

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.314.17-002-039.36-02-092

Н. В. Булкина, А. П. Ведяева

К ВОПРОСУ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ БЫСТРОПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ПАРОДОНТИТА

Кафедра терапевтической стоматологии ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского
Минздравсоцразвития России

В последние годы участились заболевания пародонта, имеющие агрессивное, практически непрерывно рецидивирующее, течение. Профилактика и повышение эффективности комплексного лечения быстро прогрессирующего пародонтита являются актуальными проблемами современной стоматологии. Большие трудности обусловлены широким распространением данной патологии и отсутствием единой концепции этиологии и патогенеза.

Ключевые слова: быстро прогрессирующий пародонтит, иммунодефицит, аутоиммунная реакция

Bulkina N. V., Ved'eva A. P.

TO THE QUESTION ABOUT THE ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF RAPIDLY PROGRESSIVE PERIODONTAL

In recent years, more frequent periodontal disease with an aggressive, almost constantly recurrent course. The problems of prevention, to increase the efficiency of complex treatment quickly periodontitis is actual problems of modern dentistry. Great difficulties because of the prevalence of this pathology, the absence of a unified concept of the etiology and pathogenesis

Key words: rapidly growing periodontitis, immunodeficiency, autoimmune reaction

В последние годы все чаще встречаются заболевания пародонта, имеющие агрессивное, практически непрерывно рецидивирующее течение [3, 5–8, 12, 15, 19, 28]. Проблемы профилактики и повышения эффективности комплексного лечения быстро прогрессирующего пародонтита (БПП) представляют актуальную проблему современной стоматологии. Большие трудности обусловлены широкой распространенностью указанной патологии, отсутствием единой концепции этиологии и патогенеза [1, 5, 6].

Атипичность указанной формы пародонтита проявляется в том, что активное разрушение опорных тканей зубов начинается в молодом возрасте. Заболевание сопровождается глубоким разрушением кости и пародонта, очень часто – обильным и стойким гноетечением и разрастанием грануляционной ткани в пародонтальных карманах, а с другой стороны – незначительным воспалением в мягких тканях. Практически не поддается лечению с помощью традиционных средств и в относительно короткий промежуток времени (5–7 лет) приводит к полной потере зубов, вследствие чего отличается крайне неблагоприятным прогнозом [1, 14, 16, 34].

Анализируя причины и механизмы агрессивного течения пародонтита, безусловно, необходимо учитывать современные научные представления о регулирующей роли иммунной системы в развитии патологических состояний. Эти процессы развиваются в сочетании со снижением иммунных механизмов защиты всех уровней, определяющих возможность раз-

вития воспалительных изменений, которые усугубляют друг друга по типу порочного круга [2, 5, 10].

Микробный фактор является определяющим в развитии быстро прогрессирующего пародонтита. По мнению ряда авторов, главными патогенными микроорганизмами, вызывающими заболевание пародонта, и в частности БПП, являются *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Campylobacter rectalis*, которые входят в состав зубной бляшки и отличаются наиболее высокой агрессивностью и способностью проникать в ткани пародонта [30, 32]. Эти микроорганизмы участвуют в формировании иммунного ответа организма на их внедрение в ткани пародонта, вызывая развитие аутоиммунного воспаления или иммунодефицитного состояния. Патогенные бактерии секретируют в тканевую среду большое число биологически активных веществ, в том числе ряд ферментов, например протеиназы, металлопротеазы, трипсиноподобный фермент и т. д. В частности, *Porphyromonas gingivalis* является продуцентом аргинин-1-протеазы, которая обладает способностью активировать гуморальное звено иммунной реакции. Установлена также способность *Porphyromonas gingivalis* продуцировать протеиназы, вызывающие разрушение C5-компонента комплемента. Также патогенные микроорганизмы индуцируют образование комплекса провоспалительных цитокинов, в частности IL-1, TNF- β , PG-E2, IL-6, IL-8, обуславливающих развитие прогрессирующих деструктивных изменений в тканях пародонта [29, 30]. Так, под воздействием цитокинов меняются пропорции остеолитических и остеобластных ферментов, активируются остеокласты и металлопротеиназа остеοидной ткани [8].

