

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 618.3-06:616.314.17-008.1-092.19

РОЛЬ ЦИТОКІНІВ В ПЕРЕБІГУ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ У ВАГІТНИХ

Тімохіна Т.О., Линовицька О.В., Тімохіна В.О.

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м.Київ, Україна

Актуальність. Вагітність обтяжує перебіг хронічних запальних захворювань в організмі жінок. В період гестації у жінок відмічаються значні гормональні зміни, що порушує гомеостаз ротової порожнини, зміни і приводить до зростання розповсюдженості захворювань пародонта. У розвитку запального процесу значну роль відіграють цитокіни, синтез яких стимулює пародонтопатогенна мікрофлора.

Мета роботи – вивчити зміни рівня про- та протизапальних цитокінів в ротовій рідині вагітних хворих на генералізований пародонтит в динаміці лікування.

Матеріал та методи дослідження. Для вирішення поставленої мети було обстежено 78 вагітних хворих на генералізований пародонтит віком від 18 до 35 років (середній вік $27,6 \pm 1,4$ років), серед яких 42 жінки мали генералізований пародонтит I ступеня, хронічного перебігу, а 36 – генералізований пародонтит I ступеня, загостреного перебігу. Групу порівняння склали 30 вагітних, рандомізованих за віком, які мали фізіологічний перебіг вагітності без стоматологічних захворювань. Контрольну групу склали 35 здорових невагітних жінок, рандомізованих за віком, які не мали стоматологічних захворювань.

Результати дослідження. В результаті проведених досліджень встановлено, що у вагітних за наявності генералізованого пародонтиту відбувається суттєве достовірне зростання вмісту в ротовій рідині прозапальних цитокінів (ФНП-6, ІЛ-6 та ІЛ-1в) при зниженні рівня протизапального ІЛ-4, дисбаланс яких підтверджується наявною від'ємною кореляцією між рівнем ФНП-6, ІЛ-6, ІЛ-1в та ІЛ-4: $r = -0,56$; $r = -0,61$; $r = -0,73$ відповідно. Даний факт свідчить про запуск основних імунних механізмів системної запальної реакції, які при фізіологічному перебігу вагітності забезпечують імунну толерантність та нормальний розвиток плода.

Висновки. Дисбаланс про- та протизапальних цитокінів у вагітних хворих на генералізований пародонтит пов'язаний із ступенем тяжкості супутнього генералізованого пародонтиту та більш виражений при загостреному перебігу. Комплексне лікування генералізованого пародонтиту сприяє нормалізації цитокінового статусу, зменшенню локальних проявів запалення та зниженню ризику ускладнень перебігу вагітності.

Ключові слова: генералізований пародонтит, цитокіни, вагітні, порожнина рота.

Вступ. На сьогоднішній день численними дослідженнями доведено, що вагітність обтяжує перебіг хронічних запальних захворювань в організмі жінок, які проявляються в 2 рази частіше, ніж у невагітних жінок [2]. Особливу увагу в період вагітності приділяють стану ротової порожнини, оскільки захворювання зубів і пародонта може викликати хронічний септичний стан. Ці «стоматогенні хроніосептичні вогнища» є не тільки «вхідними воротами» інфекції, але й джерелом тривалого патологічного рефлекторного подразнення організму, викликаючи ускладнення вагітності, пологів та післяпологового періоду [1, 2].

В період гестації у жінок відмічаються значні гормональні зміни, що порушує гомеостаз ротової порожнини, зміни і приводить до зростання розповсюдженості захворювань пародонта, яка може досягати майже 100%. Клінічні прояви та перебіг захворювань тканин пародонта знаходиться у прямій залежності від тяжкості екстрагенітальних патологічних змін [4]. Проведені дослідження по-

казують, що зниження адаптаційних механізмів, підвищене навантаження на біологічні ресурси, які викликані екстрагенітальною патологією в період вагітності сприяють появі активного запального процесу в пародонті [4, 8].

На фоні зниженої резистентності капілярів пародонта та вторинного фізіологічного імунодефіциту значно підвищується роль місцевих подразнювальних чинників у розвитку патологічного процесу в пародонті. Встановлено кореляційний зв'язок між тяжкістю захворювань пародонта та показниками місцевого секреторного імунітету. [8, 9, 10].

Коливання показників місцевого секреторного імунітету порожнини рота обумовлені не лише станом пародонта, а і самою вагітністю. Незважаючи на відносну автономність місцевого імунітету, вагітність здатна викликати значні його зміни. Порушення імунітету поєднуються зі стоматологічними ураженнями і сприяють запуску основних імунних механізмів системної запальної реакції, що можна характеризувати як місцевий фізіологічний імунодефіцит [4, 8, 9, 10].

