

ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ РЕЦИДИВИРУЮЩИМ АФТОЗНЫМ СТОМАТИТОМ

Григорьев С.С., Чернышева Н.Д., Епишова А.А., Сорокоумова Д.В.

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Кафедра терапевтической стоматологии, Россия, г. Екатеринбург

Получена: 15.03.2022, рецензирована: 11.04.2022, принята: 19.04.2022.

Ключевые слова: хронический рецидивирующий афтозный стоматит, специфические и неспецифические факторы иммунного ответа, слизистая оболочка.

Актуальность проблемы

Хронический рецидивирующий афтозный стоматит (ХРАС) относится к самым частым заболеваниям слизистой оболочки полости рта (СОР). За последние годы учеными всего мира проведена огромная работа по изучению этиологии, патогенеза, распространенности, интенсивности течения ХРАС и предложены различные методики лечения данного заболевания.

Согласно современным представлениям, ведущей концепцией патогенеза ХРАС является иммунная теория развития заболевания, позволяющая связать возникновение патологических элементов с нарушением клеточного и гуморального иммунитета как местного, так и общего [1-8].

Так, важное значение в этиопатогенезе ХРАС отводится бактериальной и вирусной инфекции. Однако результаты исследований в области данного вопроса неоднозначны и противоречивы [9].

Некоторые исследователи выявили нарушение микробиоценоза слизистой полости рта у пациентов с ХРАС [10-12].

При развитии афтозного стоматита существует гипотеза о перекрестной реакции между стрептококковым антигеном и клетками эпителия СОР [13].

Ghodratnama F. определил наличие антител к цитомегаловирусу, вирусу варицелла зостер и вирусу простого герпеса 6-го типа (ВПГ-6) у пациентов трех

различных групп: с афтозным стоматитом, плоским лишаем и в контрольной группе здоровых лиц. Результаты исследования показали, что антитела класса IgM к ВПГ-6 определялись у 95% пациентов с ХРАС, у 71% больных плоским лишаем и у 53% лиц контрольной группы [14].

Развитие иммунных нарушений при воспалительных заболеваниях СОР может быть связано как с первичными изменениями иммунного статуса, обусловленными генетическими факторами, так и с вторичными, развившимися под влиянием прямого или опосредованного воздействия патогенных возбудителей, в том числе вирусов. В процессе непосредственного воздействия вирусов на слизистую оболочку иммунологические реакции носят защитный характер в виде выработки антител и нейтрализации возбудителя. Однако в дальнейшем активность иммунокомпетентных клеток и их медиаторов снижается, в результате чего нарушается формирование адекватного иммунного ответа. При длительно существующей воспалительной реакции обнажаются скрытые антигенные детерминанты и появляются перекрестно реагирующие антигены слизистой оболочки и вируса, что приводит к развитию сенсibilизации организма и появлению аутоиммунных реакций [15-17].

Кроме того, существует мнение о том, что индивидуальная предрасположенность к ХРАС может быть обусловлена генетическим полиморфизмом. Особое внимание при изучении данного вопроса уделяется генам, которые кодируют синтез цитокинов, принимающих участие в патогенезе ХРАС. Некоторые авторы в своих исследованиях выявили взаимосвязь между полиморфизмом генов, приводящих к увеличению экспрессии и синтеза интерлейкина-1 (ИЛ-1) и фактора некроза опухоли- (ФНО-), и повышением риска развития заболевания [18, 19].

Однако окончательно не установлено какие факторы предрасполагают к заболеванию, а какие доминируют в патогенезе ХРАС. Поэтому, несмотря на

* АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

С.С. Григорьев

УГМУ, кафедра терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний

Адрес: 620109, г. Екатеринбург, ул. Токарей, д. 29а

Эл. почта: 9122541494@mail.ru

Тел.: (+7) 912 684 84 84

большое количество исследований, посвященных вопросам этиологии, патогенеза ХРАС, эпидемиологии и лабораторным методам исследования, выявляются неоднозначность данных, а также противоречия в интерпретации результатов исследований [20-22].

