26,4)
Здоровые	15,6 (5,7-28,4)	8,5 (6,5-24,6)	28,4 (15,6-32,6)	168,1 (132,2-302,6)	27,5 (15,8-46,3)

Показатели представлены в медианах. * достоверность различий с контрольными показателями $p < 0,05$;

** достоверность различий с контрольными показателями $p < 0,01$

Проведенные нами исследования показали, что у детей с бронхиальной астмой установлено достоверное повышение слюварного уровня цитокинов ИЛ-4, ИФН- γ , ИЛ-6 на фоне снижения ИЛ-10 и ИФН- α . Повышение уровня ИЛ-6 может свидетельствовать о наличии воспалительной реакции не только на уровне слизистых оболочек респираторного тракта у больных БА, но и в секрете ротовой полости, что подтверждает концепцию общности иммуновоспалительного процесса.

При проведении углубленного анализа ассоциативных связей нами выявлена выраженная корреляция уровня ИЛ-4 в СРП с тяжестью течения заболевания БА ($r=0,75$; $p < 0,05$), в отличие от других цитокинов. Наиболее высокие показатели определялись у больных с тяжелой степенью бронхиальной астмы (70,4 пг/мл). Клиническая ремиссия сопровождалась достоверным снижением уровня ИЛ-4 в СРК, однако лишь при среднетяжелом и легком течении показатели достигали контрольных значений.

Известно, что соотношение ИЛ-4/ИФН- γ свидетельствует о превалировании гуморального механизма иммунного ответа, сопровождающегося повышением выработки IgE. Снижение ИФН- α может отражать несостоятельность моноцитарно-макрофагального звена иммунитета и способствовать снижению резистентности к условно-патогенной флоре и атипичным возбудителям, которые в свою очередь стимулируют воспалительные процессы слизистой оболочки ротовой полости.

Анализируя частоту, выраженность кариозного процесса и изменения цитокинового статуса, была выявлена корреляционная зависимость средней степени ($r=0,51$; $p < 0,05$) между уровнем ИЛ-4 и выраженностью кариозного процесса.

Таким образом, у больных бронхиальной астмой выявлены выраженные нарушения в цитокиновом звене иммунитета, выражающиеся в дисбалансе про- и противовоспалительных цитокинов, повлекшие за собой экспрессию иммуноглобулина Е и других медиаторов аллергического воспаления, что является патогенетической основой для нарушения стоматологического статуса у этих пациентов.

Полученные результаты могли бы обосновать необходимость и содержание местной иммунокорригирующей терапии у пациентов с БА, что способствовало бы уменьшению частоты встречаемости и тяжести течения стоматологической патологии и благоприятно сказалось бы на общем состоянии здоровья данной категории больных.

Выводы:

1. У больных бронхиальной астмой отмечается более высокая, чем у здоровых детей, распространенность и интенсивность кариозного процесса, в сочетании с поражением слизистой оболочки полости рта.
2. Выраженные изменения слюварного цитокинового спектра в виде повышения уровня цитокинов ИЛ-4, ИФН- γ , ИЛ-6 свидетельствуют о превалировании гуморального механизма иммунного ответа на уровне слизистых оболочек ротовой полости, что может иметь существенное значение в генезе поражений твердых тканей зубов у детей с бронхиальной астмой.
3. Выявленные изменения стоматологического статуса и слюварного цитокинового спектра дают основание для разработки комплекса санационных и местных иммунокорректирующих методов лечения больных БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ганцева Х.Х., Мингазов Г.Г., Сафина А.В. Способ лечения воспалительных заболеваний пародонта у больных бронхиальной астмой // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Новые медицинские технологии в хирургической и терапевтической практике в Республике Башкортостан». – Уфа, 2000. – С. 64.
2. Горбатова Л.Н. Атопический хейлит у детей: факторы риска и клинические симптомы // Стоматология. – 2000. – Т. 79. – С. 48-50.
3. Дерябина Л.В. Клиника и диагностика аллергических поражений слизистой оболочки рта: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – С.-Петербург, 1996. – 16 с.
4. Жерлицына С.Б. Разработка методов профилактики поражений твердых тканей зубов у детей с системным остеопорозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 2005. – 26 с.
5. Забелина Н.А. Скорость слюноотделения и некоторые параметры ротовой жидкости у детей, больных аллергодерматозами // Современная стоматология. – 2000. – Т. 1. – С. 32-33.

6. Караулов А.В. Клиническая аллергология и иммунология. – М., 2002. – 651 с.
7. Козловцев М.И., Гареев А.А., Сорока Е.В., Мартынов В.А. Поражение слизистой ротоглотки при лекарственной болезни // Вопросы стоматологии: Сборник научных работ. – Рязань, 1998. – С. 183-185.
8. Никулин Б.А. Оценка и коррекция иммунного статуса. – М.: ГЕОСТАР-Медицина, 2008. – 458 с.
9. Новиков Д.К. Патология системы иммунитета. – Москва, 2003. – 368 с.
10. Хаитов Т.М. Иммунология и аллергология. – М.: ГЕОСТАР-Медицина, 2001. – 96 с.
11. Хаитов Т.М. Клиническая аллергология. – М.: ГЕОСТАР-Медицина, 2002. – 627 с.
12. Herrstrom P., Hogstedt B. Allergic diseases, dental health and socioeconomic situation of Swedish teenagers: Allergy, dental health, and social situation // Scand J. Prin. Health Care. – 1994. – Vol. 12. – P. 57-61.
13. Jenny J., Cons N.C., Kohout F.J. Predicting handicapping malocclusion using the Dental Aesthetic Index (DAI) // Int. Dent. J. – 1993. – Vol. 43 (2). – P. 128-132.
14. Kankaala T.M., Vitranen J.I., Larmas M.A. Timing of first filling in the primary dentition and permanent first molars of asthatic children // Acta Odontol Scand. – 1998. – № 1. – P. 20-24.

Исамулаева Альфия Зинулгабделовна, заведующая терапевтическим отделением, врач-стоматолог-терапевт высшей категории МУЗ «Стоматологическая поликлиника № 2», Россия, 414000, г. Астрахань, пер. Театральный, 3, тел. (8512) 22-02-01, e-mail: gazken@ Rambler.ru, ассистент кафедры терапевтической стоматологии ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

Данилина Татьяна Федоровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики стоматологических заболеваний ГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет Росздрава»

Башкина Ольга Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

Сергиенко Диана Фикретовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской педиатрии ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 61-01-84