У розвитку запального процесу значну роль відіграють цитокини. Пародонтогенна мікрофлора зубної бляшки активує макрофаги тканин пародонта та стимулює синтез ними прозапальних цитокинів, що, в свою чергу, призводить до пошкодження тканин пародонта [3, 4, 5, 6].

Мета роботи – визначити зміни рівня про- та протизапальних цитокинів в слині вагітних хворих на генералізований пародонтит в динаміці лікування.

Матеріал та методи дослідження.

Для вирішення поставленої мети було обстежено 78 вагітних хворих на генералізований пародонтит віком від 18 до 35 років (середній вік $27,6 \pm 1,4$ років). Серед них 42 жінки мали генералізований пародонтит I ступеня, хронічного перебігу, а 36 – генералізований пародонтит I ступеня, загостреного перебігу. Групу порівняння склали 30 вагітних, рандомізованих за віком, які мали фізіологічний перебіг вагітності без клінічно видимих патологічних змін тканин пародонта. Контрольну групу склали 35 здорових невагітних жінок, рандомізованих за віком, які не мали проявів стоматологічних захворювань. Набір хворих проводили на кафедрі терапевтичної стоматології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця та в КДПНДСЛ «Охматдит».

Генералізований пародонтит діагностували на основі клінічних даних та індексних оцінок. Ступінь тяжкості генералізованого пародонтиту визначали за класифікацією захворювань пародонта М.Ф. Данилевського [2]. Лікування генералізованого пародонтиту проводили шляхом професійного чищення зубів, повного видалення зубних відкладень та інших подразнювальних чинників пародонта. Для нормалізації біоценозу порожнини рота призначали пробіотик «Симбіотик ацидофільний» по 1 флакону на добу під час або після їди. Місцево застосовували «Сангвіритрин» у вигляді полоскань та для інстиляцій в

пародонтальні кишені в співвідношенні 1:5 з персиковою олією. З метою зменшення запальних проявів для стимуляції епітелізації та регенерації тканин пародонта місцево застосовували вітамін А та його похідні, комбінації вітамінів Е, А, К, олії шипшини, обліпихи.

Збір ротової рідини проводили натще серце. Пробірки із слиною заморожували і зберігали в морозильній камері при температурі -20°C до проведення дослідження [7].

Вміст прозапальних цитокинів ФНП-6, ІЛ-1в, ІЛ-6 та протизапального ІЛ-4 в слині вагітних визначали імуноферментним методом за методикою виробника з використанням сертифікованих в Україні наборів ЗАО «Вектор-Бест» (Росія, м.Новосибірськ) та аналізатора STAT FAX 303 PLUS.

Статистична обробка отриманих результатів виконана на персональному комп'ютері з використанням пакету прикладних програм Microsoft XP "Excel".

Результати дослідження та їх обговорення.

Отримані при дослідженні концентрації прозапальних інтерлейкінів ФНП-6, ІЛ-6, ІЛ-1в та протизапального ІЛ-4 у ротовій рідині вагітних із генералізованим пародонтитом дані показали достовірне зростання рівня прозапальних цитокинів (табл. 1).

У разі збільшення ступеня тяжкості генералізованого пародонтиту концентрація ФНП-6 у ротовій рідині у вагітних з хронічним перебігом зросла у 3,05 рази ($p < 0,05$), а у жінок з загостреним перебігом у 4,95 рази ($p < 0,05$) відносно даних контрольної групи.

Вміст ІЛ-6 підвищився відповідно на 66,5% ($p < 0,05$) та 172,2% ($p < 0,05$), ІЛ-1в – в 3,15 рази ($p < 0,05$) та 4,16 рази ($p < 0,05$), що свідчить про високий вплив на імунну систему вагітних генералізованого пародонтиту. Одночасно при підвищенні вмісту прозапальних цитокинів зростання ступеня тяжкості генералізованого пародонтиту супроводжу-

Таблиця 1.

Рівень цитокинів у ротовій рідині вагітних із генералізованим пародонтитом до лікування ($M \pm m$)

Цитокини, пг/мл	Групи обстежених вагітних із генералізованим пародонтитом		Контрольна група (n=35)
	Хронічний перебіг (n=42)	Загострений перебіг (n=36)	
ФНП- α	$5,08 \pm 0,27^*$	$8,37 \pm 0,31^{* **}$	$1,69 \pm 0,08$
ІЛ-6	$4,43 \pm 0,25^*$	$7,24 \pm 0,37^{* **}$	$2,66 \pm 0,15$
ІЛ-1 β	$18,06 \pm 0,78^*$	$23,84 \pm 1,24^{* **}$	$5,73 \pm 0,32$
ІЛ-4	$1,54 \pm 0,09^*$	$0,94 \pm 0,05^{* **}$	$3,95 \pm 0,21$

Примітки: * – достовірність різниці показників відносно даних контрольної групи; ** – достовірність різниці показників між групами хворих; n – кількість хворих.

