

БУРЯГИНА
Наталья Викторовна

**ИММУНОЭНДОКРИННЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ
ПОЛОСТИ РТА И ПОЛИМОРБИДНОГО ГЕРИАТРИЧЕСКОГО КОНТИНУУМА**

14.01.30 - Геронтология и гериатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Белгород 2021

Работа выполнена в ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент
Горелик Светлана Гиршевна

Официальные оппоненты:

Сущенко Андрей Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой госпитальной стоматологии

Жабоева Светлана Леоновна, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры общей гигиены

Защита диссертации состоится «08» октября 2021 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета БелГУ.14.03 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» по адресу: 308015, г. Белгород, Народный бульвар 21, корпус 19.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» www.bsu.edu.ru.

Автореферат разослан «_____» _____ 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
доцент

Осипова Ольга Александровна

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации

На сегодняшний день синдром возрастной полости рта рассматривается как потенциально новый гериатрический синдром или челюстно-лицевой гериатрический синдром [Watanabe Y, 2017; Zhang Y., 2020]. Молекулярные признаки старения слизистой оболочки ротовой полости, структуры эмали и зуба начинают проявляться после 40 лет, и это является надежным индикатором физиологического старения организма в целом [Dessaune N.N., Porpino M.T.M., Antunes H.D.S., 2018]. Длительное прогрессирующее течение заболеваний полости рта при данном гериатрическом синдроме, способствует формированию хронических одонтогенных очагов инфекции, которые являются источником сенсибилизации и снижения уровня неспецифической резистентности организма [Адамчик А.А., Быкова Н.И., 2016; Hernández-Ríos P., Pussinen P.J., Vernal R., Hernández M., 2017]. Уменьшение жевательной способности при потере функционального зубного ряда, нарушение артикуляционной моторики полости рта, нарушение акта глотания, развитием орального диadoхокинеза, приводят к появлению и прогрессированию других гериатрических синдромом, таких как синдром мальнутриции, саркопении, синдром старческой астении [Lee S., Sabbah W., 2018; Tanaka T et al., 2018].

Вместе с этим, возрастное угнетение неспецифической резистентности организма является фактором риска обострения хронического общесоматического заболевания, формирует поражение твердых тканей зубов, что, в свою очередь, приводит к прогрессированию патологического процесса не только зубочелюстной системы, но и других систем организма (сердечно-сосудистой, иммунологической и др.) [Голдобин Д.Д. с соавт., 2015, 2017; Суфиярова Р.М., Герасимова Л.П., 2015; Tanaka T., Takahashi K., Hirano H., 2018]. В таких случаях взаимного влияния заболеваний усугубляется клиника патологического процесса в полости рта, характер его течения, увеличивается количество осложнений стоматологического лечения с дальнейшей потерей функционального зубного ряда, прогрессированием гериатрических синдромов и синдрома старческой астении, ухудшается качество жизни [Трифонов Н.И., Полякова В.О., Линькова Н.С., Медведев Д.С., 2017; Vengerfeldt V., Mändar R., Saag M., 2017; Iwasaki M. et al., 2018]. Поэтому в последние годы активно изучаются иммуноэндокринные механизмы формирования возрастной полости рта, как маркера преждевременного старения [Gerdes K., Semsey S., 2016; Decker E.M., 2017; Zhang Y., Ge M., Zhao W., 2020].

Таким образом, лечение заболеваний полости рта у пожилого человека с синдромом возрастной полости рта, требует специфического комплексного подхода, учитывающего мультиморбидность заболевания. Диагностика иммуноэндокринных показателей слюны достаточно проста и не травматична, высокая эффективность результатов дает возможность кардинально увеличить прогноз лечения стоматологических заболеваний у пожилых людей [Kurtulus I.W., Gokbuget A.Y., Christiansen N.M., 2016; Yang N.-Y., Zhou Y., Zhao H.-Y., 2018].

