

УДК 616.314-002-06: [616.329-002.2-02:616.33-008.17]-037-092

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

¹Осипова Ю.Л., ¹Булкина Н.В., ¹Токмакова Е.В., ²Башкова Л.В.

¹ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов,
e-mail: meduniv@sgmu.ru;

²ГБОУ ВПО «Астраханский ГМУ» Минздрава России, Астрахань, e-mail: agma@astranet.ru

Статья посвящена определению новых диагностических критериев воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП) на фоне ГЭРБ на основе анализа клинико-лабораторных, морфологических и иммуногистохимических методов. Исследование проводилось среди 160 пациентов: 60 больных с ВЗП на фоне НГЭРБ; 40 больных с ВЗП на фоне ЭГЭРБ; группа сравнения – 40 больных с ВЗП без соматической патологии и 20 практически здоровых лиц. В результате выявлено, что гингивит и пародонтит развиваются на фоне повышенных показателей количества NO-синтаз и эндотелин-1 иммунопозитивных клеток. Пародонтит средней и тяжелой степеней развивается на фоне гипоплазии мелатонин иммунопозитивных клеток. Заболевания пародонта на фоне ГЭРБ имеют выраженные изменения компонентов диффузной эндокринной системы. Таким образом, характер поражения пародонта во многом определяется разнонаправленными изменениями компонентов диффузной эндокринной системы. ГЭРБ является фактором риска и неблагоприятного течения воспалительных заболеваний пародонта.

Ключевые слова: заболевания пародонта, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), мелатонин, эндотелин-1, NO-синтаза

PATHOGENETIC RELATIONSHIP OF INFLAMMATORY PERIODONTAL DISEASES WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

¹Osipova Y.L., ¹Bulkina N.V., ¹Tokmakova E.V., ²Bashkova L.V.

¹Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: meduniv@sgmu.ru;

²Astrakhan State Medical University, Astrakhan, e-mail: agma@astranet.ru

Article is devoted to the identification of new diagnostic criteria of inflammatory periodontal diseases (IPD) on the background of GERD based on analysis of clinical, laboratory, morphological and immunohistochemical methods. The study was conducted among 160 patients: 60 patients with IPD against NGERB on the background; 40 patients with IPD on the background EGERB; comparison group – 40 patients with IPD without oesophagus pathology and 20 healthy persons. The result revealed that gingivitis and periodontitis develops against the backdrop of increased number of indicators of NO-synthase and endothelin-1 immunopositive cells. Periodontitis moderate and severe hypoplasia develops in the melatonin immunopositive cells. Periodontal disease on the background of GERD have expressed changes in the components of the diffuse endocrine system. Thus, the nature of periodontal lesions is largely determined by opposite changes of components of diffuse endocrine system. GERD is a risk factor and an unfavorable course of inflammatory periodontal diseases.

Keywords: periodontitis disease, gastroesophageal reflux disease (GERD), melatonin, endothelin-1, NO-synthase

Несмотря на существенные достижения в изучении этиопатогенеза, разработке новых методов диагностики и лечения, воспалительные заболевания пародонта (ВЗП) занимают лидирующие позиции в структуре стоматологической заболеваемости, их частота составляет 80–95% и не имеет тенденций к снижению [1, 3, 6]. Анатомо-физиологическая близость тканей пародонта и пищеварительного тракта, общность иннервации и гуморальной регуляции создают предпосылки для вовлечения тканей пародонта в патологический процесс при патологии органов пищеварения [1, 8, 9]. Исследование патогенетических взаимосвязей и взаимовлияний ВЗП и ГЭРБ у больных воспалительными заболеваниями пародонта является актуальной проблемой, как для стоматологии, так и для гастроэнтерологии.

В настоящее время принята концепция единой желудочно-кишечной диффузной эндокринной системы, принимающей участие в регуляции функций органов пищеварения [4]. Накоплено много данных о желудочно-кишечных гормонах, которые секретируются клетками, расположенными в тканях желудочно-кишечного тракта [4, 7]. В связи с этим особый интерес представляет изучение компонентов диффузной нейроэндокринной системы (ДЭС) эпителиоцитов десны у больных ВЗП на фоне ГЭРБ, которое может быть использовано в целях клинической диагностики, эффективности лечения и прогноза воспалительных заболеваний пародонта [2, 5].

