

doi: 10.17116/stomat201695612-16

## Моделирование сдвигов и корреляционных связей гематологических и иммунологических показателей у больных хроническим генерализованным пародонтитом

Д.м.н., проф. Н.М. АГАРКОВ, д.м.н., проф. С.Н. ГОНТАРЕВ, И.С. ГОНТАРЕВА,  
д.м.н., проф. В.Д. ЛУЦЕНКО, д.м.н., проф. А.П. ЯКОВЛЕВ

Юго-Западный государственный университет, Курск, Россия; Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия

Моделирование сдвигов и корреляционных связей гематологических и иммунологических показателей Т-клеточного звена у 106 больных хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) и 65 лиц группы контроля позволило определить ведущие диагностические параметры с количественной оценкой и обнаружить повышение сопряженности внутрисистемных связей со стороны периферической крови и клеточного иммунитета. Математическая оценка изменений системного иммунитета свидетельствует о наиболее существенном сдвиге абсолютного числа Т-хелперов и Т-лимфоцитов в периферической крови больных ХГП по сравнению с контрольной группой. Менее существенные сдвиги наблюдались для относительного числа Т-хелперов, Т-супрессоров, активности нейтрофилов. Обнаруженные изменения могут играть важную роль как для диагностики, так и терапии ХГП.

*Ключевые слова:* моделирование, корреляционные связи, диагностические параметры, иммунитет, хронический генерализованный пародонтит.

## Modeling shifts and correlation of hematological and immunological parameters in chronic generalized periodontitis

N.M. AGARKOV, S.N. GONTAREV, I.S. GONTAREVA, V.D. LUTZENKO, A.P. YAKOVLEV

South West State University, Kursk, Russia; Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

Simulation of shifts and correlations of hematological and immunological parameters of the T-cell immunity in 106 patients with chronic periodontal disease and 65 individuals of the control group allowed us to identify leading diagnostic parameters with the quantitative evaluation and enhanced contingency of intersystem communications in peripheral blood and cellular immunity. Mathematical modelling of systemic immunity revealed the most significant shift in absolute number of T-helpers and T-lymphocytes in peripheral blood. Less significant shifts were seen in relative numbers of T-helpers and T-suppressors as well as neutrophilic activity. The revealed changes may play an important role in both diagnosis and therapy of periodontal disease.

*Keywords:* simulation, correlation, diagnostic parameters, immune system, chronic periodontal disease.

Хронический генерализованный пародонтит (ХГП) у людей трудоспособного возраста представляет собой не только общемедицинскую, но социальную проблему [1, 5]. Заболевание занимает ключевую позицию среди видов стоматологической патологии, характеризуется значительной распространенностью и увеличением частоты в последние годы. Повышение заболеваемости ХГП отрицательно влияет на качество жизни и вызывает существенные сдвиги в регуляторных системах организма больных, в том числе в иммунной системе и периферической крови. Сегодня эти сдвиги недостаточно изучены.

Мы поставили перед собой цель — выполнить анализ и моделирование сдвигов и корреляционных связей гематологических и иммунологических показателей у больных ХГП.

## Материал и методы

В исследование включены 106 больных ХГП и 65 практически здоровых лиц, служивших контролем. Средний возраст пациентов основной группы варьировал от 25 до 48 лет, контрольной — от 22 до 46 лет. Удельный вес мужчин и женщин в основной группе составил соответственно 63 и 37%, в контроле — 59 и 41%. Пациентам основной и контрольной групп выполнялось клиническое и иммунологическое обследование.

Клиническое обследование предусматривало изучение локальных объективных симптомов и периферической крови. Последняя анализировалась на автоматическом гематологическом анализаторе Quiktus (Швеция). Параметры клеточного иммунитета в периферической

крови определялись с помощью моноклональных антител и иммунофлюоресцентного метода. Активность нейтрофилов крови изучалась в реакции восстановления нитросинего тетразолия спонтанного (НСТ<sub>сп.</sub>) и НСТ стимулированного (НСТ<sub>ст.</sub>). Определение параметров сдвига, позволяющее в нормированных величинах оценить изменение исследуемых диагностических показателей, выполнялось для показателей, имеющих разную размерность. Абсолютное количество лимфоцитов (АКЛ) рассчитывалось по формуле: АКЛ=(ОКЛ·лимф)/100, где ОКЛ — общее количество лейкоцитов; лимф. — процентное содержание лимфоцитов. Корреляционные модели строились на основе результатов корреляционного анализа, проведенного с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0.