Целенаправленный поиск иммуноэндокринных маркеров развития синдрома возрастной полости рта, полученных, при сочетанных формах полипатологии со стандартными значениями на уровне мукосливарной зоны позволит разработать индивидуальные схемы местного стоматологического лечения и рассчитать риски и прогнозирование основного заболевания. Внедрение новых современных стратегий диагностики различных форм иммунопатологии, послужило важным побудительным мотивом к выполнению данной работы.

Цель работы

Изучить иммуноэндокринные взаимосвязи возрастных изменений полости рта и полиморбидного гериатрического континуума для оптимизации лечебно-профилактических мероприятий у пожилых пациентов с хроническим апикальным периодонтитом (ХАП).

Задачи

1. Изучить влияние хронического апикального периодонтита на уровни про- и противовоспалительных молекул в сыворотке крови при полиморбидной патологии у людей среднего и пожилого возраста.
2. Выявить влияние полиморбидной патологии на местный иммуоэндокринный статус у людей разного возраста с хроническим апикальным периодонтитом.
3. Изучить возрастные особенности организации системы мукозального иммунитета полости рта при хроническом апикальном периодонтите на фоне полиморбидной патологии.
4. Оптимизировать тактику стоматологической помощи пациентам пожилого возраста с хроническим апикальным периодонтитом на фоне полиморбидной патологии путем раннего выявления и лечения риска воспалительных осложнений пульпы, периодонта и костной ткани в области причинного зуба в процессе консервативного стоматологического лечения.
5. Внедрить и апробировать оптимизированную тактику стоматологической помощи пациентам пожилого возраста с хроническим апикальным периодонтитом на фоне полиморбидной патологии.

Научная новизна

Впервые детально изучены иммуоэндокринные показатели цитокининового профиля, концентрация лактоферрина, лизоцима и активности пероксидазы в десневой и ротовой жидкости на фоне полиморбидной патологии у пациентов различных возрастных групп с хроническим апикальным периодонтитом. Эти данные показывают, что в пожилом возрасте по сравнению со средним возрастом достоверно снижается экспрессия лактоферрина, лизоцима, нейтрофилами пероксидазы, а увеличение полиморбидности приводит к еще большему снижению уровня местного иммунитета, что увеличивает риск осложнений кариеса и заболеваний полости рта (воспалительные заболевания пульпы и периодонта) и, как следствие, увеличение срока лечения пациентов.

В работе показано, что на локальном уровне в ротовой полости при наличии хронического апикального периодонтита выраженность провоспалительной реакции является возрастзависимой с достоверным увеличением концентрации интерлейкина-8 (IL-8) в десневой и ротовой жидкости при переходе от среднего к пожилому возрасту.

В диссертации впервые получены данные, что выраженность противовоспалительной реакции, оцениваемая по концентрации IL-4 и IL-10, является возрастзависимой с тенденцией существенного снижения при переходе от среднего к пожилому возрасту. На системном уровне степень противовоспалительной активности коррелирует со степенью полиморбидности. На локальном уровне в ротовой полости при хроническом апикальном периодонтите противовоспалительная система подавлена (судя по концентрации IL-4 и IL-10 в ротовой полости), что способствует прогрессированию патологического процесса.

В работе предложена оптимизированная тактика стоматологической помощи пациентам пожилого возраста с хроническим апикальным периодонтитом на фоне полиморбидной патологии, которая заключается в следующем. При обращении к стоматологу пожилого человека с полиморбидной патологией (на основании жалоб, осмотра, анамнестически и по данным медицинской документации) необходимо учитывать, что полиморбидный фон является фактором риска воспалительных осложнений пульпы, периодонта и костной ткани в области причинного зуба в процессе консервативного стоматологического лечения, ухудшения качества санации полости рта и увеличения сроков лечения, что требует назначения местно иммуностимулирующих средств (имудон), которые за счет снижения уровня провоспалительных цитокинов, в частности IL-8, повышения концентрации противовоспалительных цитокинов, в частности IL-4, IL-10 и увеличения концентрации локальных факторов защиты, способствуют повышению антибактериальной активности ротовой жидкости и поддержанию противовоспалительной цитокиновой

системы на локальном уровне, а также иммуномодулирующих средств (полиоксидоний 12 мг), которые системно влияют на иммунитет путем нормализации синтеза провоспалительных цитокинов (в том числе и TNF- α).