Сложность изучения иммунных механизмов при заболеваниях СОР связана с многокомпонентностью системы иммунологического надзора и отсутствием исходных данных о состоянии иммунной системы до начала заболевания.

Недостаточность знаний по вовлечению иммунной системы в патогенез РАС указывает на целесообразность более углубленного, комплексного изучения иммунитета.

В связи с этим представляется весьма ценным изучение иммунологических особенностей при ХРАС.

Целью настоящего исследования явилось изучение специфических и неспецифических факторов иммунитета у больных ХРАС.

Материал и методы

Всего было обследовано 60 человек, из них 30 больных имели проявления ХРАС, а 30 пациентов составили контрольную группу. Для оценки состояния локального иммунитета при ХРАС были изучены специфические и неспецифические факторы иммунного ответа СОР и ведущие интерлейкины. Слюну собирали натошак, без стимуляции, строго в течение 10 минут в чистую сухую пробирку (Методические рекомендации МЗ РСФСР, 28.07.08).

Определение концентрации лактоферрина, иммуноглобулинов А, М, G интерферона- (INF-), ИЛ-4 и ФНО- проводили методом ИФА (твердый «сэндвич») с использованием реактивов ООО «Вектор-Бест» (Новосибирск).

Для оценки клеточного звена иммунитета использовали мононуклеарные клетки крови, выделенные на градиенте плотности фиколл-верографина. Оценку субпопуляций осуществляли моноклональными антителами производства «Сорбент» (Москва) с использованием иммунопероксидазного окрашивания. Учет полученных результатов проводили в световом микроскопе. Концентрацию иммуноглобулинов в сыворотке крови определяли методом ИФА с применением реактивов производства ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск) по прилагаемым к тест-системам инструкциям.

Регистрацию результатов проводили на планшетном фотометре MULTISCAN EX со встроенным программным обеспечением с использованием кривых,

построенных по готовым калибраторам. Фагоцитарное звено оценивали по уровню спонтанного НСТ-теста (нитросиний тетразолий; Демин А.А., 1978) активности фагоцитоза, индекса фагоцитоза (по поглощению частиц латекса, Берман-Славская в модификации Олейниковой Е.А.).

Полученные данные подвергали статистической обработке с применением пакета прикладных программ с вычислением значений среднеарифметической величины (M), среднего квадратичного отклонения (σ) и стандартной ошибки (m). Статистическая значимость полученных изменений при сравнении средних величин определялась по критерию (t) Стьюдента, достоверно значимым считали различия при уровне вероятности 95% (p<0,05). При этом учитывались существующие указания по статистической обработке данных клинических и лабораторных исследований.

Результаты и обсуждение

При анализе результатов исследования (таб. 1) было выявлено, что при ХРАС происходит активация специфических и неспецифических механизмов защиты полости рта.

Таблица 1

Показатели иммунного статуса ротовой жидкости (p=0,05)

Показатель	Больные (N=30)	Контроль (N=30)
Лактоферрин	4509±116,8*	2094±394,5
IgA мг\мл	0,43±0,014*	0,142±0,02
IgM мг\мл	0,162±0,015*	0,127±0,04
IgG мг\мл	0,053±0,004*	0,032±0,008
ФНО- пкг\мл	32,04±8,7*	2,102±0,08
INF- пкг\мл	5,92±0,27*	80,43±26,28
ИЛ-4 пкг\мл	4,04±0,14*	116,4±0,78

Показатели лактоферрина у больных ХРАС повышались в 2 раза по сравнению с контрольной группой (4509±116,8 и 2094±394,5 соответственно). Лактоферрин - белок, способный связывать железо и обладающий бактериостатической активностью. Связывая железо, он делает его недоступным для бактериального метаболизма. Достоверное повышение синтеза и секреции лактоферрина полиморфноядерными лимфоцитами десневой бороздки является мощным противовоспалительным фактором, что свидетельствует об активации воспалительного процесса на слизистой полости рта.

