

М.В. Севишко

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ*Иркутский государственный медицинский университет (Иркутск)
Стоматологический Центр (Иркутск)*

В статье изложены результаты сравнительного анализа особенностей течения банального генерализованного пародонтита и пародонтита, ассоциированного с хламидийной инфекцией, проведена оценка состояния интерлейкинового статуса в жидкости десневых карманов.

Ключевые слова: пародонтит, хламидии, цитокины

THE ROLE OF CYTOKINES IN THE PATHOGENESIS OF GENERALIZED PARADONTAL DISEASES, ASSOCIATED WITH THE CHLAMYDIA INFECTION

M.V. Sevishko

*Irkutsk State Medical University, Irkutsk
Dental Centre, Irkutsk*

The results of comparative analysis of characteristics of run of the banal generalized paradont and parodont, associated with the chlamydia infection are stated in the article, diagnostic of interleukin status state in gingival canals liquid is carried out.

Key words: paradontal disease, clamydia, cytokines

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

В мировой литературе, учебных пособиях по пародонтологии рассматривается множество концепций этиологии и патогенеза генерализованного пародонтита [7]. Наиболее популярная концепция основана на роли микроорганизмов и со связанным с ними воспалительным процессом. Усугубление тяжести течения генерализованного пародонтита, вовлечение костной ткани альвеолярного отростка связаны с распространением воспалительного инфильтрата на подлежащие ткани пародонта. Воспалительный экссудат, внутриклеточная жидкость вызывают дегенерацию тканей десневой борозды, десневых фибрилл [8].

Дальнейшее распространение воспалительного процесса способствует деструкции и повреждению прикрепления десны, разрушению коллагеновых волокон, разрушению периодонтальных волокон. В местах повреждения слизистой десны формируются пародонтальные карманы и ретенционные ниши, в которых создаются благоприятные условия для размножения микроорганизмов. Воспалительные процессы, микробная агрессия способствуют истончению, разволокнению кортикальной пластинки. Резорбция компактной пластинки межзубной перегородки, проникновение воспаления в губчатое вещество и последующее его разрушение способствуют образованию глубоких костных карманов, вертикальной деструкции альвеолярного гребня. Ускоренные темпы remodelирования в костной ткани, скопление и активизация остеокластов, инициированные воспалительным процессом, ведут к истончению костных перекалдин, дегградации органического матрикса, деструкции костной ткани [8].

Важное значение в этих процессах в настоящее время придается хламидийной инфекции, однако механизмы этого явления практически не изучены [1].

Имеются лишь отдельные, разрозненные, несистематизированные работы. Так, исследования М.В. Жуковой и соавт. [2] показали, что хламидийная инфекция является одним из этиологических факторов в заболевании тканей пародонта.

В Иркутской области в 1997 г. заболеваемость урогенитальным хламидиозом составила 99,6 случаев на 100 тыс. населения, которая возросла по сравнению с предыдущим годом на 20 %. По данным Центра обследования и лечения УГИ в г. Иркутске за 10 лет (1993 – 2003) среди обратившихся у 80,3 % были выявлены различные урогенитальные инфекции. В структуре заболеваемости урогенитальный хламидиоз обнаружен у 38,4 % [4].

Одним из современных методов определения тяжести воспалительного процесса, его стадий, важных звеньев патогенеза, является определение цитокинов [3]. Цитокины вырабатываются клетками иммунной системы и некоторыми другими клетками в ответ на активирующий стимул и участвуют в иммунных и воспалительных реакциях, регулируя их силу и продолжительность.

Имеется ограниченное количество сведений о патогенетической роли цитокинов в воспалительных реакциях пародонта. Наряду с существующими концепциями патогенеза данного заболевания, среди которых выделяют теорию нарушения трофики тканей, теорию развития аутоиммунных процессов в ткани зуба [5], в последнее время получила распространение цитокиновая концепция.