## Результаты и обсуждение

Развитие ХГП сопровождается достоверными изменениями параметров периферической крови (табл. 1). Однако наиболее значимыми были увеличение СОЭ и содержания относительного числа лимфоцитов. У больных ХГП достоверно повышается АКЛ. Одновременно при поступлении у них наблюдалось существенное увеличение палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов. Выраженных изменений содержания моноцитов, базофилов и эозинофилов не выявлено. Достоверных различий в сравнении с контрольной группой уровней гемоглобина и эритроцитов не зарегистрировано ( $p>0,05$ ).

Патологические изменения в соотношении форменных элементов крови у больных ХГП количественно характеризуют величины сдвига (табл. 2). Величины сдвига показывают, на сколько процентов увеличились или уменьшились показатели крови у больных ХГП по сравнению с контролем; при этом контрольные значения принимают за 100%, что позволяет нормировать показатели с разной размерностью и обеспечивает сопоставимость изменившихся показателей в одной единице измерения — в процентах. Из параметров общего анализа крови в основной группе по увеличению количества в сравнении с контролем лидируют палочкоядерные нейтрофилы. Такую же направленность, но с меньшим относительным показателем имеет сдвиг СОЭ.

На 3-й ранговой позиции находится изменение АКЛ в периферической крови при развитии воспалительного процесса в тканях пародонта. Параметры сдвига других показателей крови у пациентов основной группы существенно ниже, чем указанные ранее. Особенно незначительную величину сдвига имеют гемоглобин, эритроциты и моноциты, несмотря на их снижение, т.е. они являются стабильными. Следовательно, математическая оценка показателей периферической крови демонстрирует высокую диагностическую значимость палочкоядерных нейтрофилов, СОЭ и АКЛ.

Более выраженные изменения при ХГП температуры тела и СОЭ наблюдались в случае стафилококковой инфекции ( $37,68\pm 0,38$  °C и  $32,50\pm 2,33$  мм/ч). При гнойно-воспалительном процессе, вызванном стрептококком, средняя температура тела и СОЭ составили соответственно  $37,26\pm 0,23$  °C и  $31,73\pm 12,99$  мм/ч [6].

При изучении количества лейкоцитов в крови более выраженные изменения наблюдались при ХГП, вызванном стафилококками ( $8,32\pm 1,72\cdot 10^9$ /л). При стрептокок-

**Таблица 1. Показатели периферической крови у больных ХГП и в контрольной группе ( $M\pm m$ )**

Показатель	Пациенты с ХГП	Контроль
Лейкоциты, $\cdot 10^9$ /л	$8,9\pm 0,7^*$	$6,6\pm 0,8^*$
Лимфоциты, $\cdot 10^9$ /л	$3,6\pm 0,3^*$	$1,7\pm 0,4^*$
Лимфоциты, %	$52,7\pm 1,8^*$	$29,1\pm 1,2^*$
Сегментоядерные нейтрофилы, %	$63,4\pm 2,1^*$	$45,8\pm 1,1^*$
Палочкоядерные нейтрофилы, %	$6,1\pm 0,2^*$	$1,4\pm 0,2^*$
Моноциты, %	$3,8\pm 0,2$	$4,1\pm 0,2$
Базофилы, %	$0,8\pm 0,1$	$0,7\pm 0,08$
Эозинофилы, %	$2,5\pm 0,2$	$2,3\pm 0,3$
Гемоглобин, г/л	$117,5\pm 2,2$	$122,4\pm 1,9$
Эритроциты, $\cdot 10^{12}$ /л	$4,1\pm 0,4$	$4,4\pm 0,3$
СОЭ, мм/ч	$27,6\pm 1,3^*$	$8,4\pm 0,6^*$

Примечание. \* — достоверные различия с контролем.

