



УДК 612.017:616.31/34

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

А.В. ЦИМБАЛИСТОВ¹
Н.С. РОБАКИДЗЕ¹
С.Ю. ТЫТЮК¹
А.В. СЕЛЮТИН²
О.Б. ЩУКИНА¹
С.А. СЕЛЬКОВ²

¹⁾ Санкт-Петербургская
медицинская академия
последипломного
образования

²⁾ Научно-исследовательский
институт акушерства
и гинекологии им. Д.О. Отта
СЗО РАМН,
г. Санкт-Петербург

e-mail: sergei_tytyuk@mail.ru

В работе проведено клиническое обследование полости рта пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника, у которых отмечена высокая частота встречаемости отдельных видов стоматологической патологии. Прежде всего, это хронический рецидивирующий афтозный стоматит, катаральный стоматит, воспалительные поражения пародонта. Хронический рецидивирующий афтозный стоматит широко представлен у больных с тяжелым характером течения основного заболевания, со стриктурирующей формой поражения кишечника и у проходивших иммуносупрессивную терапию с использованием препаратов азатиоприна.

Изучено состояние местного иммунитета полости рта. Выявлена высокая распространенность вирусной инфекции и дисбаланс в содержании про- и противовоспалительных цитокинов в ротовой жидкости у пациентов этой категории. Установлено, что показатели местного иммунитета в значительной мере определяются стоматологическим статусом и не зависят от течения воспалительного заболевания кишечника. Не выявлено прямой зависимости между наличием вирусной инфекции и стоматологическими поражениями.

Ключевые слова: язвенный колит, болезнь Крона, иммунные нарушения, факторы местного иммунитета, ротовая жидкость, цитокины, вирусная инфекция, афтозный стоматит, катаральный стоматит.

Введение. На сегодняшний день отмечается рост численности воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), опасных не только своими осложнениями, зачастую несущими угрозу жизни больного, но и чреватых многочисленными внекишечными поражениями различных органов, в том числе челюстно-лицевой области [1]. Этиология и патогенез ВЗК, к которым относятся язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), до настоящего времени не установлены. Постоянно обновляется ряд теорий происхождения и развития ЯК и БК по мере нарастания интенсивности исследований, по результатам которых на сегодняшний день можно сделать выводы о нарушениях в иммунной системе организма в целом и кишечника в частности [4, 6, 9]. Это наводит на мысль о наличии изменений местного иммунитета по крайней мере тех органов, которые вовлечены в патологический процесс в виде внекишечных проявлений на фоне ВЗК [3, 7].

Достаточно проблематичной выглядит возможность получения ответов на вопросы об этиологии таких поражений челюстно-лицевой области, как хронический рецидивирующий афтозный стоматит (ХРАС), красный плоский лишай (КПЛ) и некоторых др. [5]. Многие из вышеперечисленных заболеваний зачастую сопровождают ВЗК. Исследователи в этом случае расценивают их как внекишечные проявления основной патологии. Принимая во внимание данное обстоятельство, можно констатировать тот факт, что стоматологические изменения происходят на фоне нарушений иммунной системы организма различного характера и степени выраженности, метаболических нарушений вследствие поражения кишечника, что и обеспечивает разнообразие симптоматики в челюстно-лицевой области, учитывая, несомненно, тесную взаимосвязь и взаимозависимость проксимального и дистального отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [7, 8]. Существующее положение определило цель настоящего исследования.

Цель исследования. Изучение особенностей стоматологического статуса у больных с ВЗК на фоне нарушений местного иммунитета.

Материалы и методы исследования. Проведено клиническое обследование 23 пациентов с верифицированным ВЗК в возрасте от 16 до 69 лет (10 больных с ЯК и 13 больных с БК). Повышенное внимание уделялось осмотру слизистой оболочки щек, преддверия, губ, кончика языка, а также его дорзальной и боковых поверхностей, твердого и мягкого неба, дна полости рта.

Молекулярно-биологическим методом (ПЦР) выявляли наличие вирусной инфекции в полости рта (вируса герпеса (ВГ) 1 и 2 типа, вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) и цитомегаловируса (ЦМВ)).

