

Оценка изменения состояния местного иммунитета полости рта и тканей пародонта у беременных женщин с тромбофилией

Смирнова А.М. – врач-стоматолог клиники «Урсула», соискатель кафедры стоматологии общей практики ГОУ ВПО УГМА Росздрава, г. Екатеринбург
Харитоновна М.П. – д.м.н., профессор кафедры стоматологии общей практики ГОУ ВПО УГМА Росздрава, г. Екатеринбург

Immunological oral changes and periodontal tissues condition of thrombophilia pregnant women

Smirnova A.M., Haritonova M.P.

Резюме

Известно, что беременные женщины составляют группу риска по развитию стоматологических заболеваний. Развитие стоматологических заболеваний связано с участием иммунной системы. К фактору, оказывающему непосредственное влияние на стоматологическую заболеваемость в период беременности, относится сопутствующая патология. Беременные женщины с тромбофилией (антифосфолипидный синдром – АФС) составляют 40-60% среди женщин с привычным невынашиванием. В данной статье приведены результаты исследования состояния местного иммунитета полости рта и тканей пародонта у беременных женщин под влиянием тромбофилии.

Ключевые слова: тромбофилия, антифосфолипидный синдром, беременные женщины, состояние тканей пародонта, местный иммунитет полости рта

Summary

It is known that pregnant women are a risk group in stomatological disease development. Immune system takes a part stomatological disease development. A concomitant disease is an influenced factor of stomatological morbidity in pregnancy. The number of pregnant women with thrombophilia (antiphospholipid syndrome, genetics thrombophilia) is about 40-60% among women with habitual noncarrying of pregnancy. Given article contains our own research of oral immune system and periodontal tissues condition under the influence of thrombophilia in pregnant women.

Key words: thrombophilia, antiphospholipid syndrome, pregnant women, periodontal tissues condition and local oral immunity

Введение

Состояние полости рта беременных женщин всегда обращало на себя внимание врачей – стоматологов[1], так как известно, что при беременности возникает множество стоматологических проблем. Рядом авторов показано, что иммунный статус беременных коррелирует с их стоматологическими заболеваниями[2]. Некоторые авторы: В.Н.Серов, Е.В. Жарова, О.И.Сускова (1986) считают, что беременность относится к вторичным иммунодефицитным состояниям и характеризуется количественными и функциональными изменениями в системе местного иммунитета полости рта, которые обусловлены перестройкой об-

щей иммунной системы организма беременной женщины[3]. Участие системы иммунитета в развитии стоматологических заболеваний в период беременности представлено единичными сообщениями[1]. Так Л.В.Гносвая (1988) выявила взаимосвязь характера течения патологического процесса в тканях пародонта с изменениями показателей иммунного статуса при беременности[4]. О.М.Абул –Dahab et al. (1994) при обследовании 10 беременных женщин в I, II, III триместрах беременности обнаружили снижение процента Т3,Т4,В –лимфоцитов в периферической крови и десне по сравнению с небеременными женщинами[1]. Разностороннее изучение показателей клеточного и гуморального иммунитета показало существенные нарушения иммунных процессов при заболеваниях пародонта у беременных женщин[5]. Наиболее распространенным стоматологическим осложнением беременности является генерализованный гингивит, который встречается у 25-100% беременных, обычно со 2 по 8 месяцы беременности[9]. В течение беремен-

Ответственный за ведение переписки -
Смирнова Антонина Михайловна:
620062, г.Екатеринбург, ул.Газарина 12-83,
тел.89221522986; 8(343)3756686;
amsmirnova@mail.ru

ности структура заболеваний пародонта меняется[1]. При наличии у беременной женщины сопутствующего заболевания данные о состоянии пародонта будут представлять особый интерес, так как общесоматическая патология относится к фактору, оказывающему непосредственное влияние на структуру заболеваний пародонта[4,10]. В литературе имеются единичные сообщения, подтверждающие, что причина гингивитов и пародонтитов беременных – это системные заболевания организма (тиреотоксикоз, сахарный диабет, анемии)[6,11]. Так у женщин с симптоматической анемией в III триместре индекс кровоточивости (ИК) и папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА) характеризовались большей интенсивностью по сравнению с остальными[1]. По данным Кутушовой Р.С.(2009) у женщин с беременностью, осложненной гестозом, отягощенной общесоматической патологией, наблюдалась тенденция к повышению комплексного пародонтального индекса (КПИ), РМА, ИК и были выявлены наиболее тяжелые формы гингивита по отношению к женщинам, у которых беременность не отягощена общесоматической патологией[6]. Поэтому беременные женщины с сопутствующей патологией формируют группу риска по развитию патологии тканей пародонта.