Таблиця 2.

Рівень цитокинів у ротовій рідині вагітних за наявності та відсутності генералізованого пародонтиту ($M \pm m$)

Цитокини, пг/мл	Групи обстежених вагітних із генералізованим пародонтитом		Група порівняння (n=30)	Контрольна група (n=35)
	Хронічний перебіг (n=42)	Загострений перебіг (n=36)		
ФНП- α	$5,08 \pm 0,27^{* \times}$	$8,37 \pm 0,31^{* ** \times}$	$1,78 \pm 0,11$	$1,69 \pm 0,08$
ІЛ-6	$4,43 \pm 0,25^{* \times}$	$7,24 \pm 0,37^{* ** \times}$	$2,84 \pm 0,18$	$2,66 \pm 0,15$
ІЛ-1 β	$18,06 \pm 0,78^{* \times}$	$23,84 \pm 1,24^{* ** \times}$	$6,08 \pm 0,34$	$5,73 \pm 0,32$
ІЛ-4	$1,54 \pm 0,09^{* \times}$	$0,94 \pm 0,05^{* ** \times}$	$3,69 \pm 0,22$	$3,95 \pm 0,21$

Примітки: * – достовірність різниці показників відносно даних контрольної групи; ** – достовірність різниці показників між групами хворих; \times – достовірність різниці показників відносно групи порівняння; n – кількість хворих.

Таблиця 3.

Рівень цитокінів в ротовій рідині вагітних із генералізованим пародонтитом після лікування (M±m)

Цитокіни, пг/мл	Групи обстежених вагітних із генералізованим пародонтитом		Контрольна група (n=35)
	Хронічний перебіг (n=42)	Загострений перебіг (n=36)	
ФНП-α	2,29±0,21*	3,08±0,49*	1,69±0,08
ІЛ-6	2,89±0,16	3,68±0,32* **	2,66±0,15
ІЛ-1β	7,46±0,58*	9,84±1,03*	5,73±0,32
ІЛ-4	3,27± 0,25	2,31± 0,26* **	3,95±0,21

Примітки: * – достовірність різниці показників відносно даних контрольної групи; ** – достовірність різниці показників між групами хворих; n – кількість хворих.

валось зниженням рівня протизапального ІЛ-4 на 61,1% ($p<0,05$) та 76,2% ($p<0,05$) відповідно. Слід зазначити, що вагітні із загостреним перебігом генералізованого пародонтиту мали достовірно глибші зміни в цитокіновому статусі відносно вагітних жінок із хронічним перебігом генералізованого пародонтиту. Отримані дані також ілюструється наявною від'ємною кореляцією між рівнем ФНП-β, ІЛ-6, ІЛ-1в та ІЛ-4 – відповідно: $r = -0,56$; $r = -0,61$; $r = -0,73$.

З метою встановлення ролі саме генералізованого пародонтиту у виникненні дисбалансу цитокінового статусу в бік зростання концентрації прозапальних інтерлейкінів у вагітних було визначено рівень даних цитокінів у ротовій рідині жінок з фізіологічним перебігом вагітності за умови відсутності стоматологічних захворювань (табл. 2).

Як показали проведені дослідження у жінок із фізіологічним перебігом вагітності та без проявів стоматологічних захворювань (табл. 2) рівень про- та протизапальних цитокінів – ФНП-β, ІЛ-6 та ІЛ-1в в ротовій рідині знаходився в межах значень здорових осіб ($p>0,1$), недостовірно перевищуючи їх відповідно на 5,3%, 6,8% та 6,1% ($p>0,1$). Вміст протизапального ІЛ-4 у них був нижчим на 6,6% за дані контрольної групи ($p>0,1$). Отримані дані підтверджують саме роль генералізованого пародонтиту у виникненні дисбалансу цитокінового статусу у вагітних.