Цель исследования

Определение новых диагностических критериев воспалительных заболеваний

пародонта на фоне ГЭРБ на основе анализа клинико-лабораторных, морфологических и иммуногистохимических методов исследования.

Материалы и методы исследования

Обследовано 160 больных, из них 60 пациентов с гингивитом и пародонтитом на фоне неэрозивной формы ГЭРБ (НГЭРБ); 40 больных гингивитом и пародонтитом на фоне эрозивной ГЭРБ (ЭГЭРБ); 40 больных гингивитом и пародонтитом без патологии пищевода, группу сравнения составили 20 практически здоровых лиц. Больные и здоровые обследованы в динамике по единой программе, включающей клинические методы исследования. Формулировка диагноза ХГП проводилась на основании систематики заболеваний пародонта, принятой на XVI Пленуме Всесоюзного общества стоматологов (1983). Всем пациентам проводили комплексное клинико-рентгенологическое обследование пародонта. Диагноз ГЭРБ устанавливался на основе результатов комплексного клинико-морфологического обследования и базировался на классификационных критериях Европейской группы по изучению данной патологии в Генвиле (Бельгия, 1997) и дополненной на IX Европейской гастроэнтерологической неделе (Амстердам, 2001). При детализации эрозивных изменений пищевода использовали Лос-Анджелесскую систематизацию (1994). Наблюдение за больными проводили по единой программе, включающей общеклиническое обследование, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, ЭГДС, общее морфологическое, цитологическое и иммуногистохимическое исследования.

Материал для морфологической диагностики забирали из слизистой оболочки маргинального края десны, десневых сосочков. Биопсийный материал фиксировался в 10%-м забуференном нейтральном формалине в течение 24 часов с последующей промывкой в проточной воде в течение суток. После фиксации материал обезвоживался и заливался в парафин. Для обзорного гистологического изучения депарафи-

нированные серийные срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином-эозином. Парафиновые срезы толщиной 4–6 мкм помещали на предметные стекла, покрытые пленкой из поли-L-лизина (Sigma). Иммуногистохимическое исследование проводили с использованием моноклональных мышиных антител к NO-синтазе (1:150, Novocastra, Великобритания), к эндотелину-1 (1:200, Sigma, St. Louis, USA), к мелатонину (1:1000, CIDtech Res. Comp). Верификацию клеток, иммунопозитивных к NO-синтазе, мелатонину, эндотелину-1 проводили по протоколу: «Одноэтапный с демаскировкой антигена (трипсинизацией) на парафиновых срезах». Морфометрический анализ проводили с помощью программы компьютерного анализа изображений «Видео Тест-Морфология 5,0». Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ Statistica-6,0 и Excel, с использованием критериев достоверности Стьюдента и Манна-Уитни. Определяли среднее и стандартное отклонение среднего, коэффициент корреляции Пирсона.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенный анализ клинической картины гингивита и пародонтита на фоне различных форм ГЭРБ свидетельствует о том, что основными жалобами больных, заставляющими обратиться к стоматологу, являлось: кровоточивость десен, неприятный запах изо рта и наличие зубных отложений. Предпринятая нами попытка выделить какие-либо значимые клинические симптомы или диагностические критерии, позволяющие дифференцировать заболевания пародонта, отягощенные ГЭРБ, не увенчалась успехом. Отличительные признаки заболеваний пародонта у больных ГЭРБ были получены только на основании иммуногистохимических и морфологических методов исследования эпителиоцитов десны.