Одной из наиболее актуальных и современных патологий беременности является тромбофилия, обусловленная антифосфолипидным синдромом. Антифосфолипидный синдром (АФС) – это системное, аутоиммунное заболевание, которое по характеру тромбофилии может быть приравнено к генетически обусловленным дефектам гемостаза[7]. К 1997 году АФС вышел на первое место среди всех причин тромбозов, которые занимают лидирующее положение в структуре летальных исходов в мире. На долю беременных женщин с привычным невынашиванием приходится 40-60% беременных с тромбофилией, обусловленной антифосфолипидным синдромом[7]. Патогенез клинических проявлений АФС осуществляется через нарушение микроциркуляции по средствам выработки комплекса антител именуемых – волчаночный антикоагулянт (ВА), поражающий сосудистую стенку[8]. Одним из основных клинических признаков АФС являются тромбозы мелких сосудов различной локализацией с нарушением функций соответствующего органа[7,8]. Поэтому можно предположить о влиянии АФС на состояние тканей полости рта. В доступной нам литературе отсутствуют данные об исследовании состоянии местного иммунитета ротовой жидкости и тканей пародонта у беременных женщин с тромбофилией, обусловленной АФС.

Цель исследования: выявить изменения в состоянии местного иммунитета полости рта и тканей пародонта под влиянием тромбофилии у беременных женщин.

Задачи исследования:

1. Провести индексную оценку состояния тканей пародонта у беременных с тромбофилией.

2. Изучить состояние местного иммунитета ротовой жидкости с определением цитокинового профиля слюны у беременных с тромбофилией.

3. Выяснить взаимосвязь клинических проявлений в тканях пародонта с показателями иммунного статуса в полости рта беременных с тромбофилией.

Материалы и методы

Нами проведено обследование 81 беременной женщины. Основную группу составили 41 беременная женщина с диагнозом уточнённая тромбофилия, где средний возраст составил - $29,3 \pm 0,68$ лет. Обследование состояния полости рта женщины с заболеванием тромбофилия проходило на базе НИИ ОММ 2-го акушерского отделения патологии беременных. Группу сравнения составили 40 беременных женщин со средним возрастом $25,2 \pm 0,89$ лет, куда вошли беременные женщины с неосложнённым акушерским анамнезом (1 роды или первобеременные без сопутствующей патологии). Данная группа беременных женщин была обследована на базе женской консультации роддома №20 г. Екатеринбурга.

Обследование беременных женщин обеих групп проводилось во II триместре с 14-28 недель. Стоматологическое обследование проводили с помощью набора стоматологических инструментов (зонд угловой, пуговчатый и зеркало) при искусственном освещении. Клиническое обследование включало: опрос жалоб, инструментальное исследование с определением пародонтальных индексов и регистрацией всех данных в специально разработанной «карте обследования». При опросе учитывали жалобы беременных женщин: на кровоточивость десен, наличие неприятного запаха, сухость в полости рта и зуд в дёснах. Оценка основных показателей пародонтологического статуса включала: количественную оценку уровня гигиены полости рта с использованием индекса ОНI-S Грина-Вермильона (1964); оценку наличия, степени и глубины воспалительного процесса в десне с помощью индекса РМА (папиллярно-маргинально-альвеолярный); определение интенсивности поражения тканей пародонта с применением индекса CPITN (индекс нуждаемости в лечении заболеваний пародонта), и определение степени кровоточивости десен по индексу Мюллемана-Коузлла.

Для количественного определения иммунологических и цитокиновых показателей ротовой жидкости (sIgA, IL-1 β , IL4, TNF α , INF γ) осуществляли забор ротовой жидкости у женщин натощак методом сплевывания, в течение 10 минут. Перед забором слюны женщины должны были трёхкратно полоскать рот физиологическим раствором. Забор слюны производился в одноразовые стерильные пробирки типа «Эппендорф» на 1,5 мл в количестве 0,2-1,0мл. Далее образцы отправлялись в лабораторию в течение двух часов, где они подвергались глубокому замораживанию на сутки, но не менее чем на 3 часа. Содержание секреторного иммуноглобулина (sIgA) и цитокинов IL1 β ,