**Таблица 2. Величина сдвига гематологических параметров у пациентов с ХГП по сравнению с контрольной группой**

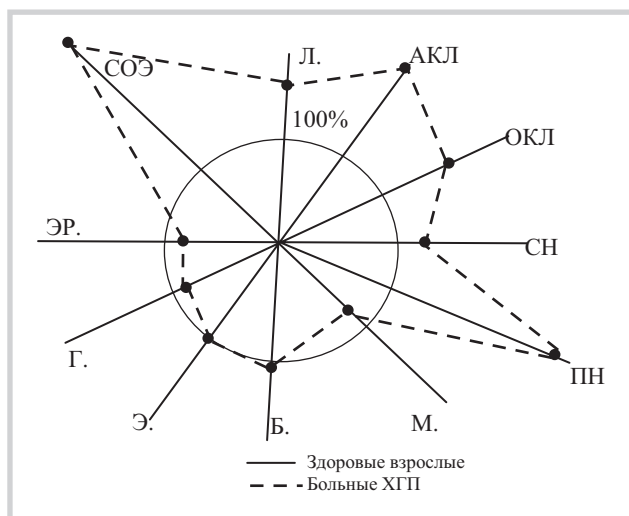
Показатель	Показатель сдвига, %	Ранговое место
Лейкоциты, $\cdot 10^9$ /л	+34,8	6-е
Лимфоциты, $\cdot 10^9$ /л	+211,8	3-е
Лимфоциты, %	+181,2	4-е
Сегментоядерные нейтрофилы, %	+38,4	5-е
Палочкоядерные нейтрофилы, %	+435,8	1-е
Моноциты, %	+7,3	9-е
Базофилы, %	+14,3	7-е
Эозинофилы, %	+8,7	8-е
Гемоглобин, г/л	+4,0	11-е
Эритроциты, $\cdot 10^{12}$ /л	+6,8	10-е
СОЭ, мм/ч	+328,6	2-е
Сумма	+1235,5	—

ковой инфекции количество лейкоцитов в крови составило  $7,83\pm 2,38\cdot 10^9$ /л.

Количество палочкоядерных нейтрофилов при стрептококковой инфекции составило  $1,6\pm 0,6\%$ , в то время как при гнойно-воспалительном процессе, вызванном стафилококком, —  $1,5\pm 0,5\%$  [6]. У отдельных больных общий анализ крови в целом остается нормальным, за исключением того, что СОЭ повышается до 48 мм/ч [7].

Построение модели патологических отклонений в периферической крови, связанных с развитием ХГП, выявляет выраженность изменений АКЛ, палочкоядерных нейтрофилов и СОЭ (рис. 1). Однако значительная часть форменных элементов крови у больных ХГП не претерпела существенных изменений. Это относится к содержанию моноцитов, базофилов, эритроцитов, эозинофилов, уровню гемоглобина. Изменения других показателей периферической крови сопровождались увеличением в сравнении с таковой у практически здоровых взрослых.

В контрольной группе сопряженность гематологических параметров друг с другом значительно ниже, чем у больных ХГП (рис. 2). Между показателями периферической крови здоровых лиц выявлены 4 репрезентативные



**Рис. 1. Модель изменений параметров клеточного состава периферической крови у пациентов с ХГП по отношению к контрольной группе; %.**

Здесь и на рис. 2: Л — лейкоциты; ОКЛ — относительное количество лимфоцитов; СН — сегментоядерные нейтрофилы; ПН — палочкоядерные нейтрофилы; М — моноциты; Б — базофилы; Э — эозинофилы; Г — гемоглобин; Эр — эритроциты.