Наблюдалось увеличение концентрации иммуноглобулинов: IgA ($0,43 \pm 0,014 - 0,142 \pm 0,02$), IgM ($0,162 \pm 0,015 - 0,127 \pm 0,004$) и IgG ($0,053 \pm 0,004 - 0,032 \pm 0,008$).

При исследовании цитокинового профиля ротовой жидкости отмечено достоверное снижение ИЛ-4 ($4,04 \pm 0,14 - 116,4 \pm 0,78$) и INF- ($4,04 \pm 0,14 - 80,43 \pm 0,78$) при высоком уровне ФНО- в сравнении с контролем.

Таким образом, у больных ХРАС в слюне выявлено увеличение всех классов иммуноглобулинов, что свидетельствует об активации специфического иммунного ответа. Снижение содержания ИЛ-4 в ротовой жидкости в сравнении с контрольной группой свидетельствует о нарушении формирования гуморального иммунного ответа и способствует поддержанию хронического воспаления. Снижение концентрации INF-, вероятно, усиливает восприимчивость СОР к патогенным факторам, в том числе и к вирусной инфекции.

Достоверное повышение ФНО- можно расценить как хемотаксис гранулоцитов в очаг воспаления и усиление фагоцитоза, с другой стороны, как усиление секреции активных форм кислорода и повышение цитотоксичности лимфоцитов, что способствует поддержанию деструктивных изменений в тканях. Данные результаты согласуются с ранее проведенными исследованиями, в которых наглядно показано, что распределение большого количества CD16-иммунопозитивных клеток на дне афты в зоне фибринозно-некротического воспаления и в воспалительном инфильтрате свидетельствует о том, что данный вид клеток синтезирует ФНО- и принимает непосредственное участие в формировании некроза подслизистой оболочки [22].

При оценке клеточного звена иммунитета выявлено достоверное увеличение количества CD4-лимфоцитов (хелперов), которые стимулируют пролиферацию и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов, выделяя интерлейкины, участвуют в синтезе INF-, что является важным компонентом иммунологической защиты, учитывая вирусную теорию заболеваний. CD16 (NK-клетки) участвуют в уничтожении пораженных вирусами клеток, собственных измененных клеток организма и активированных лимфоцитов-CD25 (табл. 2).

Таблица 2

Клеточное звено иммунитета у больных ХРАС и лиц контрольной группы

Показатель	Исследуемая группа	Контрольная группа
CD3×10 ⁹ /л	1,94±0,33*	1,27±0,28
CD4×10 ⁹ /л	1,27±0,022*	0,77±0,091
CD8×10 ⁹ /л	0,68±0,14*	0,66±0,067
CD16×10 ⁹ /л	0,95±0,2*	0,13±0,024
CD25×10 ⁹ /л	1,55±0,24*	0,12±0,022
Лейкоциты×10 ⁹ /л	6,5±0,59*	5,39±0,5
Лимфоциты×10 ⁹ /л	3,1±0,19*	2,037±0,027

*Примечание: * p<0,05*

Гуморальное звено иммунитета характеризуется достоверным увеличением популяции CD20 (В-лимфоцитов) и концентрацией иммуноглобулинов в сыворотке крови, практически не отличающейся от контрольной группы, что может отражать определенную степень напряженности специфического иммунного ответа.

Фагоцитарное звено характеризуется достоверно низкой (по сравнению с контрольной группой) активностью фагоцитоза ($20,75 \pm 6,9\%$ против $39,7 \pm 1,3\%$ в контрольной группе, $p < 0,05$), что затрудняет элиминацию погибших клеток, иммунных комплексов организма. НСТ-тест и индекс фагоцитоза от контрольной группы достоверно не отличались.