Пародонтогенная микрофлора зубной бляшки является триггерным механизмом в активации макрофагов пародонта и в индукции ими каскада провоспалительных цитокинов, что в свою очередь вызывает повреждение тканей пародонта и резорбцию кости. Даже низкие концентрации липосахарида (ЛПС) клеточной стенки микроорганизмов способны индуцировать такие клетки, как моноциты и макрофаги, к продукции цитокинов (Ivanui L. et al, 1991).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основой клинической части настоящего исследования являлись данные обследования 165 человек, в возрасте 25–72 лет. Из них 102 мужчины и 63 женщины. Всех пациентов распределили на группы.

1. Пациенты, обратившиеся в мужской кабинет урогенитальных инфекций Центра обследования и лечения УГИ факультетских клиник ИГМУ. Всего 40 человек с диагнозом урогенитальный хламидиоз.

2. Пациенты Стоматологического центра г. Иркутска. Диагноз — генерализованный пародонтит, в стадии обострения, различной степени тяжести. Всего 105 человек. Средний возраст 59,9 лет. Женщины составляют 50,5 % (53 человека), мужчины 49,5 % (52 человека).

Диагноз генерализованный пародонтит легкой степени тяжести, в стадии обострения, был поставлен 37,1 % пациентов (39 человек), генерализованный пародонтит средней степени тяжести в стадии обострения — 48,6 % (51 человек) и генерализованный пародонтит тяжелой степени в стадии обострения — 14,3 % (15 человек).

3. Группа являлась контрольной. В нее вошли пациенты, в возрасте от 25 до 62 лет, с интактным пародонтом.

Были проведены клинические методы исследования: сбор анамнеза, выявление жалоб больного, внешний осмотр и осмотр полости рта. Изучение пародонтологического статуса проводили по общепринятой методике. Оценить состояние костной ткани челюстей позволяла ортопантомография, визиография или прицельные дентальные снимки.

Проводилась лабораторная диагностика. Для обнаружения *Chl. trachomatis* и *Chl. pneumoniae* в папиллярной, маргинальной и альвеолярной десне использовался метод полимеразной цепной реакции. Этот молекулярно-биологический метод, основанный на уникальности генома, получил широкое распространение для диагностики хламидиоза.

Для определения концентрации цитокинов использовался набор ООО «Цитокин» (СПб.). Для забора материала была использована оригинальная методика, описанная О.В. Беляевой и Н.Н. Кеворковым (2002), суть которой состоит в следующем.

Специальные диски круглой формы диаметром 6,0 мм, изготовленные из хроматографической бумаги, помещали в зубодесневую борозду. Когда они пропитывались жидким содержимым, их высушивали на воздухе при комнатной темпе-

ратуре, помещали в пластиковые стерильные пробирки ($V = 1,5 \text{ см}^3$; «Медполимер», СПб.) и хранили при -18°C .

Жидкостную емкость фильтров, использованных для забора материала, оценивали в контрольных исследованиях по их способности впитывать определенный объем дистиллированной воды. Диск взвешивали до и после пропитывания его водой и определяли соответствующее изменение веса. Среднее значение массы жидкости, поглощенной одним фильтром, было стандартным и составило $2,10 \pm 0,11 \text{ мг}$.

Содержимое фильтров экстрагировали в постоянном объеме солевого буферного раствора ($\text{pH} = 7,2$). Дальнейшее исследование выполняли согласно инструкциям, прилагаемым к указанному выше набору.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У 8 (20 %) пациентов 1-й группы в тканях пародонта была обнаружена *Ch. trachomatis*. Реакции ПЦР на *Ch. pneumoniae* были отрицательные. Возраст пациентов от 35 до 54 лет. В результате клинического обследования всем был поставлен диагноз «генерализованный пародонтит различной степени тяжести».

У пациентов 2-й группы в тканях пародонта *Ch. trachomatis* была обнаружена у 26 человек (24,76 %), *Ch. pneumoniae* не была обнаружена ни у одного из пациентов. У пациентов преобладает средняя степень тяжести генерализованного пародонтита — 75 %.

У пациентов контрольной группы хламидийная инфекция в тканях пародонта обнаружена не была.