Методом проточной цитофлуориметрии с помощью флуоресцентных микрочастиц определяли концентрацию провоспалительных (IL6 и IL8) и противовоспалительного (IL10) цитокинов в ротовой жидкости у всех больных ВЗК. Для анализа использованы флуоресцентные микрочастицы, способные связывать специфические белки. При этом микрочастицы, связывающие конкретный белок, идентифицируются по параметрам флуоресценции в красном и инфракрасном диапазонах. После связывания белков на поверхности микрочастиц к суспензии добавляется смесь специфичных к исследуемым анализам антител, конъюгированных с флуоресцентным веществом – фикоэритрином. Затем суспензия частиц анализируется на проточном цитометре. Исследование проводят с помощью реактивов «Human IL-6 Flex Set», «Human IL-8 Flex Set», «Human IL-10 Flex Set» (микрочастицы и антитела) и набора буферных растворов «Human Soluble Protein Master Buffer Kit» производства фирмы «BD Bioscience». По параметрам прямого и бокового светорассеяния определяют область, содержащую микрочастицы. По параметрам флуоресценции в красной и инфракрасной областях определяют специфичные к каждому из исследуемых анализов микрочастицы. Концентрация исследуемых анализов характеризуется интенсивностью флуоресценции фикоэритрина. Сравнение полученных данных произведено с привлечением результатов исследования ротовой жидкости 10 стоматологических больных без ВЗК.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что в группе пораженных ЯК 20% имеют тяжелый характер течения болезни и 80% – патологию средней тяжести, а в группе с БК у 15% больных отмечена тяжелая форма патологии, у 54% – средняя и у 31% – легкая форма. Пациенты с ЯК в 80% случаев страдают хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом (ХРАС), у 60% пораженных наблюдался хронический катаральный стоматит (КС). У всех обследованных с ЯК выявлены заболевания пародонта в виде гингивита и пародонтита легкой степени (в 20% и 80% случаев от общего количества больных соответственно).

В группе с БК наблюдалась следующая картина: 77% обследованных страдали ХРАС и 69% – КС. Поражения пародонта, также как и у больных с ЯК, отмечены в виде гингивита и пародонтита легкой степени (в 69% и 23% случаев от общего количества пациентов соответственно). В 8% наблюдений в группе с БК патологии пародонта не выявлено.

В группе с ЯК обнаружена высокая распространенность вирусной инфекции (80% случаев). У 60% больных в результате обследования с помощью молекулярно-биологического метода получен ВЭБ, сочетанно с которым в 20% наблюдений выявлен ВГ. У 20% пациентов удалось выявить ЦМВ. В группе с БК в 47% случаев выявления вирусной инфекции обнаружен ВЭБ.

По данным метода проточной цитофлуориметрии, показатели содержания противовоспалительного цитокина IL-10 в ротовой жидкости пациентов обеих групп в целом не отличаются друг от друга и практически соответствуют нормальным значениям. В группе с ЯК средняя концентрация этого цитокина составляет 4,8 пкг/мл, в группе с БК – 5,3 пкг/мл. Показатели содержания провоспалительного цитокина IL-6 в этих группах также имеют похожие между собой и сопоставимые с нормой значения (в группе с ЯК ср. конц. IL-6: 4,1пкг/мл; в группе с БК – 4,62 пкг/мл). Наиболее существенная разница по сравнению с нормой и между



группами отмечена в содержании провоспалительного цитокина IL-8 (в группе с ЯК ср. конц. IL-8 составляет 4578,2 пкг/мл, в группе с БК – 3266,9 пкг/мл).

Таблица

**Содержание провоспалительных (IL6 и IL8)
и противовоспалительного IL10 в ротовой жидкости**

Показатели	Форма ВЗК		Норма
	ЯК	БК	
IL 6 (пкг/мл)	4,1±1,4	4,6±1,6	4,7±1,6
IL 8 (пкг/мл)	4578,2±434,9	3266,9±310,4	2017,0±191,6
IL 10 (пкг/мл)	4,8±2,0	5,3±2,2	7,7±3,2

Примечание: IL – интерлейкин; ЯК – язвенный колит; БК – болезнь Крона

Поражения слизистой оболочки полости рта (СОПР) ХРАС встречались у 75% больных с легкой степенью течения ВЗК, у 73% больных со средней степенью и у всех (100%) пациентов с тяжелым характером течения ВЗК.

Анализируя полученные данные, необходимо отметить, что также в 100% случаев поражения СОПР ХРАС отмечены у обследованных со стриктурирующей формой поражения кишечника. Такой же высокий показатель (100%) поражения СОПР ХРАС отмечен и у принимавших на момент проведения исследования или до него препараты, оказывающие иммуносупрессивное действие (азатиоприн). Среди 23 пациентов с заболеванием кишечника у 4 диагностировано тяжелое течение ВЗК, у 15 – среднее и еще у 4 больных – легкое. Обследуемые с тяжелым и легким течением кишечной патологии в половине случаев являлись носителями вирусной инфекции в полости рта, а у пораженных со средней степенью тяжести вирусная инфекция выявлялась уже в 73% случаев.