Таблица 1. Показатели индекса СРITN

	Здоровые сектанты	Сектанты с кровоточивостью	С зубным камнем	С пародонтальным карманом 3-5мм
Беременные с тромбофилией	0,9±0,12	3,51±0,2	0,8±0,10	0,78±0,15
Здоровые беременные	2,23±0,22	2,73±0,21	0,7±0,12	0,43±0,14
Достоверность различий	p<0,001	p<0,01	p>0,05 (не значимы)	p<0,05

Таблица 2. Показатели уровня секреторного иммуноглобулина и цитокинов в ротовой жидкости беременных с тромбофилией и беременных с неосложнённым акушерским анамнезом

Показатели sIgA(мг/л) и цитокинов в ротовой жидкости (пг/мл)	Секрет ротовой жидкости		Достоверность различий
	Беременных женщин с тромбофилией, обусловленной АФС	Беременных женщин с неосложнённым акушерским анамнезом	
sIgA	421,86±21,33	472,99±16,57	p<0,05
IL-1β	192,97±15,57	209,30±21,43	p>0,05
IL-4	1,18 ±0,09	4,63±1,43	p<0,01
ФНО-α	18,51±6,58	27,98±3,78	p>0,05
ИФН-γ	13,90±0,84	26,05±4,87	p<0,01

IL-4, TNF-α, IFN-γ в ротовой жидкости определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), с использованием тест-систем ЗАО «Вектор Бест» (Россия), согласно рекомендациям фирмы-производителя с помощью набора «ИФА – БЕСТ». Детекцию проводили на иммуноферментном анализаторе «Victor» фирмы «LKB Wallac» и «Multiscan MCC/340» фирмы Labsystems (Финляндия).

Результаты исследования обрабатывали с помощью методов математической статистики. Использован пакет прикладных программ для Windows 2003-XP «Statistica 6.0». Определяли частоту в %, среднюю арифметическую величину (M), величину средней ошибки (m). Также для проведения корреляционного анализа исследуемых признаков в обеих группах рассчитывался коэффициент линейной корреляции (K) для выявления тесноты связей между ними. Достоверность значений «p» (уровень значимости) под-

тверждена расчётами t-критерий Стьюдента. Различия считали достоверным при p<0,05.

Результаты и обсуждение

Анализ жалоб беременных женщины основной группы показал, что 25 женщины (61%) предъявляли жалобы на кровоточивость десен по сравнению с контрольной группой беременных, где данные жалобы беспокоили всего 7 женщин (17%). В то же время двух беременных женщин (5%) основной группы беспокоила сухость в полости рта и одну женщину (3%) - бледность слизистой оболочки десны.

При оценке гигиенического состояния полости рта на основании анализа показателя ОHI-S (индекс Грина-Вермильона) установлено, что у беременных обеих групп одинаково преобладает удовлетворительное гигиеническое состояние полости рта (рисунки 1).

При оценке степени и глубины воспалительного процесса в десне были получены следующие результаты: средний показатель РМА у беременных с тромбофилией был значимо выше по сравнению с показателем в группе здоровых беременных (23,84±1,56% и 15,45 ±1,55 соответственно) с достоверностью величин p<0,05.

При определении интенсивности поражения тканей пародонта с применением индекса СРITN основные достоверно значимые различия мы наблюдали в количестве здоровых сектантов, где их количество в группе беременных с тромбофилией было в 2,5 раза меньше по сравнению с контрольной группой беременных. Количество сектантов с кровоточивостью и пародонтальным карманом оказалось достоверно выше в группе беременных с тромбофилией, чем у здоровых беременных (таблица 1). По количеству

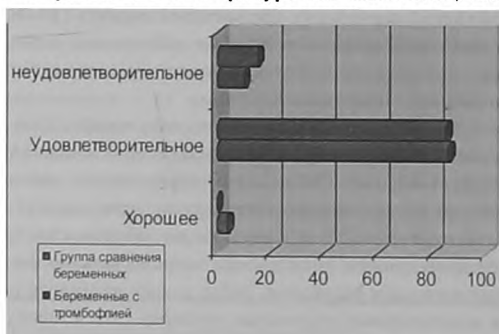


Рис. 1. Оценка гигиенического состояния полости рта у беременных женщин по индексу Грина-Вермильона (%)

сектантов с зубным камнем существенных отличий в обеих группах обследованных найдено не было, что подтверждает одинаковый уровень гигиенического состояния полости рта в обеих исследуемых группах.