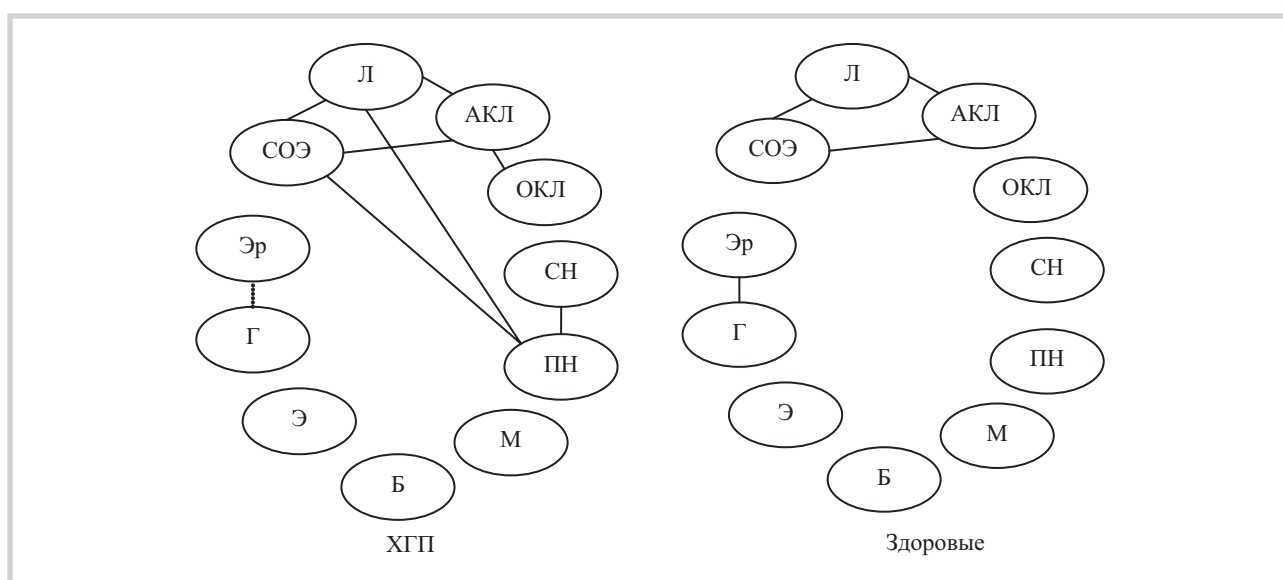
прямые связи: между содержанием лейкоцитов, АКЛ и СОЭ. Прямая корреляционная связь характерна для АКЛ и СОЭ. Такое же направление связи свойственно уровню гемоглобина и эритроцитов. При развитии ХГП количество достоверных связей возрастает до 8. Наибольшее количество корреляций свойственно СОЭ, абсолютному количеству лимфоцитов, лейкоцитов и палочкоядерных нейтрофилов. Так, палочкоядерные нейтрофилы имеют прямую связь с числом лейкоцитов, СОЭ и процентным содержанием сегментоядерных нейтрофилов. СОЭ в свою очередь имеет достоверную сопряженность с палочкоядерными нейтрофилами, лейкоцитами и АКЛ. Последние имеют также 3 прямые достоверные корреляции. Криво-

линейная зависимость, т.е. когда изменение одного показателя сопровождается неравномерным изменением другого, в основной группе установлена между уровнем эритроцитов и гемоглобина.

Диагностическое исследование параметров системного иммунитета у пациентов с ХГП позволило обнаружить гиперактивацию Т-лимфоцитов и недостаточность Т-хелперов, Т-супрессоров, активности нейтрофилов в тестах  $HST_{ст.}$  и  $HST_{ст.}$  (табл. 3). Независимо от этого все изменения в иммунной системе организма больных носили репрезентативный характер, за исключением отношения параметров  $HST_{ст.}$  к  $HST_{ст.}$  ( $p > 0,05$ ). Воспалительный процесс в тканях пародонта вызвал достоверное повышение как абсолютного, так и относительного содержания Т-лимфоцитов. Изменение Т-хелперов и Т-супрессоров было однонаправленным и сопровождалось угнетением продукции данных кластеров в абсолютном и относительном выражении. Средний результат тестов  $HST_{ст.}$  и  $HST_{ст.}$  у больных ХГП статистически существенно уменьшился.

В ранее выполненном исследовании показателей клеточного иммунитета у больных ХГП установлено существенное снижение содержания Т-лимфоцитов ( $p < 0,001$ ) в периферической крови, возникающее из-за снижения как количества Т-лимфоцитов-хелперов ( $CD4^+$ -клетки), так и цитотоксических лимфоцитов ( $CD8^+$ -клетки). При этом содержание хелперных Т-лимфоцитов снижено в 1,8 раза ( $p < 0,001$ ), а относительное количество цитотоксических Т-лимфоцитов — в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с таковым в контроле [4].