Прямой зависимости между продолжительностью основного заболевания, проводимой по поводу него терапией и частотой выявления вирусной инфекции в полости рта в данном исследовании не установлено. В общей выборке больных с ВЗК 65% являются носителями вирусной инфекции ротовой полости. У 78% пациентов диагностирован ХРАС, однако только в 55% случаев от всех пораженных афтозным стоматитом клинические проявления ХРАС совпадают с вирусоносительством. В группе с ЯК это совпадение составляет 75%, а в группе с БК – 40%.

По данным клинического обследования, 65% больных с ВЗК имеют проявления в виде КС, из их числа только 60% являются вирусносителями. В группе с ЯК количество вирусносителей с КС составляет 67% случаев от пациентов с КС, в группе с БК – 55%.

Поражения пародонта в виде гингивита и пародонтита легкой степени отмечены в 96% случаев обследованных с ВЗК, из которых у 68% выявлена вирусная инфекция. В группе с ЯК вирусносители с поражениями пародонта составляют 80%, в группе с БК их доля – 58%.

Таким образом, отдельные виды стоматологической патологии на фоне ВЗК характеризуются более высокой частотой встречаемости в сравнении со средними показателями по популяции. К ним относятся хронический рецидивирующий афтозный стоматит, катаральный стоматит и воспалительные заболевания пародонта.

Стоматологические проявления возникают в условиях нарушений на уровне макроорганизма, связанных с наличием фоновой патологии кишечника и ее осложнений, а также дисбаланса факторов местного иммунитета полости рта. В пользу последнего обстоятельства свидетельствует высокая частота выявления оппортунистической вирусной инфекции у больных с ВЗК, что в сочетании с поражениями СОПР может наводить, в свою очередь, на мысль о роли вирусного фактора в этиологии стоматологических заболеваний или, что более вероятно, развитие последних происходит на фоне системных и органических нарушений иммунитета, поскольку даже при отрицательных результатах исследований на наличие вирусов, у пациентов с ВЗК имеются оральные поражения (45% случаев с ХРАС, 40% – с КС). Послед-

нее предположение косвенно объясняет тот факт, что у 9% больных ВЗК с вирусной инфекцией не выявлено патологии СОПР. И, наконец, из всех пациентов, имеющих тяжелый характер течения ВЗК и при этом в 100% случаев пораженных ХРАС, лишь половина является вирусоносителями. Это может свидетельствовать о достаточно сложных механизмах развития таких заболеваний, как ХРАС, КС и некоторых др., а так же об их полиэтиологичной природе.

Обнаружение ВЭБ в слизистой полости рта вирус-инфицированных с учетом достаточно высокой частоты его обнаружения в популяции заставляет обратить пристальное внимание на ВЭБ как одного из факторов риска развития БК.

О нарушении местных факторов иммунитета свидетельствуют также данные исследования по содержанию ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 в ротовой жидкости пациентов с ВЗК. Наблюдается очевидный дисбаланс в выработке провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8 (более чем в 2 раза превышение содержания ИЛ-8 в группе с ЯК и более чем в 1,5 – в группе с БК при остающихся практически в пределах нормы показателей концентрации ИЛ-6 в обеих группах), а также сохраняющаяся на уровне нормальных значений концентрация ИЛ-10 при высокой частоте выявления вирусной инфекции и местных воспалительных процессов в полости рта на фоне тяжелой соматической патологии. Это может свидетельствовать об угнетении функциональной активности иммунной системы, неадекватности защитных реакций и исчерпании компенсаторных резервов организма.

О существующей прямой или опосредованной зависимости оральных проявлений от кишечной патологии свидетельствует еще и такой факт, кроме упомянутого выше 100%-ного поражения СОПР ХРАС у больных с тяжелым характером течения ВЗК, как аналогичная по частоте картина поражений ХРАС у обследованных со стриктурирующей формой течения воспалительного процесса в кишечнике.

Подтверждает версию взаимосвязи общих и местных иммунных нарушений у больных, проходивших иммуносупрессивную терапию с использованием препаратов азатиоприна, выявление у них в 100% случаев поражений в виде ХРАС.

Разницу в частоте встречаемости отдельных видов стоматологической патологии между рассмотренными группами можно трактовать в рамках данного исследования не принципиальными отличиями в происходящих изменениях при ЯК и БК, а включением в выборку с ЯК больных с более тяжелым характером течения основного заболевания. Обсуждаемые вопросы требуют дальнейшего углубленного изучения.