Практическая значимость работы

Получены клинические и данные об иммуноэндокринных изменениях в полости рта при хроническом апикальном периодонтите, что может быть применено для составления программ профилактики обострений либо декомпенсации у пациентов старшего возраста с хроническим апикальным периодонтитом.

Показано, что выявление воспалительного фона, а именно (TNF- α) в сыворотке крови, IL-8 в ротовой и десневой жидкости и противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10) в полости рта является предиктором прогрессирования рисков декомпенсации хронической патологии у пациентов старшего возраста.

При применении оптимизированной тактики стоматологической помощи пациентам пожилого возраста с хроническим апикальным периодонтитом на фоне полиморбидной патологии как дополнительного маркера снижения антибактериальной активности ротовой жидкости, целесообразно учитывать концентрацию лактоферрина, активность пероксидазы, концентрацию лизоцима в ротовой жидкости.

Разработано «Устройство для забора жидкости из организма» (Патент на полезную модель № 183277), которое обеспечивает не инвазивный забор биологической жидкости без контакта биологической жидкости с окружающей средой и медперсоналом, осуществляющим забор биоматериала, а также для хранения биологической жидкости непосредственно в пробирке устройства.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пожилых пациентов с полиморбидным фоном в полости рта увеличивается содержание провоспалительных сигнальных молекул (IL 8), снижается содержание противовоспалительных (IL-4, IL-10), антиоксидантных молекул (пероксидаза) и пептидов с антимикробными свойствами (лизоцим, лактоферрин), что снижает эффективность местной иммунной защиты и потенциально способствует прогрессированию патологического процесса из более простой формы фиброзного периодонтита в более осложненную форму гранулематозного или даже кисты зуба, что в свою очередь является прямым показанием к экстирпации причинного зуба.

2. Хронический апикальный периодонтит может расцениваться как полноценный участник полиморбидного гериатрического континуума, поскольку при его сочетании с соматической полиморбидной патологией в сыворотке крови увеличивается содержание провоспалительных цитокинов (TNF- α).

3. Выявленные иммуноэндокринные изменения позволяют оптимизировать тактику оказания стоматологической помощи пациентам пожилого возраста с хроническим апикальным периодонтитом на фоне полиморбидной патологии путем раннего прогнозирования риска воспалительных осложнений пульпы, периодонта и костной ткани в области причинного зуба в процессе консервативного стоматологического лечения (исследование IL-8 в ротовой или десневой жидкости, IL-4, IL-10 лизоцима, пероксидазы, лактоферрина в полости рта) и применения лечебных мероприятий, направленных на повышение антибактериальной активности ротовой жидкости и поддержание противовоспалительной цитокиновой системы на локальном уровне.

4. Предлагаемая тактика стоматологической помощи пациентам пожилого возраста с хроническим апикальным периодонтитом на фоне полиморбидной патологии, которая заключается в изучении уровня IL-4, IL-8, IL-10 в ротовой полости для характеристики местной воспалительной иммунной реакции, а также уровня лизоцима, пероксидазы и лактоферрина как маркеров секреторного иммунитета слизистой оболочки полости рта и TNF- α в сыворотке крови как маркера развивающегося общего иммунного воспаления с назначением препаратов общего (полиоксидоний 12 мг) и местного действия (имудон), что достоверно улучшает уровень местного иммунитета (снижение концентрации IL-8 на

18,5%, повышение уровней противовоспалительного IL-4 на 26,5% и лизоцима в на 25,1%) и уменьшает сроки лечения пациентов на 33,8%.