Після проведеного лікування вагітних хворих на генералізований пародонтит спостерігалася достовірно позитивна динаміка рівня про- та протизапальних цитокінів в слині, більш виражена у пацієнок з хронічним перебігом (табл. 3). Так, концентрація ФНП-β в ротовій рідині у вагітних з хронічним перебігом зменшилась на 55,5% ($p<0,05$), ІЛ-6 – на 34,8% ($p<0,05$), ІЛ-1в – 58,7% ($p<0,05$), вміст протизапального ІЛ-4 підвищився на 112,3% ($p<0,05$). У пацієнок із загостреним перебігом генералізованого пародонтиту концентрація ФНП-β в слині зменшилась на 63,2% ($p<0,05$), ІЛ-6 – на 49,2% ($p<0,05$), ІЛ-1в – 58,9% ($p<0,05$), вміст протизапального ІЛ-4 підвищився на 145,7% ($p<0,05$).

Проте, у пацієнок з загостреним перебігом генералізованого пародонтиту всі отримані результати після лікування все ще достовірно відрізнялися від норми ($p<0,05$).

Отже, проведене лікування генералізованого пародонтиту у вагітних та рекомендована гігієна порожнини рота сприяли позитивній динаміці рівня про- та протизапальних цитокінів в бік їх нормалізації та усунення дисбалансу. Це свідчить про провідну патогенетичну роль прозапальних цитокінів в розвитку дистрофічно-запального процесу пародонта.

Аналіз отриманих даних показав, що у вагітних за наявності генералізованого пародонтиту відбувається суттєве достовірне зростання рівня прозапальних цитокінів. Це свідчить про запуск основних імунних механізмів системної запальної реакції, які при фізіологічному перебігу вагітності забезпечують імунну толерантність та нормальний розвиток плода. Підвищений рівень прозапальних цитокінів також може впливати і на еритропоез, викликаючи у вагітних анемії, або посилюючи наявні зміни кровотворення [1]. Особливо актуальним це є для нашої країни, де серед всіх ускладнень гестаційного періоду перше місце посідає залізодефіцитна анемія.

Висновки.

1. У вагітних хворих на генералізований пародонтит виявлений підвищений вміст в ротовій рідині прозапальних цитокінів (ФНП-β, ІЛ-6 та ІЛ-1в) при зниженні рівня протизапального ІЛ-4, дисбаланс яких підтверджується наявною від'ємною кореляцією між рівнем ФНП-β, ІЛ-6, ІЛ-1в та ІЛ-4 відповідно: $r = -0,56$; $r = -0,61$; $r = -0,73$.

2. Дисбаланс про- та протизапальних цитокінів у вагітних хворих на генералізований пародонтит пов'язаний зі ступенем тяжкості супутнього генералізованого пародонтиту та більш виражений при загостреному його перебігу.

3. Комплексне лікування генералізованого пародонтиту сприяє нормалізації цитокінового статусу, зменшенню локальних проявів запалення та зниженню ризику ускладнень перебігу вагітності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Венцковський Б.М. Клініка, діагностика, профілактика та лікування гестаційної анемії / Б.М.Венцковський, О.М.Макаручук // Методичні рекомендації. – Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Івано-Франківська державна медична академія. – К.–2004. – 24 с.
2. Данилевський Н.Ф. Заболевания пародонта / Н.Ф. Данилевський, А.В. Борисенко. – К.: Здоров'я, 2000. – 462 с.
3. Зайцева Е.М. Клинико-микробиологические параллели и цитокинный профиль у больных пародонтитом на фоне комплексного лечения с использованием линимента циклоферона: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.21-стоматология / Е.М. Зайцева. Саратовский гос. мед. университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. – Саратов, 2007. – 24 с.
4. Кравченко О.В. Профилактика стоматологических заболеваний у беременных женщин с применением комбинированного препарата карбоната кальция и холекальциферола: Автореф. дисс... к.м.н.: 14.00.21 / ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава». – Москва, 2008. – 25 с.

5. Мащенко И.С. Интерлейкины при генерализованном пародонтите / И.С. Мащенко // Вісн.стоматології. – 2002. – №1. – С.15-18.

6. Мащенко И.С. Обмен цитокинов у больных с генерализованным пародонтитом / И.С. Мащенко // Современная стоматология, 2004. – №1. – С.73-75.

7. Прилуцкий А.С. Метод исследования, содержание ФНО-А и ИЛ-8 в слюне пациентов, резистентных к пародонтальной патологии / А.С. Прилуцкий, И.В.Чайковская, Э.А. Майлян // Лабораторная диагностика. – 2006. – №2. – С.37-39.

8. Рябоконь Є.М. Вміст ІЛ-1Я у ротовій рідині хворих на генералізований пародонтит хронічного перебігу І-ІІ ступеня при місцевому медикаментозному лікуванні ліпосомальним

кверцетин-лецитиновим комплексом / Є.М. Рябоконь, М.Б. Худякова, Ю.А. Черепінська // Стоматолог. – Харьков, 2010. – №2. – С.55-57.