Средний показатель индекса кровоточивости десен Мюллемана-Коузла был значимо выше в группе беременных с тромбофилией, чем в группе сравнения ($2,41 \pm 0,11$ и $1,29 \pm 0,14$ соответственно) с достоверностью величин $p < 0,001$.

Результаты иммунологического обследования ротовой жидкости беременных женщин отражены в таблице 2, оказались следующими: среднее значение IgA у беременных с тромбофилией достоверно ниже, чем в контрольной группе ($421,86 \pm 21,33 \text{ мкг/л}$ против $472,99 \pm 16,57 \text{ мкг/л}$ в контрольной группе, где $p < 0,05$). Низкие показатели IgA в группе беременных женщин с тромбофилией указывают на недостаточную иммунную защиту полости рта в борьбе с имеющимися воспалительными заболеваниями пародонта.

Содержание ИЛ-1 β и ФНО- α в обеих исследуемых группах также достоверных отличий не имели. Уровень ИЛ-1 β в обеих группах обследования высокий $192,97 \pm 15,57$ у беременных основной группы и $209,30 \pm 21,43$ в группе сравнения беременных, сравнивая с таковым у людей вне беременности, где его значения составляют $93-97 \text{ пг/мл}$, согласно данным А.И.Булгаковой 2002 года. Высокие значения ИЛ-1 β могут говорить об инициации иммунных процессов и запуске воспалительно-деструктивной реакции в тканях пародонта во время беременности, что подтверждают литературные данные, говорящие о влиянии беременности на состояние здоровья полости рта. Показатели ФНО- α в секрете ротовой жидкости основной группы составляют $18,51 \pm 6,58$ против $27,98 \pm 3,78$ в контрольной группе и находятся в пределах допустимой нормы $34,9$ согласно данным 2002 года А.И.Булгаковой.

Уровень слюварной концентрации ИФН- γ в группе беременных с уточнённой тромбофилией составил $13,90 \pm 0,84$, что достоверно ниже показателя группы сравнения $26,05 \pm 4,87$ и говорит о слабой активности иммунной и противовирусной защиты в полости рта у беременных с тромбофилией, способствуя дальнейшему ухудшению состояния полости рта на фоне уже имеющихся клинических проявлений воспалительных заболеваний пародонта.

Содержание ИЛ-4 в ротовой жидкости беременных женщин с уточнённой тромбофилией составило $1,18 \pm 0,09$, что в 4 раза достоверно ниже показателя ИЛ-4 группы сравнения $4,63 \pm 1,43$ ($p < 0,01$). Данные отличия свидетельствуют о поддержании и распространении воспалительного процесса в тканях пародонта у беременных с тромбофилией в связи с низкой противовоспалительной защитой со стороны местного иммунитета, в отличие от беременных контрольной группы, где противовоспалительная защита работает активнее и способствует удержанию воспалительного процесса, его локализации.

При проведении корреляционного анализа иммунологических и пародонтологических показателей у беременных женщин с уточнённой тромбофилией были выявлены значимые взаимозависимые связи. Была выявлена обратная связь в индексе CPITN между сектантами с кровоточивостью и карманом, где коэффициент корреляции (K) равнялся $-0,67$ с уровнем значимости $p \leq 0,001$ и прямая линейная связь между слюварным уровнем ИЛ-4 и ИФН- γ с коэффициентом корреляции равным $0,61$ и уровнем значимости $p \leq 0,001$.

При оценке корреляционных связей у беременных группы сравнения была выявлена также прямая линейная связь между слюварным уровнем ИЛ-4 и ИФН- γ с коэффициентом корреляции равным $0,71$ и уровнем значимости $p \leq 0,001$. Помимо этой связи были определены взаимоотношения индексов РМА и количества здоровых сектантов, где $K = -0,55$ с уровнем достоверности $p \leq 0,001$; обратная связь количества здоровых сектантов с количеством сектантов с кровоточивостью, равная $-0,62$ с уровнем значимости $p \leq 0,001$; прямая связь между индексом РМА и индексом кровоточивости при $K = 0,57$ с уровнем достоверности $p \leq 0,001$ и обратная связь индекса кровоточивости Мюллемана-Коузла и количества здоровых сектантов при $K = -0,70$ при $p \leq 0,001$.