Показатели нейроэндокринных клеток десны, иммунопозитивных к NO-синтазе, мелатонину и эндотелину-1 у пациентов с ВЗП на фоне ГЭРБ

Группы пациентов		NO-синтаза- иммунопозитивные клетки	мелатонин-им- мунопозитивные клетки	эндотелин-1- иммунопозитивные клетки
Пациенты с ВЗП на фоне ЭГЭРБ	ХКГ, n = 10	8,90 ± 0,34*#	25,04 ± 4,81#	10,00 ± 1,25#
	ХГП-л, n = 10	9,29 ± 0,37#	33,98 ± 4,11#	25,04 ± 2,69*#
	ХГП-ср, n = 10	18,89 ± 1,15*#	6,27 ± 1,40*#	42,89 ± 3,06*#
	ХГП-т, n = 10	27,24 ± 1,96*#	3,17 ± 0,25*#	45,24 ± 2,64*#
Пациенты с ВЗП на фоне НГЭРБ	ХКГ, n = 20	7,08 ± 0,26	19,23 ± 1,51	8,07 ± 0,61
	ХГП-л, n = 20	8,28 ± 0,19	30,33 ± 1,53	18,41 ± 1,84
	ХГП-ср, n = 10	15,31 ± 1,00	8,84 ± 0,74	22,94 ± 3,41
	ХГП-т, n = 10	21,49 ± 2,08	5,48 ± 0,26	30,29 ± 1,45
Пациенты с ВЗП без соматической патологии	ХКГ, n = 10	5,71 ± 0,38	13,67 ± 2,05	6,71 ± 0,29
	ХГП-л, n = 10	6,51 ± 0,21	18,48 ± 0,32	13,62 ± 1,55
	ХГП-ср, n = 10	11,14 ± 1,06	12,29 ± 1,47	16,62 ± 1,47
	ХГП-т, n = 10	16,62 ± 1,10	5,66 ± 0,40	20,39 ± 1,18
Практически здоровые лица, n=20		4,28 ± 0,50	9,55 ± 0,43	6,02 ± 0,13

Примечания. * – различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении с группой пациентов с ВЗП на НГЭРБ; # – различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении пациентов с ВЗП без соматической патологии.

Анализируя данные анамнеза, можно констатировать, что длительность ГЭРБ является одним из факторов риска возникновения заболеваний пародонта. В 52% наблюдений длительность заболеваний эрозивной формой ГЭРБ составляла от 5 до 10 лет, и при этом значительно увеличивалась частота встречаемости пародонтита со средне-тяжелым течением (79%). Частоту обострений ЭГЭРБ у подавляющего большинства больных наблюдали более двух раз в год, при этом у 80% пациентов обострения совпадали с обострениями заболеваний пародонта.

Изучение компонентов ДЭС позволило установить принципиальные различия нейроэндокринного статуса в зависимости от степени воспалительно-деструктивного процесса в пародонте на фоне различных форм ГЭРБ (таблица). Хронический катаральный гингивит у больных во всех обследованных группах был ассоциирован с гиперплазией клеток десны, иммунопозитивных к мелатонину, тогда как количество NO-синтазы и эндотелин-1 иммунопозитивных клеток достоверно отличалось от контрольных значений. Важно отметить, что хронический катаральный гингивит у больных на фоне ЭГЭРБ протекал с повышением всех морфометрических показателей десны: эндотелина-1, NO-синтазы, и мелатонина.

При легкой форме пародонтита наблюдалось достоверное нарастание эндотелина-1, по сравнению с показателями ВЗП соматической патологии. Многократное увеличение количества эндотелина-1 продуцирующих клеток регистрировали при пародонтите тяжелой степени у больных на фоне НГЭРБ и ЭГЭРБ.

Гиперплазию мелатонин – иммунопозитивных клеток десны мы наблюдали только при гингивите и пародонтите легкой степени. Результаты исследований дают основание полагать, что гиперплазия мелатонин-продуцирующих клеток десны, вероятно, имеет протективное значение, направленное на ограничение катарального воспалительного процесса в пародонте. Нарастание воспалительно-деструктивного процесса у пациентов со средне-тяжелыми формами пародонтита характеризовалось статистически значимыми изменениями всех анализируемых клеток ДЭС, более выраженных при сочетании с эрозивным эзофагитом. Так, при пародонтите тяжелой степени на фоне ЭГЭРБ прогрессировала гипоплазия клеток иммунопозитивных к мелатонину с угнетением его продукции в два раза по сравнению с контрольными значениями. Установлена прямая высокая корреляционная