Степень достоверности и апробация результатов диссертации

Результаты исследований, включенных в диссертацию, доложены и обсуждены на следующих научных съездах, конференциях, симпозиумах, совещаниях: на I международной научно-практической конференции «Фармакология, фармацевтическая технология и фармакотерапия в обеспечении активного долголетия» (Украина, Киев, 2013); VIII международной научно-практической конференции «Стоматология славянских государств» (Белгород, 2015), международной научно-практической конференции «Инновационные технологии управления здоровьем и долголетием человека (Санкт-Петербург, 2015), Международном конгрессе «Фармакология, фармацевтика, технология и фармакотерапия в активном долголетии» (Литва, Вильнюс, 2015), научно-практической конференции «Сочетанная патология в амбулаторной практике» (Кировоград, 2016), Республиканской конференции, посвященной Дню пожилого человека (Республика Беларусь, Минск, 2016), на XIII Международной Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2018), Международной научной конференции «Академические геронтологические чтения к 80-летию Академика Е.Ф. Конопки» (Республика Беларусь, Минск, 2019), на V междисциплинарном медицинском форуме с международным участием «Актуальные вопросы совершенствования медицинской помощи и профессионального медицинского образования» (Белгород 2020).

Основные результаты исследования используются в научно-педагогической и практической деятельности АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология» (г. Москва), Академии постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (г. Москва), кафедры ортопедической стоматологии, кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья ФГАОУ ВО «НИУ БелГУ» (г. Белгород), в практической деятельности ОГКУЗ «Госпиталь ветеранов войн» (г. Белгород), клиники ООО «Реформа-Дент» (г. Белгород), клиники ООО «Альянс» (г. Воронеж), ООО «Социальная Стоматология Белогорья. Объединенная стоматологическая поликлиника Старооскольского городского Округа» (г. Старый Оскол), многопрофильной поликлиники «Гармония здоровья» (г. Белгород), лаборатории ООО «Ситилаб» (г. Белгород-Москва).

Личный вклад автора

Автором самостоятельно были определены цель и задачи проведенного исследования, проработана отечественная и зарубежная литература по проблемам раннего выявления изменений местного и общего иммунитета у пациентов разного возраста с хроническим апикальным периодонтитом и полиморбидным гериатрическим континуумом, разработан дизайн проведенного исследования. Автором были произведены сбор данных, забор материала, обработка и обобщение собранных материалов, разработка тактики лечения пациентов, внедрение тактики лечения пациентов, подготовка публикаций, написание и оформление рукописей.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 15 работ, в том числе 1 статья из перечня журналов Scopus и Web of Science, 5 статей из перечня ВАК, 4 статьи в других журналах, 7 тезисов докладов, 1 патент на полезную модель.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной описанию материалов и методов обследования больных, четырех глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и использованной литературы. Работа изложена на 149 страницах машинописного текста, содержит 24 таблицы, 21 рисунок, 1 блок-схему. Список

использованной литературы включает 227 источников, в том числе 136 зарубежных источника.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материал и методы исследований

Диссертационная работа выполнена в ООО «Реформа-Дент» (Центр эстетической стоматологии «Реформа», г. Белгород), который осуществляет медицинскую деятельность по четырем направлениям: терапевтическая стоматология; ортопедическая стоматология; хирургическая стоматология; профилактические услуги и в лаборатории «проблем старения» ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

Дизайн исследования

Исследование проводилось в три последовательных этапа.

Первый этап проводился в двух направлениях.

Первое направление. Нами был исследован иммунный статус у пациентов с ХАП и у пациентов с данной патологией и полиморбидностью. Нами были исследованы цитокины в сыворотке крови, ротовой жидкости и жидкости, омываемой десневую борозду: TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10.

Второе направление. Исследование в ротовой жидкости лактоферрина, лизоцима и пероксидазы при ХАП, сочетании ХАП и полиморбидной патологии у пациентов разного возраста.

Забор биологических образцов. У всех исследуемых в ООО «Реформа-Дент» утром была взята сыворотка крови по всем стандартам. Одновременно производили забор ротовой и десневой жидкости. Жидкости из полости рта получали после дезинфекции. Зубодесневая жидкость определялась с помощью «Устройства для забора биологической жидкости» (Патент на полезную модель № 183277). Полученные субстраты хранили при температуре -18-20°C до момента проведения транспортировки в лабораторию ООО «Ситилаб» (г. Белгород-Москва, договор №4005/К) и анализа.