При сопоставлении данных корреляционного анализа обеих групп было выявлено, что в группе беременных с диагнозом тромбофилия обнаружена значимая обратная связь в индексе CPITN между сектантами с кровоточивостью и сектантами с карманом, которой не было выявлено в группе беременных сравнения. Эти данные позволяют предположить, что именно под влиянием тромбофилии у беременных женщины появилась эта связь.

Заключение

Результаты нашего исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. При индексной оценке состояния тканей пародонта показатели индексов РМА, индекса Мюллемана-Коузла были достоверно выше в группе беременных с тромбофилией, обусловленной АФС. В структуре индекса CPITN у беременных с тромбофилией также было выявлено большее число сектантов с кровоточивостью и карманом глубиной 3-5 мм в 1,5-2 раза, а количество здоровых сектантов в 2,5 раза меньше чем в контрольной группе.

2. При изучении иммунологического статуса и цитокинового профиля у беременных женщин обеих групп были выявлены различия в достоверно низких показателях IgA , ИЛ-4 и ИФН- γ у беременных женщин с тромбофилией, что указывает на снижение противовоспалительной и иммунной защиты на фоне имеющихся клинических проявлений в тканях пародонта и способствует высокой восприимчивости тканей пародонта к патогенным факторам.

3. При проведении корреляционного анализа

в группе беременных с тромбофилией были выявлены две значительных по тесноте связи: обратная линейная связь между количеством сектантов с кровоточивостью и сектантов с карманом глубиной 3-5мм в структуре индекса CRITN; прямая линейная связь между показателями цитокинов ИЛ-4 и ИИФ-γ.

4. При сравнении наличия линейных связей между показателями в обеих группах беременных женщин была выявлена одна отличительная обратная связь между количеством сектантов с кровоточивостью и сектантов с карманом глубиной 3-5мм в структуре ин-

декса CRITN у беременных основной группы, которой не было выявлено у беременных контрольной группы. Данный результат позволяет нам сделать вывод о влиянии тромбофилии на состояние тканей пародонта.

В соответствии с полученными результатами беременных женщин с тромбофилией, обусловленной АФС можно отнести к группе риска по развитию заболеваний пародонта на фоне сниженной противовоспалительной и иммунной защиты и разрабатывать для них соответствующие лечебно-профилактические меры. ■

Литература:

1. Толмачева С.М., Лукиных Л.М. Стоматологические заболевания в период беременности и их профилактика. М.: 2005; 152с.
2. Gnoevaia L.V., Golovisticov I.N., Banchenco G.V., Potarova A.A. et al. A comparative study of a functional activity of the peripheral blood lymphocytes in pregnant women with various forms of periodontal disease. *Stomatologia* 1990; 69: 3: 387-39.
3. Дашкевич В.Е., Гордиенко И.Ю., Тутченко Л.И. Взаимосвязь показателей иммунологической реактивности, гормонального баланса и липидного обмена во время беременности у здоровых женщин. *Акушерство и гинекология*. 1989; 6: 65-67.
4. Гноева Л.В. Клинико-иммунологические особенности заболеваний пародонта у беременных женщин: Автореф. дис. ...канд.мед.наук. Москва 1988; 22с.
5. Салтыкова Е.Н. Клинико-лабораторная характеристика состояния полости рта при беременности в юном возрасте: Автореф.дис. ...канд.мед.наук. Омск 1998;18с.
6. Кутушева Р.Р. Оптимизации комплексного лечения гингивита у женщин с гестозом: Автореф.дис. ...канд. мед.наук. Москва 2009; 22с.
7. Башмакова Н.В., Путилова Н.В., Крысова Л.А. Перинатальные аспекты антифосфолипидного синдрома. Екатеринбург.: 2007; 190с.
8. Макацари А.Д., Бацадзе В.О., Генниевская М.Г., Доркшина Н.В., Мищенко А.Л. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике. М.: 2001; 344с.
9. Susan E.Reiken, Terezhalmay T. The pregnant and breast-feeding patient. *Quintessence Int* 2006; 37:455-486.
10. Machuca G., Khoshfeiz O., Lacalle J.R., Machuca C. et al. The influence of general health and socio-cultural variables on the periodontal condition of pregnant women. *Periodontol.* 1999; 70: 7: 779-785.
11. Lopez-Perez R., Dias-Romero R.M., Barranco-Jaubert A., Borges-Yanez A. et al. Prevalence of dental caries, gingivitis periodontal disease in pregnant diabetic women. *Salud Publica Mex* 1996; 38: 2: 101-109