связь между значениями РМА и величиной морфометрических показателей эпителиоцитов десны, продуцирующих NO-синтазу, ($r = 0,822$) и эндотелин-1 ($r = 0,885$) при пародонтите тяжелой степени ($p < 0,05$). В свою очередь угнетение синтеза мелатонина при средней и особенно тяжелой степени тяжести пародонта приводит к срывам механизмов адаптации, способствуя прогрессированию деструкции тканей пародонта. Возможно, данные эффекты опосредованы через угнетение пролиферации и активации апоптоза. Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о наличии обратной высокой корреляционной связи между количественной плотностью NO-синтаз-продуцирующих клеток и количеством мелатонина $r = -0,817$ ($p < 0,05$) у больных на фоне ЭГЭРБ. Полученные данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований, в которых показано, что количество мелатонин-секретирующих клеток снижается на фоне нарастания воспалительного процесса [5].

Полученные нами данные свидетельствуют об активном участии клеток ДЭС пародонта в механизмах регуляции воспалительно-деструктивных процессов полости рта. Заболевания пищевода способствуют прогрессированию заболеваний пародонта. Результаты иммуногистохимических исследований эпителиоцитов десны свидетельствуют о более выраженном воспалительном поражении пародонтального комплекса у больных ГЭРБ в сравнении с пациентами без патологии пищевода. При хроническом катаральном гингивите маркеры диффузной эндокринной системы эпителиоцитов десны изменяются незначительно, показывая высокие компенсаторные возможности эпителия на этой стадии заболевания.

При пародонтите тяжелой степени наблюдается срыв механизмов адаптации тканей пародонта, который выражается в снижении количества мелатонин иммунопозитивных клеток и в увеличении количества эпителиоцитов десны, секретирующих эндотелин-1 и синтазу оксида азота, что влечет за собой угнетение репаративных и прогрессирование деструктивных процессов в тканях пародонтального комплекса. Для пациентов с пародонтитом средней и тяжелой степеней на фоне ГЭРБ характерны более тяжелые клинические изменения в тканях пародонта, которые подтверждаются результатами иммуногистохимических исследований.

Заключение

Выявленные изменения компонентов ДЭС коррелируют со степенью тяжести

воспалительных заболеваний пародонта. Диагностика степени тяжести воспалительных заболеваний пародонта может быть достигнута не только на основании традиционных клинико-лабораторных исследований, но и с учетом результатов иммуногистохимического исследования эпителиоцитов десны, продуцирующих мелатонин, синтазу оксида азота и эндотелин-1. Ведущее значение в прогрессировании воспалительно-деструктивных поражений тканей пародонта на фоне ГЭРБ принадлежит гипоплазии мелатонин иммунопозитивных клеток и повышению количества NO-синтаз и эндотелин-1 иммунопозитивных эпителиоцитов.

Список литературы

1. Арутюнов С.Д., Плескановская Н.В., Наумов А.В. Заболевания пародонта и «системные болезни»: известное прошлое, многообещающее будущее // Пародонтология. – 2009. – Т. 50, № 1. – С. 3–6.
2. Булкина Н.В., Осипова Ю.Л. Клинические и иммуноморфологические особенности течения хронического генерализованного пародонтита на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 5-1. – С. 213–216.
3. Горбачева И.А. Кирсанов А.И., Орехова Л.Ю. Единство системных патогенетических механизмов при заболеваниях внутренних органов, ассоциированных с генерализованным пародонтитом // Стоматология. – 2004. – Т. 30, № 1. – С. 3–7.
4. Звягинцева Т.Д., Гаманенко Я.К. Клетки APUD-системы слизистой оболочки желудка, их морфофункциональные особенности при хронических эрозиях // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2008. – № 10. – С. 267–269.
5. Исламова Е.А., Липатова Т.Е. Мелатонин (мелаксен) в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Материалы 15-го Российского Национального конгресса «Человек и лекарство». – Москва. – 2010. – С. 489–490.
6. Кулаков А.А., Зорина О.А., Борискина О.А. Роль защитных факторов организма в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта // Стоматология. – 2010. – № 6. – С. 72–76.
7. Лукьянчиков В.С. АПУД-теория в клиническом аспекте // Русский медицинский журнал. – 2005. – № 13. – С. 180–181.
8. Маев И.В., Базилян Э.А., Юренев Г.Л. Изменения мягких тканей полости рта в практике врачей-терапевтов и гастроэнтерологов // Безопасность жизнедеятельности и здравоохранение. Материалы межинститутской конференции, посвященной Памяти Героя Соц. Труда, академика АМН СССР, профессора Ф.Г. Короткова. – М., 2007. – С. 39–42.
9. Осипова Ю.Л., Булкина Н.В., Осадчук М.А. Роль нарушений клеточной пролиферации и апоптоза в патогенезе