В соответствии с данными литературы большая роль в этиологии и патогенезе БПП отводится формированию локального и системного иммунодефицитного состояния, во многом предопределяющего развитие воспалительных заболеваний пародонта [15, 17, 32]. В условиях хронического воспалительного процесса в пародонте происходит неизбежное повреждение эпителиального барьера, что в совокупности с микробной агрессией приводит к активации эпителиальных клеток. При этом эпителиоциты приобретают свойства иммунокомпетентных клеток и начинают выделять цитокины (IL-1, IL-6, IFN- γ), а также хемокины, ответственные за привлечение в слизистую оболочку циркулирующих Т-лимфоцитов (TNF- α , IL-8). Отсюда очевидно, что состояние эпителия определяет качество местного иммунного ответа, и наоборот, а вместе они влияют на характер и течение воспалительного процесса в пародонте при контакте с микроорганизмами. При неблагоприятном течении инфекционно-воспалительного процесса воспаление приобретает черты хронического, упорно рецидивирующего [5, 15].

В патогенезе быстро прогрессирующего пародонтита большую роль отводят дисбалансу цитокинов в содержимом пародонтальных карманов. По данным ряда авторов, повышенное количество IL-1, IL-6, TNF- α провоцирует разрушающие пародонт процессы и химические реакции. IL-1 и TNF- α активируют остеокласты, вызывая резорбцию кости. В то же время IL-1 увеличивает синтез коллагеназа, а IL-6 активирует дифференциацию В-клеток на плазматические клетки с последующим усилением продукции антител класса IgG, причем комбинация указанных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- α) и большого количества плазматических клеток на участках, поврежденных БПП, приводит к деструкции пародонта и альвеолярной кости [15]. Провоспалительные цитокины вызывают повреждение сосудистой стенки и нарушение микроциркуляции, которые проявляются нарастанием числа спавшихся капилляров, пристеночным выпадением бесструктурных электронно-плотных масс, образованием тромбов, нарушением трофического транспорта через сосудистую стенку. Учитывая изложенные выше данные о системном характере воспалительного процесса, следует отметить, что при БПП активируются механизмы поражения сосудистой стенки, в том числе на уровне микроциркуляторного русла с последующим нарушением ее антитромбогенных свойств и функциональной активности эндотелиоцитов и тромбоцитов с последующим ухудшением клинической картины заболевания, стоматологического статуса, качества жизни пациентов [5].

Между тем в большинстве клинико-экспериментальных работ делается акцент на недостаточность фагоцитарной активности полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ), а также мононуклеаров, обеспечивающих первую линию защиты против инфекционных патогенных факторов и индукцию иммунного ответа при различных заболеваниях инфекционной и неинфекционной природы, в том числе при быстро прогрессирующем пародонтите [13, 22, 24]. При этом дефект функциональной активно-

сти ПМЯЛ носит системный характер и наблюдается у 75–83% пациентов с БПП, что свидетельствует о снижении неспецифической резистентности организма [23]. Нейтрофильные лейкоциты, обладающие большим деструктивным потенциалом, могут стать причиной повреждения тканей пародонта вследствие экзоцитоза радикалов кислорода и ферментов при остром воспалении или обострении хронического. Нейтрофилы также фагоцитируют микроорганизмы, разрушают иммунные комплексы и продукты тканевого распада. Стимулированные нейтрофильные лейкоциты служат источником медиаторов, которые влияют на активность других патогенетических звеньев воспаления, зачастую усугубляя его течение. У всех больных быстро прогрессирующим пародонтитом обнаружено глубокое угнетение всех звеньев фагоцитоза. В то же время установлено, что пародонтопатоген, продуцируемый *P. gingivalis*, ингибирует трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов и стимулирует активацию коллагеназ, продуцируемых ПМЯЛ [18, 27, 29]. В ряде исследований установлено, что чрезмерная активация ПМЯЛ в очагах поражения пародонта под влиянием провоспалительных цитокинов приводит к быстро прогрессирующей дезорганизации его тканей [35]. Респираторный «взрыв» в ПМЯЛ, возникающий при их адгезии на сосудистом эндотелии, определяет цитотоксичность ПМЯЛ в отношении окружающих тканей у пациентов с БПП [27, 31, 33]. При сравнительной оценке функциональной активности лейкоцитов установлено, что ПМЯЛ у больных БПП выделяют больше эластазы, чем у лиц с типичными формами воспалительных заболеваний пародонта.