Результаты других исследований, посвященных ряду острых и хронических инфекционных процессов в полости рта, а также многим другим инфекционно-обусловленным воспалительным процессам, свидетельствуют о том, что при этих формах патологии снижение содержания Т-лимфоцитов происходит преимущественно за счет лимфоцитов хелперной субпопуляции ( $CD4^+$ -клетки), и только при атопических заболеваниях преобладает снижение содержания цитотоксических Т-лимфоцитов [2, 3, 8]. При пародонтите же Т-клеточный дефицит развивает-



**Рис. 2. Модель корреляционных связей показателей периферической крови у больных ХГП и здоровых лиц. прямая достоверная связь; криволинейная достоверная связь.**

**Таблица 3. Иммунологические показатели на системном уровне при ХГП и в контроле ( $M \pm m$ )**

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
CD3 <sup>+</sup> , ·10 <sup>9</sup> /л	1,7±0,2*	0,8±0,1*
CD3 <sup>+</sup> , %	58,3±0,6*	47,6±0,7*
CD4 <sup>+</sup> , ·10 <sup>9</sup> /л	0,3±0,05*	0,8±0,06*
CD4 <sup>+</sup> , %	27,8±0,5*	44,2±0,7*
CD8 <sup>+</sup> , ·10 <sup>9</sup> /л	0,3±0,02*	0,5±0,03*
CD8 <sup>+</sup> , %	18,1±1,0*	29,7±0,9*
НСТ <sub>сп.</sub> , у.е.	89,7±0,6*	99,4±0,7*
НСТ <sub>ст.</sub> , у.е.	118,5±3,2*	176,8±2,9*
НСТ <sub>ст.</sub> /НСТ <sub>сп.</sub>	1,3±0,2	1,8±0,3

Примечание. \* — различия достоверны.

**Таблица 4. Величина сдвига параметров системного иммунитета у пациентов с ХГП по сравнению с контрольной группой; %**

Показатель	Основная группа	Ранговое место
CD3 <sup>+</sup> , ·10 <sup>9</sup> /л	+212,5	2-е
CD3 <sup>+</sup> , %	+122,5	4-е
CD4 <sup>+</sup> , ·10 <sup>9</sup> /л	-266,7	1-е
CD4 <sup>+</sup> , %	-62,9	8-е
CD8 <sup>+</sup> , ·10 <sup>9</sup> /л	-166,7	3-е
CD8 <sup>+</sup> , %	-67,8	6-е
НСТ <sub>сп.</sub> , у.е.	-9,8	9-е
НСТ <sub>ст.</sub> , у.е.	-67,0	7-е
НСТ <sub>ст.</sub> /НСТ <sub>сп.</sub>	-72,2	5-е
Сумма	-378,1	—

ся за счет как Т-лимфоцитов-хелперов, так и цитотоксических Т-лимфоцитов [4].

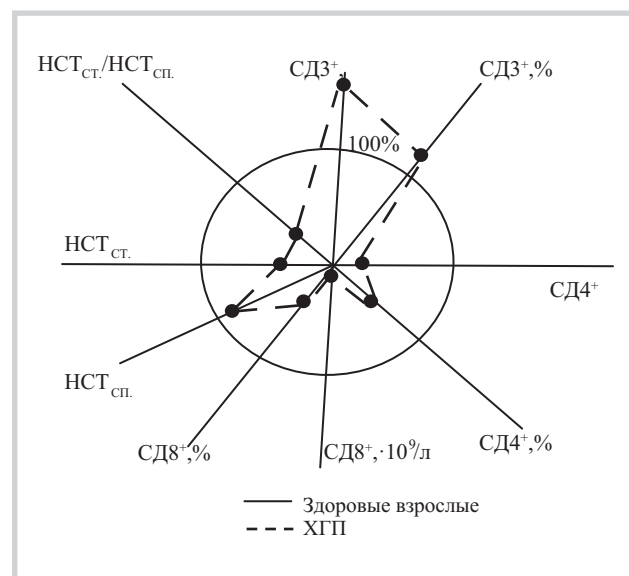
При изучении показателей местного иммунитета по результатам исследования зубодесневой жидкости установлено повышение уровня провоспалительных цитокинов интерлейкина (ИЛ)-9, фактора некроза опухоли  $\alpha$  и снижение содержания противовоспалительного цитокина ИЛ-4 [7].