воспалительных заболеваний пародонта на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т. 9, № 3. – С. 449–453.

References

1. Arutjunov S.D., Pleskanovskaja N.V., Naumov A.V. Zabolevanija parodonta i «sistemnye bolezni»: izvestnoe proshloe, mnogoobeshhajushhee budushhee // Parodontologija. 2009. T. 50, no. 1. pp. 3–6.
2. Bulkina N.V., Osipova Ju.L. Klinicheskie i immunomorfologicheskie osobennosti techenija hronicheskogo generalizovannogo parodontita na fone gastroezofagealnoj refljuk-snoj bolezni // Fundamentalnye issledovaniya. 2012. no. 5-1. pp. 213–216.
3. Gorbacheva I.A. Kirsanov A.I., Orehova L.Ju. Edinstvo sistemnyh patogeneticheskikh mehanizmov pri zabolevaniyah vnutrennih organov, associirovannyh s generalizovannym parodontitom // Stomatologija. 2004. T. 30, no. 1. pp. 3–7.
4. Zvjaginceva T.D., Gamanenko Ja.K. Kletki APUD-sistemy slizistoj obolochki zheludka, ih morfofunkcionalnye osobennosti pri hronicheskikh jerozijah // Biomedical and Biosocial Anthropology. 2008. no. 10. pp. 267–269.
5. Islamova E.A., Lipatova T.E. Melatonin (melaksen) v lechenii jazvennoj bolezni dvenadcatiperstnoj kishki // Materialy 15-go Rossijskogo Nacionalnogo kongressa «Chelovek i lekarstvo». Moskva. 2010. pp. 489–490.
6. Kulakov A.A., Zorina O.A., Borisikina O.A. Rol zashhitnyh faktorov organizma v patogeneze vospalitelnyh zabolevanij parodonta // Stomatologija. 2010. no. 6. pp. 72–76.
7. Lukjanchikov V.S. APUD-teorija v klinicheskom aspekte // Russkij medicinskij zhurnal. 2005. no. 13. pp. 180–181.
8. Maev I.V., Bazikjan Je.A., Jurenev G.L. Izmenenija mjagkih tkanej polosti rta v praktike vrachej-terapevtov i gastroenterologov // Bezopasnost zhiznedejatel'nosti i zdorovoohranenie. Materialy mezhiinstitut'skoj konferencii, posvjashhennoj Pamjati Geroja Soc. Truda, akademika AMN SSSR, professora F.G. Korotkova. M., 2007. pp. 39–42.
9. Osipova Ju.L., Bulkina N.V., Osadchuk M.A. Rol narushenij kletочноj proliferacii i apoptoza v patogeneze vospalitelnyh zabolevanij parodonta na fone gastroezofagealnoj refljuk-snoj bolezni // Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2013. T. 9, no. 3. pp. 449–453.

Рецензенты:

Еремин О.В., д.м.н., доцент, заведующий кафедрой пропедевтики стоматологических заболеваний, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов;

Иванов П.В., д.м.н., доцент, заведующий кафедрой стоматологии, ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет», г. Пенза.