Выводы

1. Проведенные исследования факторов местного и общего иммунитета у пациентов с ХРАС позволяют констатировать нарушения различных звеньев в иммунной системе.
2. Выявленные изменения позволяют считать возможным участие иммунитета в развитии ХРАС.
3. Результаты исследования могут быть использованы в определении тактики лечения больных ХРАС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абашидзе Н.О., Хардзейшвилли О.М., Ивериелли М.Б., Саришвилли М.Г., Метревели К.Г., Гогошвили Х.Б. Иммуноморфологические аспекты дифференциальной диагностики рецидивирующего афтозного стоматита и стоматита Сеттона. Пародонтология, 2006, 3, с. 77-86
2. Аханова Ж.Н. Клинико-иммунологические проявления хронического рецидивирующего афтозного стоматита. Наука и здравоохранение, 2014, 1, с. 92-93
3. Барер Г.М., Ионов В.В. Состояние микробиоценоза слизистой полости рта при хроническом рецидивирующем афтозном стоматите. Cathedra, 2007, 4, 24-7
4. Булгаков А.И. Местные факторы иммунитета ротовой полости больных с хроническим пародонтитом при лечении с использованием лейкоцитарного интерферона. Медицинский вестник Башкортостана, 2007, 3, с. 83-86
5. Васильева Е.А. Современные аспекты этиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения хронического афтозного стоматита. Врач-аспирант, 2013, т. 61, 6, с. 84-91
6. Демьянов А.В. Диагностическая ценность исследований уровней цитокинов в клинической практике. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Цитокины и воспаление, 2003, с. 20-35
7. Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В. Клиническая иммунология. Москва, «ГЭОТАР Медиа», 2005, 432 с.
8. Казарина Л.Н. Оценка иммунологического статуса полости рта у больных бронхиальной астмой, принимающих ингаляционные гормональные препараты. Пародонтология, 2013, т. 18, 2, с. 18-21
9. Ключева Л.А. Микробиологические нарушения и их коррекция при хроническом рецидивирующем афтозном стоматите (на примере г. Сургута) Автореф. дис. канд. биол. наук, Сургут, 2005, 23 с.
10. Ковач И.В., Кравченко Л.И. Динамика показателей неспецифической резистентности полости рта у детей при лечении хронического рецидивирующего афтозного стоматита. Современная стоматология, 2015, 5, с. 31
11. Рабинович И.М., Банченко Г.В., Рабинович О.Ф., Иванова Е.В., Сабанцева Е.Г., Ефимова О.И. Роль микрофлоры в патологии слизистой оболочки рта. Стоматология, 2002, 5, с. 48
12. Рабинович О.Ф., Эпельдинова Е.Л. Методы диагностики и местного лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта (красный плоский лишай, рецидивирующий афтозный стоматит, декубитальные язвы). Стоматология, 2005, 3, с. 58-63
13. Рабинович О.Ф., Рабинович И.М., Бабиченко И.И., Ковязин В.А., Вахрушина Е.В. Особенности иммуноморфологического статуса больных с рецидивирующим афтозным стоматитом. Клиническая стоматология, 2011, 2, с. 20-22
14. Рабинович О.Ф., Рабинович И.М., Гусева А.В., Абрамова Е.С. Лечение больных с рецидивирующим афтозным стоматитом, осложненным дисбактериозом полости рта. Клиническая стоматология, 2014, 3, с. 18-20
15. Рабинович О.Ф. Аспекты этиологии и патогенеза рецидивирующего афтозного стоматита. Клиническая стоматология, 2015, 4, с. 8-13
16. Рабинович И.М., О.Ф. Рабинович, Е.Л. Панфилова и др. Рецидивирующий афтозный стоматит - этиология, патогенез (часть I) Стоматология, 2010, 1, с. 71-74
17. Успенская О.А. Исследование иммунологических показателей ротовой жидкости при лечении хронического рецидивирующего афтозного стоматита. Российский стоматологический журнал, 2015, 3, с. 20-21
18. Ahmed A., J.A. Thliveris, A. Shaw et al. Caspase 3 activity in isolated fetal rat lung fibroblasts and rat periodontal ligament fibroblasts: cigarette smoke induced alterations / Tob Induc Dis., 2013, 11 (1), P. 25
19. Donatsky O. Comparison of cellular and humoral immunity against streptococcal and adult human oral mucosa antigens in relation to exacerbation or recurrent aphthous stomatitis. Acta Pathol. Microbiol. Scand., C, 1976; 84 (4): 270-82
20. Ghodrathnama F., Wray D., Bagg J. Detection of serum antibodies against cytomegalovirus, varicella zoster virus and human herpesvirus 6 in patients with recurrent aphthous stomatitis. J. Oral Pathol. Med., 1999; 28 (1): 12-5
21. Guimaraes A.L., de S A.R., Victoria J.M., Correia-Silva J.F., Pessoa P.S., Diniz M.G., Gomez R.S. Association of interleukin-1 beta polymorphism with recurrent aphthous stomatitis in Brazilian individuals. Oral Dis., 2006; 12 (6): 580-3
22. Hapa A., Aksoy B., Polat M., Aslan U., Atakan N. Does recurrent aphthous stomatitis affect quality of life? A prospective study with 128 patients evaluating different treatment modalities. J. Dermatolog. Treat., 2011; 22 (4): 215-20