Клиническая характеристика пациентов, включенных в первый этап исследования

Включенные в исследование пациенты были обследованы в соответствии со стандартами полностью.

В исследование было включено 251 человек: 125 человек среднего возраста (45-59 лет, средний возраст 48,4 $\pm$ 3,2 лет) и 126 человек пожилого возраста (60-74 лет, средний возраст 64,2 $\pm$ 2,7 лет). Все люди, включенные в первый этап исследования, были разделены на несколько групп. Пациенты по характеристике представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика пациентов, включенных в исследование (абс.)

Группы пациентов	Средний возраст	Пожилой возраст	Всего
Практически здоровые люди	33	31	64
Пациенты, страдающие ХАП	31	30	61
Пациенты, страдающие ХАП и сердечно-атеросклеротическими изменениями (САИ)	30	32	62
Пациенты, страдающие ХАП, САИ и метаболическими нарушениями	31	33	64
Всего	125	126	251

ХАП диагностировали по следующим признакам: а) рентгенологически по очагам снижения плотности кости в области верхушки корня с нечеткими контурами; б) по гиперемии десны у заболевшего зуба, симптому вазопареза десны и появлению свища с

гнойным отделяемым у части пациентов. Под САИ понимали наличие у пациентов ишемической болезни сердца (ИБС), стенокардии напряжения. ИБС диагностировали по критериям, изложенным в клинических рекомендациях «Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца» (2013). Под метаболическими нарушениями подразумевали наличие у пациентов сахарного диабета (СД), который определялся по Клиническим рекомендациям «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным с сахарным диабетом» (2017). Вышеперечисленные заболевания являются одним из клинических вариантов преждевременного старения и риском формирования синдрома возрастной полости рта [Kubešová H. et al., 2009; Zhang Y., 2020].

Критерии включения пациентов в первый этап исследование: возраст пациента от 45 до 74 лет, средний возраст составил $63,5 \pm 1,2$ лет наличие ХАП в гранулирующей форме, стенокардия напряжения I-II ФК, компенсированный СД2.

Критерии исключения: острые заболевания полости рта, заболевания сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации, злокачественные новообразования любой локализации.

На втором этапе, на основании полученных данных первого этапа исследования, оптимизирована тактика стоматологической помощи пациентам пожилого возраста с ХАП на фоне полиморбидной патологии, которая заключалась в следующем. В стандартный план лечебно-диагностической помощи при риске воспалительных осложнений пульпы, периодонта и костной ткани в области причинного зуба в процессе консервативного стоматологического лечения, ухудшения качества санации полости рта и увеличения сроков лечения, помимо лечения согласно Клиническим рекомендациям (протоколам лечения) при диагнозе болезни периапикальных тканей, утвержденные Постановлением №18 Совета Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая Ассоциация России» от 30.09.2014 г, актуализированы 02.08.2018 г., после консультации с фармакотерапевтом, добавлялся местно иммуностимулятор имудон (8 таблеток в день 10 дней), который за счет снижения уровня провоспалительных цитокинов и повышения концентрации противовоспалительных цитокинов, увеличения концентрации локальных факторов защиты, способствует повышению антибактериальной активности ротовой жидкости и поддержанию противовоспалительной цитокиновой системы на локальном уровне. А также препарат общего действия-иммуномодулятор полиоксидоний 12 мг (по 1 т 2 раза в день 10 дней) для коррекции выработки провоспалительных цитокинов (в частности TNF- α), что влияет на общий иммунитет и увеличивает резистентность организма в отношении инфекций различной этиологии. Решение вопроса об окончании локального стоматологического лечения, постановке постоянной конструкции, введении причинного зуба в окклюзию принимается не только на основании рентген-контроля, но и при снижении концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, ротовой и десневой жидкости, повышении уровня противовоспалительных цитокинов в ротовой полости и повышении концентрации лактоферрина, активности пероксидазы, концентрации лизоцима в ротовой жидкости.