Для сравнительного анализа больные генерализованной формой пародонтита были разделены на 2 группы: 1-я группа — больные с подтвержденной ПЦР-реакцией, хламидиозом в тканях пародонта ($\text{Ch}(+)$). 2-я группа — пациенты с генерализованным пародонтитом, у которых ПЦР не выявила наличие хламидийной инфекции в тканях пародонта ($\text{Ch}(-)$). В каждую группу вошло по 20 человек.

Пациенты в группах соответствовали друг другу по следующим признакам: пол, возраст, социальный статус, отсутствие профессиональных вредностей, отсутствие эндокринных нарушений, примерно одинаковая соматическая патология. Особое внимание уделялось отсутствию антибактериальной терапии, в течение последнего месяца перед обследованием, в любой форме (таблетки, инъекции, мази для ротовой полости и т.д.).

Таким образом, для клинического сравнения были сформированы две группы, состоящие из 20 пациентов каждая, по 10 мужчин и по 10 женщин примерно одинакового возраста.

В 1-й группе преобладали средняя (50 %) и тяжелая степени (40 %) генерализованного пародонтита, а во 2-й группе — легкая (35 %) и средняя (55 %) степени тяжести генерализованного пародонтита. В 1-й группе на среднюю и тяжелую степени приходится 90 %, а во 2-й — 60 %.

При инфицировании тканей пародонта *Ch. trachomatis*, преобладают пародонтиты средней и тяжелой степени, без выраженной патологии со стороны других органов и систем. Заболевание протекает с частыми обострениями. Плохо поддается традиционным методам лечения, стабилизации процесса на длительный срок добиться не удается. Состояние гигиены (удовлетворительное) часто не соответствует тяжести процесса.

С целью сравнительного анализа особенностей течения банального генерализованного пародонтита и пародонтита, ассоциированного с хламидийной инфекцией, проведена оценка состояния интерлейкинового статуса в жидкости десневых карманов. Исследование включало оценку содержания в жидкости пародонтальных карманов (зубодесневой борозде): ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО α наборами ООО «Цитокин» (табл. 1).

Как следует из таблицы 1, результаты, полученные у пациентов контрольной группы из зубодесневой борозды, соответствуют аналогичным показателям уровня интерлейкинов в слюне у пациентов с интактным пародонтом по данным А.И. Булаковой [1].

Далее из таблицы 1 видно, что при генерализованном банальном пародонтите наблюдаются весьма существенные изменения показателей цитокинов, в отличие от контрольной группы. Имеется почти трехкратное увеличение уровня ИЛ-1, являющегося, как известно, провоспалительным цитокином. При этом увеличение содержания ИЛ-1 в зубодесневых карманах пациентов с генерализованным пародонтитом, ассоциированным с хламидийной инфекцией, более чем четырехкратное в сравнении с контрольной группой, и почти двукратное — в сравнении с банальным пародонтитом.

По данным Y. Matsuki et al. (1991) при исследовании спектра цитокинов выявлено 4-кратное увеличение содержания ИЛ-1 β в зубодесневой жидкости больных пародонтитом ($1,4 \pm 0,2$ нг/мл) по сравнению со здоровыми донорами ($0,32 \pm 0,3$ нг/мл). ИЛ-1 является инициатором запуска цитокинового каскада в ткани пародонта, усиливая тем самым как собственную продукцию, так и синтез ИЛ-6, ИЛ-8 и фактора некроза опухоли (ФНО).

Как известно, этиологическим фактором пародонтита является микробный фактор. Компоненты зубной бляшки способствуют инфильтрации пораженной области воспалительными клетками, такими как лимфоциты, макрофаги и полиморфно-

ядерные лейкоциты. Кроме того, микробные субстанции, в частности ЛПС, способны активировать синтез и секрецию макрофагами широкого спектра молекул, включая цитокины (ИЛ-1 и ФНО), простагландины (в частности, ПГЕ $_2$). ЛПС стимулирует макрофаги к выработке ИЛ-1, сам ИЛ-1 являясь аутоstimулятором, постоянно увеличивает темпы своей продукции. Данные цитокины проявляют мощную провоспалительную активность, особенно при массивном поступлении микробных агентов, что приводит к стимуляции остеокластов и резорбции кости. Неблагоприятным прогностическим признаком является отсутствие в локальном иммунном ответе ИЛ-4. Как известно, этот цитокин, секретируемый Th2, конкурирует с ЛПС за молекулу CD14 на мембране макрофагов, уменьшает выработку ими провоспалительных цитокинов и индуцирует выход макрофагов в апоптоз.