Математическая оценка изменений системного иммунитета по показателям сдвига свидетельствует о наиболее существенном сдвиге абсолютного количества Т-хелперов и Т-лимфоцитов в периферической крови больных ХГП по сравнению с контрольной группой, параметры которой приняты за 100% (табл. 4). Из рассматриваемых параметров системного иммунитета существенный сдвиг по отношению к показателям у здоровых взрослых произошел в содержании абсолютного количества Т-супрессоров и относительного уровня Т-лимфоцитов. Величины сдвигов относительного количества Т-супрессоров, Т-хелперов, показателей теста НСТ<sub>ст.</sub> и отношения НСТ<sub>ст.</sub>/НСТ<sub>сп.</sub> оказались практически равными и одинаковыми по знаку. Наименьший показатель сдвига у пациентов с ХГП отмечен для теста НСТ<sub>сп.</sub>.

Общая сумма сдвигов показателей системного иммунитета имела отрицательный знак и составила -378,1.

При осуществлении моделирования выявленных изменений параметров иммунной системы на уровне организма больных ХГП в большинстве случаев наблюдается однонаправленность сдвигов (рис. 3). Максимально отклоняется от параметров здоровых лиц абсолютное содержание Т-хелперов, характеризующееся выраженной супрессией данного кластера дифференцировки иммунных клеток. Значительное отклонение присуще также другой субпопуляции Т-лимфоцитов — абсолютному количеству Т-супрессоров. Вместе с тем противоположная высокая величина отклонений свойственна абсолютному числу количества Т-лимфоцитов. Менее существенные сдвиги характерны для относительного количества Т-хелперов, Т-супрессоров, активности нейтрофилов в тесте НСТ<sub>ст.</sub>. Промежуточное положение занимает изменение относительного содержания в периферической крови Т-лимфоцитов. Практически неизменной осталась активность нейтрофилов в тесте НСТ<sub>сп.</sub>. Отмеченные изменения следует учитывать при диагностике данной нозологической формы ХГП.

Соотношение иммунных клеток периферической крови у представителей основной и контрольной групп, представленное в виде графической модели, различается как по количеству, так и направлению связей (рис. 4). У больных ХГП наивысшее количество достоверных корреляционных связей свойственно абсолютному содержанию Т-хелперов, которые имеют с другими субпопуляциями иммунных клеток в целом 5 связей. 3 обратные репрезентативные связи, характеризующиеся тем, что по мере увеличения одного показателя происходит уменьшение другого, абсолютное количество Т-хелперов имеет с абсолютным, относительным содержанием Т-лимфоцитов и с



**Рис. 3. Модель изменений параметров системного иммунитета у больных ХГП по сравнению с контрольной группой; %.**

CD3<sup>+</sup>, ·10<sup>9</sup>/л — абсолютное количество Т-лимфоцитов крови; CD3<sup>+</sup>, % — относительное количество Т-лимфоцитов, CD4<sup>+</sup>, ·10<sup>9</sup>/л — абсолютное количество Т-хелперов; CD4<sup>+</sup>, % — относительное содержание в крови Т-хелперов; CD8<sup>+</sup>, ·10<sup>9</sup>/л — абсолютное содержание Т-супрессоров; CD8<sup>+</sup>, % — относительное число Т-супрессоров.