На третьем этапе исследования было произведено внедрение предлагаемой тактики стоматологического лечения пожилых пациентов с ХАП на фоне полиморбидной патологии с оценкой эффективности. С этой целью пациенты разделены на две группы: 1 группа (контрольная) – пожилые пациенты с ХАП и полиморбидной патологией (n=38), которым проводилось обследование и лечение согласно Клиническим рекомендациям (протоколам лечения) при диагнозе болезни периапикальных тканей, утвержденные Постановлением № 18 Совета Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая Ассоциация России» от 30.09.2014 г, актуализированы 02.08.2018 г.; 2 группа (основная) - пациенты с ХАП и полиморбидной патологией (n=45), которым предлагалась оптимизированная тактика стоматологического лечения в ООО «Реформа-Дент».

Статистическая обработка данных проведенного исследования

В ходе диссертационного исследования были просчитаны экстенсивные и интенсивные показатели со средней ошибкой. Достоверность различий была определена с помощью t-критерия Стьюдента. Данные занесены в программы Microsoft Excel, Statistica 12.0.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Возрастные особенности провоспалительного цитокинового профиля при хроническом апикальном периодонтите на фоне полиморбидной патологии

В ходе проведенного исследования нами были выявлены показатели уровня воспалительной реакции в различных биологических жидкостях, а именно, в венозной крови, ротовой жидкости, физиологической жидкости, омывающей десневую борозду.

Содержание TNF-α биологических жидкостях у пациентов разных возрастных групп

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что для практически здорового человека в среднем и в пожилом возрасте, был характерен повышенный уровень концентрации TNF-α в сыворотке крови как отражение провоспалительного ответа иммунной системы на различные медиаторы экзогенного и эндогенного происхождения. При этом показатели крови уровня содержания фактора некроза опухоли альфа указывают на развитие общего воспалительного ответа в организме при наличии полиморбидности в виде кардио- метаболических заболеваний, а концентрации в ротовой и десневой жидкости является лишь опосредованным фрагментарным показателем общего статуса нейрои иммунной системы организма (таблица 2).