Цитокины играют ведущую роль при развитии постоянного текущего воспаления в пародонте, индуцируемого микробными агентами.

Обращает на себя внимание изменение концентрации ИЛ-4. В нашем случае, если его концентрация практически не изменилась при банальном пародонтите, в сравнении с контрольной группой, то при генерализованном пародонтите, ассоциированном с хламидийной инфекцией, его содержание уменьшилось более чем в 1,5 раза, в сравнении с контрольной группой.

ИЛ-4 способен блокировать спонтанную и индуцированную продукцию ИЛ-1, ИЛ-8 и ФНО, а также индуцировать экспрессию адгезивных молекул на макрофагальных клетках и способствовать их выходу в апоптоз. Таким образом, снижение уровня ИЛ-4 в зубодесневой жидкости можно рассматривать как неблагоприятный признак течения хронического воспаления пародонта.

При недостатке ИЛ-4 местное противодействие отсутствует и иммунная реакция больше не получает контррегуляции. Несостоятельность или недостаточная мощность контррегулирующих систем провоцируют избыточное выделение цитокинов [5].

У больных пародонтитом в зубодесневой жидкости обнаружено уменьшение в 2 раза содержания ИЛ-4 и увеличение уровней ИЛ-1 β , ТФР ν_1 по сравнению с аналогичными показателями у здоровых доноров [5].

В наших исследованиях содержание ИЛ-8 в жидкости десневых карманов при банальном па-

Таблица 1
Показатели содержания цитокинов в жидкости десневых карманов у больных с генерализованным пародонтитом и у контрольной группы ($M \pm m$)

Цитокины	Норма ($n=10$) пкг/мл (1)	ПЦР(-) ($n=20$) пкг/мл (2)	ПЦР(+) ($n=20$) пкг/мл (3)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃	P ₂₋₃
ИЛ-1	83,4 $\pm$ 6,9	224,8 $\pm$ 21,6	360,1 $\pm$ 19,8	< 0,001	< 0,001	< 0,001	—
ИЛ-4	18,9 $\pm$ 2,1	21,6 $\pm$ 1,9	11,1 $\pm$ 0,9	< 0,005	< 0,01	< 0,001	—
ИЛ-8	48,6 $\pm$ 4,9	98,4 $\pm$ 8,6	156,4 $\pm$ 11,2	< 0,001	< 0,001	< 0,001	—
ФНО α	114,6 $\pm$ 8,9	896,7 $\pm$ 73,6	3697,8 $\pm$ 218,6	< 0,001	< 0,001	< 0,001	—

родонтите увеличивается в 2 раза, в сравнении с контрольной группой. При генерализованном пародонтите, ассоциированным с хламидийной инфекцией, содержание ИЛ-8 увеличивается более чем трехкратно, в сравнении с контрольной группой, и более чем в 1,5 раза в сравнении с 1-й группой. ИЛ-8 вырабатывают активированные макрофаги, он является мощным хемокином для нейтрофилов, поддерживая тем самым воспалительный процесс [6].

Несмотря на ослабление Th1-ответа у пациентов с пародонтитом, уровень ИЛ-8 поддерживает развитие воспалительного процесса за счет привлечения в очаг нейтрофилов [6]. Ослабление продукции INF_γ тормозит формирование Th1-ответа, но не препятствует усиленному синтезу ИЛ-1 и TNF_α , которые не только поддерживают хронизацию воспалительного процесса, но и способствуют разрушению костной ткани [6].

Содержание ФНО α — ведущего провоспалительного иммуноцитокина острой фазы, при пародонтите возрастало в 6 — 10 раз, было примерно одинаково у больных с легкой и тяжелой, и существенно выше — среднетяжелой степенью поражения пародонта. Количество ИЛ-1 β и ИЛ-4 у больных хроническим пародонтитом было увеличено соответственно в 2 — 2,5 и 0,5 — 3 раза и при разных степенях тяжести достоверно не различалось [1].