Выводы. 1. Отдельные виды стоматологической патологии на фоне ВЗК характеризуются более высокой частотой встречаемости, к ним относятся ХРАС, КС, воспалительные поражения пародонта.

2. Установлена высокая частота распространения ХРАС у пациентов с тяжелым характером течения основного заболевания, со стриктурирующей формой поражения кишечника и у проходивших иммуносупрессивную терапию с использованием препаратов азатиоприна.

3. Показатели местного иммунитета в значительной мере определяются стоматологическим статусом и не зависят от течения ВЗК.

4. Прямой зависимости между наличием вирусной инфекции и стоматологическими поражениями не выявлено.

Литература

1. Адлер, Г. Болезнь Крона и язвенный колит / Г. Адлер. – М., 2001. – 320 с.
2. Барановский, А.Ю. Достижения и перспективы изучения функциональных и воспалительных заболеваний кишечника в СПбМАПО/ А.Ю. Барановский, В.И. Симаненков // Вестник МАПО. – 2010. – №2. – С.121–134.
3. Гергель, Н.И. Исследование ротовой жидкости в оценке активности воспалительного процесса / Н.И. Гергель, И.Ф. Сидорова, Ю.А. Косякова // Здоровье и образование в XXI веке: материалы VI Международной науч.-практ.й конф. (21-23 октября 2004). – М., 2004. – С. 85.



4. Загороднева, Е.А. Адгезивная способность энтеробактерий, колонизирующих различные экологические ниши организма при нарушении микробиологии кишечника / Е.А. Загороднева, О.В. Чернышева // Материалы 61-й итоговой научной конференции студентов и молодых ученых Вол ГМУ. — Волгоград, 2003.— С. 115.

5. Кетлинский, С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. — СПб.: Фолиант, 2008. — С. 14.

6. Нейзберг, Д.М. Характеристика местного иммунитета полости рта больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта / Д.М. Нейзберг, М.Л. Левин // Материалы VII конференции челюстно-лицевых хирургов и стоматологов (под ред. проф. В.А. Козлова).— СПб., 2001.— С. 80 – 81.

7. Gibson J., Wray D., Bagg J. Oral staphylococcal mucositis: A new clinical entity in orofacial granulomatosis and Crohn's disease. // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. — 2000. — Vol.89. — №2. — P.171-176.

8. Ishiguro Y. Mucosal proinflammatory cytokine production correlates with endoscopic activity of ulcerative colitis. // J. Gastroenterology. — 1999. — Vol.34.-№1.-P.66-74.

9. Wright S., Sanders D.S., Lobo A.J. and Lennard L. Clinical significance of azathioprine active metabolite concentrations in inflammatory bowel disease // Gut. — 2004 Vol. 53. — P. 1123-1128.

CLINIC-IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF DEVELOPMENT OF A STOMATOLOGIC PATHOLOGY AT PATIENTS WITH CHRONIC INFLAMMATORY DISEASES OF INTESTINE

A.V. TSIMBALISTOV¹

N.S. ROBAKIDZE¹

S.YU. TYTYUK¹

A.V. SELUTIN²

O.B. SHCHUKINA¹

S.A. SELKOV²

¹⁾ Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Saint-Petersburg

²⁾ Research Institute of obstetrics and gynecology of RAMN

e-mail: sergei_tytyuk@mail.ru

In work clinical investigation of an oral cavity of patients with inflammatory bowel diseases at which high frequency of occurrence of separate kinds of a stomatologic pathology isn'ted is carried. First of all, it is a chronic aphthous stomatitis, a catarrhal stomatitis, inflammatory defeats of parodontium. The chronic aphthous stomatitis is widely presented at patients with difficult character of a current of the basic disease, with the stricture form of defeat of intestines and at passing immunosuppressive therapy with use of preparations azathioprine.

The condition of local immunity of an oral cavity is studied. High prevalence of a virus infection and a disbalance in the maintenance pro- and anti-inflammatory cytokines in an oral liquid at patients of this category is revealed. It is established that indicators of local immunity are appreciably defined by the stomatologic status and don't depend on a current of inflammatory bowel diseases. It is not revealed direct dependence between presence of a virus infection and stomatologic defeats.

Key words: ulcerous colitis, Crohn disease, defects of immunity, factors of local immunity, oral liquid, cytokines, a virus infection, an aphthous stomatitis, a catarrhal stomatitis.