В ряде работ отечественных и зарубежных авторов отмечена несостоятельность локальных и системных гуморальных факторов неспецифической резистентности, фагоцитоза, а также специфических иммунологических механизмов защиты, обеспечиваемых В- и Т-системами лимфоцитов [11, 20, 21, 29, 32]. При детальном изучении механизмов иммунитета выявлены угнетение Т-звена и стимуляция В-звена иммунитета, накопление токсичных цитокинов в десневой жидкости и в тканях пораженного пародонта. Так, при патологии пародонта уже на начальной стадии развития пародонтита снижаются в 6–8 раз по сравнению с нормой такие факторы неспецифической резистентности, как содержание пропердина и лизоцима в сыворотке крови, содержание белковых фракций крови, фагоцитарная активность лейкоцитов, резорбционная способность макрофагов, уровень С-реактивного белка [9, 14, 29, 31]. При исследовании состояния локального иммунитета в ротовой полости больных пародонтитом выявлено достоверное повышение содержания IgG и снижение содержания IgA в слюне. В других исследованиях у пациентов с БПП также установлено снижение уровня IgA в десневой жидкости и в тканях десны, коррелирующее с тяжестью клинических проявлений пародонтита [17, 26, 28, 32]. Результаты проведенных далее исследований подтвердили важную роль недостаточности гуморального и клеточного звена иммунитета в патогенезе быстро прогрессирующего пародонтита. Так, в периферической

крови больных пародонтитом выявлено существенное снижение содержания Т-лимфоцитов, в частности Т-лимфоцитов-хелперов (CD4⁺-клетки), а также и цитотоксических лимфоцитов (CD8⁺-клетки). При этом содержание хелперных Т-лимфоцитов было снижено в 1,6 раза, а относительное количество цитотоксических Т-лимфоцитов – в 1,4 раза [27, 32]. Безусловно, снижение уровня CD4⁺-Т-хелперов в периферической крови является одним из патогенетических факторов подавления индукции иммунного ответа и вовлечения в иммунный ответ антигенчувствительных клонов В- и Т-лимфоцитов. В то же время падение уровня CD8⁺-Т-лимфоцитов в крови свидетельствует о системной недостаточности эфферентного звена клеточного иммунного ответа, обеспечивающего киллерный эффект [14, 22]. Однако данные о характере изменений уровня и активности CD8⁺-Т-лимфоцитов при БПП противоречивы. Так, в ряде работ отмечено, что выраженная деструкция тканей пародонта, наблюдаемая у пациентов с БПП, может объясняться высоким локальным цитотоксическим эффектом CD8⁺-клеток в ротовой полости [24, 25].

Многочисленные исследования подтвердили аутоиммунную природу повреждения и дезинтеграции функции тканей пародонта на фоне системной лимфоидно-клеточной сенсibilизации с функциональной несостоятельностью клеток мононуклеарно-фагоцитарной системы и сниженной общей реактивностью организма. Доказано появление в крови больных антигена, свойственного пародонту, и антител к нему. Продукты тканевой деструкции активируют процессы аутосенсibilизации и переключение функции заинтересованных иммунокомпетентных клеток на выработку провоспалительных, цитотоксических, вазопрессорных и других цитокинов, что ведет к хронизации и прогрессированию процессов тканевой деструкции. Следует отметить, что более чем у 40% пациентов с БПП в крови обнаружены циркулирующие иммунные комплексы, которые, фиксируясь на базальной мембране сосудистой стенки и отслаивая эндотелий, могут служить индукторами развития эндотелиальной дисфункции, расстройств коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза [1, 2, 11, 13].