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ԻՄՈՒՆԱԲԱՆԱԿԱՆ ԽԱՆԳԱՐՈՒՄՆԵՐԻ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ ԶՐՈՆԻԿԱԿԱՆ ԿՐԿԵԿՈՂ ԱՖԹՈՉ ԱՏՈՄԱՏԻՏՈՎ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ՇՐՋԱՆՈՒՄ

Գրիգորև Ա.Ս., Չերնիշովա Ն.Դ., Եպիշտևա Ա. Ա., Սորոկոմուովա Դ.Վ.

ՈՒՂ ԱՆ Ուրալի պետական բժշկական համալսարան, թերապևտիկ ստոմատոլոգիայի ամբիոն, Եկատերինբուրգ

Բանալի բառեր՝ լորձաթաղանթ, իմունային պատասխանի սպեցիֆիկ և ոչ սպեցիֆիկ գործոններ, աֆտոզ ստոմատիտ:

Տվյալ աշխատանքը վերաբերում է տեղային և ընդհանուր իմունիտետի ուսումնասիրմանը քրոնիկական կրկնվող աֆթոզ ստոմատիտի դեպքում: Իմունաբանական մեխանիզմների ուսումնասիրության և դրանց դերի արդիականությունը աֆթոզ ստոմատիտի առաջացման գործում պայմանավորված է ախտադարձների քանակով, բուժման կուրսի տևողությամբ և համալիր բնույթով: Հետազոտությամբ հայտնաբերվել են իմունոգլոբուլինների բոլոր դասերի կոնցենտրացիայի աճ, ինտերֆերոն գամմայի կոնցենտրացիայի նվազում, բերանի հեղուկում

TNF-ի արտադրության ավելացում, հակավիրուսային պաշտպանության գործոնների աճ (CD16, CD4, CD25), CD20, B-լիմֆոցիտների պոպուլյացիաներ:

SUMMARY

CHARACTERISTIC OF IMMUNOLOGICAL DISORDERS IN PATIENTS WITH CHRONIC RECURRENT APHTHOUS STOMATITIS

Grigoriev S.S., Cherneshova N.D., Epishova A.A., Sorokoumova D.V.

FSBEI HE "Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Therapeutic Dentistry, Yekaterinburg, Russia

Keywords: *mucous membrane, specificity and nonspecific factors immune response, recurrent aphthous stomatitis.*

This work is devoted to the study of general and local immunity in chronic recurrent aphthous stomatitis. The relevance of the study of immunological mechanisms and their role in the development of aphthous stomatitis is associated with an increase in the number of relapses, the duration of the course and the complexity of the treatment. The study found an increase in the

concentration of all classes of immunoglobulins, a decrease in the concentration of gamma-interferon, an increase in the production of TNF- in the oral fluid, an increase in antiviral protection factors (CD16, CD4, CD25), a population of CD20, B-lymphocytes in blood serum.