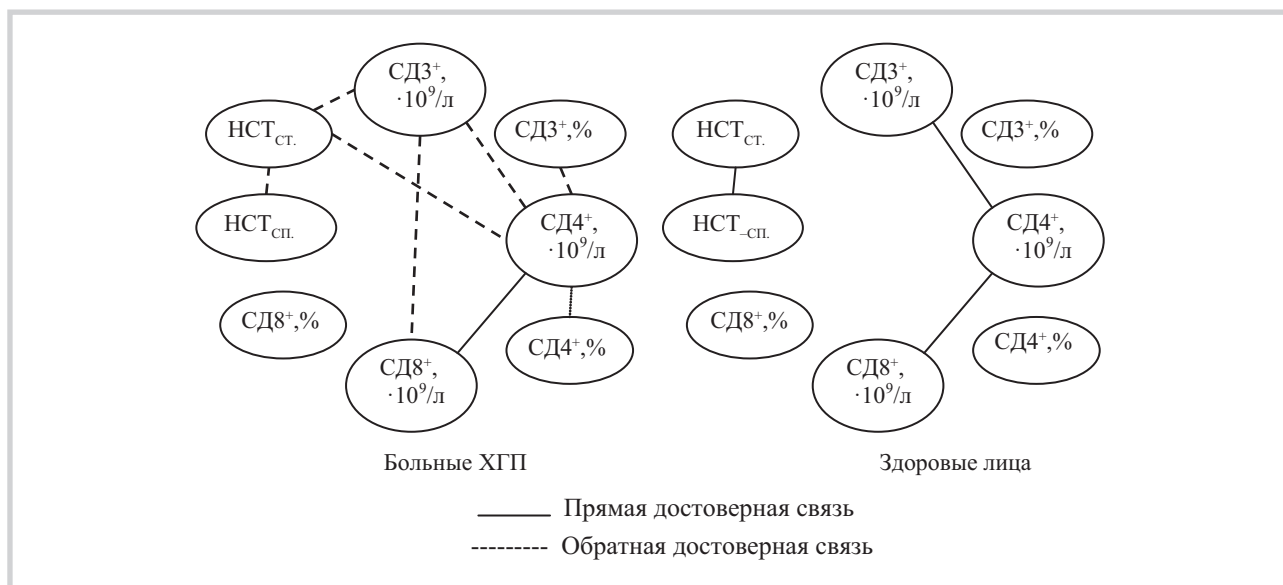


Рис. 4. Модель корреляционных связей параметров системного иммунитета у больных ХГП и здоровых лиц.

—прямая достоверная связь; ——— криволинейная достоверная связь.

тестом  $NCT_{ст.}$ . Прямая и криволинейная зависимости существуют соответственно между абсолютным количеством Т-хелперов и абсолютным количеством Т-супрессоров. В корреляционной модели отчетливо выделяется абсолютное содержание на системном уровне Т-лимфоцитов, характеризующихся наличием 3 обратных зависимостей: с абсолютным количеством Т-хелперов и Т-супрессоров, с тестом  $NCT_{ст.}$ . Последний находится в обратной взаимосвязи с тестом  $NCT_{сп.}$ . В группе сравнения сопряженность показателей иммунной системы значительно ниже. 3 имеющиеся корреляционные связи яв-

ляются прямыми, причем 2 из них приходится на кластер дифференцировки Т-хелперов в абсолютном выражении.

Проведенное моделирование сдвигов и корреляционных связей гематологических и иммунологических показателей Т-клеточного звена у больных ХГП позволило выделить ведущие диагностические параметры с количественной оценкой и повышение сопряженности внутрисистемных связей со стороны периферической крови и клеточного иммунитета. Это подтверждает важную роль произошедших изменений и может быть использовано как в диагностике, так и в терапии ХГП.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Агарков Н.М., Шамборский В.Н., Сухотерин В.Г., Кириченко Ю.Н., Лютенко И.В. Рациональные модели диагностики хронического остеомиелита челюсти по параметрам акупунктурных точек. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2014;13:1:217-221.
2. Агарков Н.М., Гонтарев С.Н., Глаголева Я.В., Луценко В.Д. Математическое моделирование диагностики остеомиелита челюстей и периодонтита у детей. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2014;13:3:720-724.
3. Булгакова А.И., Хисматуллина Ф.Р., Ахкамова Т.М., Валеев И.В. Характеристика течения хронического генерализованного пародонтита. *Фундаментальные исследования*. 2006;12:92-93.
4. Воложин А.И., Порядин Г.В., Казимирский А.Н. Иммунологические нарушения в патогенезе хронического генерализованного пародонтита. *Стоматология*. 2005;84:3:4-7.
5. Гильмияров Э.М., Бережной В.П., Гильмиярова И.Е., Тлусенко В.П. Клинико-метаболическая база данных по хроническому генерализованному пародонтиту. *Стоматология*. 2008;87:5:23-30.
6. Казарина Л.Н., Окулова Ю.В. Динамика биохимических показателей у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом под влиянием КВЧ терапии. *Стоматология*. 2007;86:4:22-24.
7. Лепилин А.В., Прилепская М.В., Райгородский Ю.М., Елисеев Ю.Ю. Клинико-иммунологическая эффективность применения вакуум-лазерной терапии при заболеваниях пародонта. *Стоматология*. 2007;86:3:28-30.
8. Нацвлишвили Т.Т., Цимбалистов А.В., Шторина Г.Б. Клинико-рентгенологические параллели генерализованных форм агрессивного и хронического пародонтита. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2011;3:4:97-100.