Резюмируя приведенные выше данные в целом, следует отметить многокомпонентность механизмов развития быстро прогрессирующего пародонтита, когда инициирующее действие бактериально-токсических факторов, безусловно, реализуется лишь на фоне недостаточности неспецифических механизмов резистентности и специфических иммунологических механизмов защиты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Безрукова И. В. Быстро прогрессирующий пародонтит. Этиология. Клиника. Лечение: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2001.
2. Безрукова И. В., Грудянов А. И. Агрессивные формы пародонтита. – М., 2003. – С. 11–66.
3. Булкина Н. В., Понукалина Е. В., Карпенко И. Н. // Арх. пат. – 2009. – № 1. – С. 57–60.
4. Булкина Н. В., Ведяева А. П. Саратов. науч.-мед. журн. – 2009. – № 2 (5). – С. 238–242.
5. Булкина Н. В., Ведяева А. П., Смирнову Д. А. // Маэстро стоматол. – 2011. – № 2. – С. 16–22.
6. Григорян А. С., Фролова О. А. // Стоматология. – 2006. – № 3. – С. 11–17.
7. Дмитриева Л. А. Современные аспекты клинической пародонтологии. – М., 2001.
8. Иванов В. С. Заболевания пародонта. – 4-е изд. – М., 2001.
9. Киричук В. Ф., Симонян Т. В. // Рос. стоматол. журн. – 2008. – № 3. – С. 48–50.
10. Колесова Н. А., Политун А. М., Колесова Н. В. // Соврем. стоматол. – 2006. – № 1. – С. 61–64.
11. Кузник Б. И., Цыбиков Н. Н., Витковский Ю. А. // Тромбоз, гемостаз и реол. – 2005. – № 2 (22). – С. 3–16.
12. Ласкарис Д., Скалли К. Атлас по пародонтологии. Проявление местных и системных поражений – М., 2005. – С. 60–87.
13. Левин М. Я., Орехова Л. Ю. // Пародонтология. – 1996. – № 1. – С. 19–26.
14. Орехова Л. Ю. Иммунологические механизмы в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта: Дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 1997.
15. Орехова Л. Ю. Заболевания пародонта. – М., 2004.
16. Оспанова Г. Б., Овчинникова О. В., Богатырков Д. В. и др. // Клини. стоматол. – 2001. – № 1. – С. 52–56.
17. Плахтий Л. Я., Бекмурзова А. И., Валиева М. В. // Стоматолог. – 2005. – № 5. – С. 41–44.
18. Феди П., Вернино А., Грей Д. Пародонтологическая азбука. – 2006.
19. Фролова Л. Б. // Казан. мед. журн. – 2010. – № 2. – С. 218–223.
20. Цепов Л. М., Николаев А. И., Михеева Е. А. // Пародонтология. – 2004. – № 1 (30). – С. 3–7.
21. Шмагель К. В., Беляева О. В., Черешнев В. А. // Стоматология. – 2003. – № 1. – С. 61–64.
22. Beck J. P., Offenbacher S. // Periodontology. – 2001. – Vol. 6, N 1. – P. 9–16.
23. Caruso F. Minerva Stomatol. – 1990. – Vol. 39, N 6. – P. 439–445.
24. Celenligil H. // Clin. Periodontol. – 1990. – Vol. 17, N 4. – P. 207–210.
25. Conde M. C., Pan S. // Dent. Res. – 2000. – Vol. 79. – P. 391.
26. Ebersole J. L., Cappely D. // Dent. Restavret. – 1995. – Vol. 74, N 5. – P. 658–666.
27. Gaiet J. // Lab. Invest. – 1998. – Vol. 78, N 6. – P. 755–762.
28. Huffajee A. D., Socransky S. S. // Periodontology. – 2000. – Vol. 5, N 1. – P. 78–161.
29. Kantarci A., Oyaizuk K., Van Duck T. E. // J. Periodontol. – 2003. – Vol. 74, N 1. – P. 66–75.
30. Kornmann K. S., Newman M. G. // Periodontology. 2000. – Vol. 10. – P. 18–23.
31. Macey M. G. // Cytometry. – 1998. – Vol. 34, N 3. – P. 152–158.
32. Renvert S., Wikatom M. // Clin. Periodontol. – 1996. – Vol. 23, N 5. – P. 562–571.
33. Tramontini N. L., Kuipers P. J., Huber C. M. et al. // Inflammation. – 2002. – Vol. 26. – P. 311–319.
34. Vitkov L., Krautgarther W. D., Hanning M. // Oral Microbiol. Immunol. – 2005. – Vol. 20. – P. 317–327.
35. Yalsin S. // J. Periodontol. – 2001. – Vol. 72. – P. 411–416.

Поступила 03.07.12