Содержание ФНО α по данным таблицы существенно различается в различных группах. При банальном пародонтите, имеется почти 8-кратное увеличение содержания ФНО α в сравнении с контрольной группой. При этом увеличение содержания ФНО α при генерализованном пародонтите, ассоциированным с хламидийной инфекцией, в сравнении с контрольной группой 32-кратно, а с банальным пародонтитом — четырехкратно.

ФНО α — важный провоспалительный цитокин. Под его действием увеличивается число молекул адгезии на эндотелиальных клетках сосудов, что способствует прикреплению лейкоцитов в очаге воспаления, активируются клетки, участвующие в воспалительной реакции [1].

При недостатке ИЛ-4 местное противодействие отсутствует, и иммунная реакция больше не получает контррегуляции. Несостоятельность или недостаточная мощность контррегулирующих систем провоцируют избыточное выделение цитокинов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Персистирующие формы хламидий могут присутствовать не только в эпителиальных клетках половых путей, но и в моноцитах, с которыми хламидии могут достигать мест, далеких от первичного очага инфекции. Моноциты, оседая в тканях, превращаются в тканевые макрофаги и сохраняют жизнеспособность несколько месяцев (в сосудах).

При этом хламидии становятся антигенным стимулятором, на который возникает реакция организма-хозяина, в частности изменения цитокинового профиля [3]. Эти данные позволяют объяснить пути проникновения хламидийной инфекции в ткани пародонта.

Анализируя полученные результаты, следует учесть, что сеть цитокинов — это чувствительная регуляторная система. Наличие «слишком большого» или «слишком маленького» количества отдельных цитокинов оказывает отрицательное влияние на иммунный ответ и на течение заболевания. Необходимо дифференцировать цитокины с иммуностимулирующим действием (ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО) от цитокинов с супрессивным действием (ИЛ-4, ИЛ-10). Результаты приведенных исследований показывают, что хламидийная инфекция значительно изменяет баланс интерлейкинов.

Доказана важная роль цитокинов в патогенезе генерализованных пародонтитов, особенно ассоциированных с хламидийной инфекцией. Коррекция иммунного статуса должна являться неотъемлемой частью при комплексном лечении данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Булгакова А.И. Изменения показателей местного иммунитета десны и ротовой полости больных при лечении хронического пародонтита / А.И. Булгакова // Пародонтология. — 2002. — № 1 — 2 (23). — С. 55 — 59.
2. Жукова М.В. Роль хламидийной инфекции в заболеваниях пародонта / М.В. Жукова, С.И. Тапильская, Л.А. Хадиевич // Клиническая стоматология. — 2001. — № 3. — С. 30 — 35.
3. Яковлев В.М. Сосудистый эндотелий и хламидийная инфекция / В.М. Яковлев, А.М. Новиков. — М., 2000. — 148 с.
4. Якубович А.И. Роль измененной реактивности организма в патогенезе и лечении урогенитальных инфекций / А.И. Якубович, В.В. Малышев. — М. — Иркутск, 2003. — С. 52 — 62.
5. Akiba J. Expression and function of interleukin-8 in human hepatocellular carcinoma / J. Akiba, H. Yano, S. Ogasawara // Int. J. Oncol. — 2001. — Vol. 18, N 2. — P. 257 — 264.
6. Brennan S. Directed neutrophil migration to IL-8 is increased in cystic fibrosis: a study of the effect of erythromycin / S. Brennan, D. Cooper, P.D. Sly // Thorax. — 2001. — Vol. 56, N 1. — P. 62 — 64.
7. Kornman K.S. The role of local factors in the etiology of periodontal diseases / K.S. Kornman, H. Loe // J. Periodontology. — 2000. — Vol. 2, N 1. — P. 83 — 97.
8. Wolff L. Bacteria as risk markers for periodontitis / L. Wolff, G. Dahlen, D. Aeppli // J. Periodontol. — 1994. — Vol. 64. — P. 498 — 510.