9. Рябоконь Є.М. Вміст протизапального ІЛ-4 у ротовій рідині у хворих на генералізований пародонтит хронічного перебігу І-ІІ ступеня при місцевому медикаментозному лікуванні гелем з гранул кверцетину / Є.М. Рябоконь, М.Б. Худякова, Ю.А. Черепінська // Стоматолог. – Харьков. – 2010. – №3 – С.50-52.

10. Рябоконь Є.М. Динаміка змін вмісту прозапального ІЛ-8 у ротовій рідині хворих на генералізований пародонтит хронічного перебігу І-ІІ ступеня при використанні гелю з гранул кверцетину / Є.М. Рябоконь, М.Б. Худякова, Ю.А. Черепінська // Стоматолог. – X. – 2010. – №11 – С.48-49.

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ТЕЧЕНИИ ГЕНЕРАЛИЗИРОВАННОГО ПАРОДОНТИТА У БЕРЕМЕННЫХ

Тимохина Т.А., Линовичкая О.В., Тимохина В.А.

Национальный медицинский университет
имени А.А.Богомольца, г.Киев, Украина

Цель работы - изучить изменения уровня про- и противовоспалительных цитокинов в слюне беременных с генерализованным пародонтитом в динамике лечения.

Для решения поставленной цели было обследовано 78 беременных с генерализованным пародонтитом в возрасте от 18 до 35 лет (средний возраст $27,6 \pm 1,4$ лет), среди которых 42 женщины имели генерализованный пародонтит I степени, хроническое течение, а 36 - генерализованный пародонтит I степени в стадии обострения. Группу сравнения составили 30 беременных, рандомизированных по возрасту, которые имели физиологическое течение беременности без стоматологической патологии. Контрольную группу составили 35 здоровых небеременных женщин, рандомизированных по возрасту, которые не имели стоматологической патологии.

В результате проведенных исследований установлено, что у беременных при наличии генерализованного пародонтита происходит существенное достоверное повышение содержания в слюне провоспалительных цитокинов (ФНО-6, ИЛ-6 и ИЛ-1в) при снижении уровня противовоспалительного ИЛ-4, дисбаланс которых подтверждается отрицательной корреляцией между уровнем ФНО-6, ИЛ-6, ИЛ-1в и ИЛ-4: $r = -0,56$; $r = -0,61$; $r = -0,73$ соответственно. Данный факт свидетельствует о запуске основных иммунных механизмов системной воспалительной реакции, которые при физиологическом течении беременности обеспечивают иммунную толерантность и нормальное развитие плода. Дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов у беременных с генерализованным пародонтитом связан со степенью тяжести сопутствующего генерализованного пародонтита и более выражен при стадии обострения. Предложенное комплексное лечение генерализованного пародонтита способствует нормализации цитокинового статуса, уменьшению локальных воспалительных проявлений и снижению риска осложнений течения беременности.

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, цитокины, беременные, ротовая полость.

ROLE OF CYTOKINES IN GENERALIZED PARODONTITIS DURING PREGNANCY

T.A. Timokhina, O.V. Linovitska, V.A. Timokhina

Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

The aim – to study the changes of pro- and anti-inflammatory cytokines in the saliva of pregnant women with generalized periodontitis in the dynamics of treatment.

To address this goal there were examined 78 pregnant women with generalized periodontitis aged from 18 to 35 years (average age $27,6 \pm 1,4$ years), 42 women had generalized periodontitis chronic course, and 36 generalized periodontitis heightened course. Comparison group consisted of 30 pregnant women randomized by age, who had a physiological pregnancy without dental pathology. The control group consisted of 35 healthy non-pregnant women randomized by age who did not have dental diseases.

As a result of studies there was found that pregnant women in the presence of significant generalized periodontitis have significant increase in saliva content of proinflammatory cytokines (TNF-6, IL-6 and IL-1v) at lower levels of anti-inflammatory IL-4, which confirmed by negative correlation between the level of TNF-6, IL-6, IL-1v and IL-4 $r = -0,56$; $r = -0,61$; $r = -0,73$, accordingly. This fact is evidenced by the launch of the main immune mechanisms of systemic inflammatory reactions at physiological pregnancy immune tolerance and ensure normal fetal development. The imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines in pregnant women with generalized periodontitis is associated with the severity of concomitant generalized periodontitis and more pronounced in exacerbations of course. The complex treatment of generalized periodontitis helps to normalize cytokine status, reduce of local inflammation symptoms and reduce the risk of complications during pregnancy.

Key words: generalized periodontitis, cytokines, pregnant women, mouth.