Таблица 2 – Возрастные особенности уровня TNF-α в биологических жидкостях, пг/мл

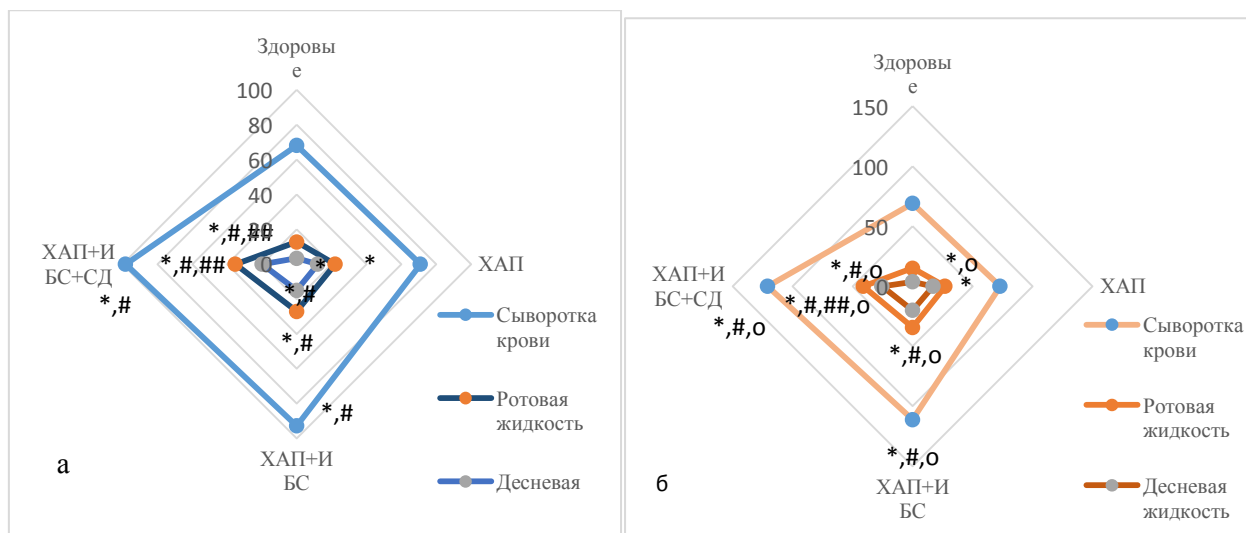
Исследуемый показатель	Возраст	Уровень сигнальных молекул, пг/мл			
		Здоровые (n=64)	ХАП (n=61)	ХАП +ИБС (n=62)	ХАП +ИБС+СД (n=64)
TNF-α в сыворотке крови	Средний	68,2±3,4	71,0±3,5	92,8±3,8*,#	98,2±3,9*,#
	Пожилой	69,0±3,2	73,0±3,5	111,1±4,4*,# ⁰	120,8±4,5*,# ⁰
TNF-α в ротовой полости	Средний	12,8±1,1	22,0±2,0*	27,1±2,1*,#	35,2±2,4*,#,#
	Пожилой	15,0±1,2	27,1±2,2*	34,3±2,3*,# ⁰	41,1±2,5*,#,# ⁰
TNF-α в десневой жидкости	Средний	3,4±0,3	12,0±1,0*	15,0±1,2*,#	19,9±1,9*,#,#
	Пожилой	3,7±0,4	17,1±1,5*, ⁰	20,1±1,9*,# ⁰	25,4±2,2*,# ⁰

* p<0,05 между группами с полиморбидностью и здоровыми пациентами, #p<0,05 между группами с ХАП и ИБС, ## p<0,05 между группами с ХАП и полиморбидностью, ⁰ p<0,05 между группами среднего и пожилого возраста

Исследования последних лет фокусируются на роли цитокинов как медиаторов регенерации костной ткани. Одним из важнейших цитокинов этого плана является TNF-α, способный ремоделировать костную ткань. Наиболее вероятным механизмом задержки регенерации кости является стимуляция моноцитов в ходе воспалительного процесса, под влиянием которого они секретируют TNF-α, повышенное количество которого усиливает резорбцию костной ткани за счет активации остеокластов.

В случае ХАП процесс резорбции костной ткани зуба подтверждается рентгенографически и является одним из характерных признаков заболевания. Очевидно, что значительное повышение концентрации TNF-α при ХАП активирует остеокласты и опосредованно усиливает резорбтивные процессы. Прогрессирование распада тканей зуба усиливается при присоединении кардио-метаболических заболеваний, что показано на рисунке 1.

Очевидным практическим выводом из полученных нами экспериментальных данных является необходимость активного снижения экспрессии TNF-α при ХАП, особенно при его сочетании с ИБС и СД2.



* $p < 0,05$ между группами с полиморбидностью и здоровыми пациентами, # $p < 0,05$ между группами с ХАП и ИБС, ## $p < 0,05$ между группами с ХАП и полиморбидностью, ° $p < 0,05$ между группами среднего и пожилого возраста

Рисунок 1 – Концентрация TNF-α в различных биологических образцах у людей среднего (а) и пожилого возраста (б) с различной степенью полиморбидности (пг/мл)

Содержание IL-1β в биологических жидкостях у пациентов разных возрастных групп

Полученные данные жидкости, омывающей десна, свидетельствуют о том, что как у практически здоровых людей, так и у пациентов при хроническом апикальном периодонтите уровень воспалительного ответа (IL-1 β) практически не отличается в группах разного возраста. Отметим, что по анализам крови и ротовой жидкости были отмечены противоположные закономерности при наличии у пациента ХАП. Также как и при анализе крови и ротовой жидкости, достоверные аналогичные данные были получены при присоединении полиморбидности (таблица 3).

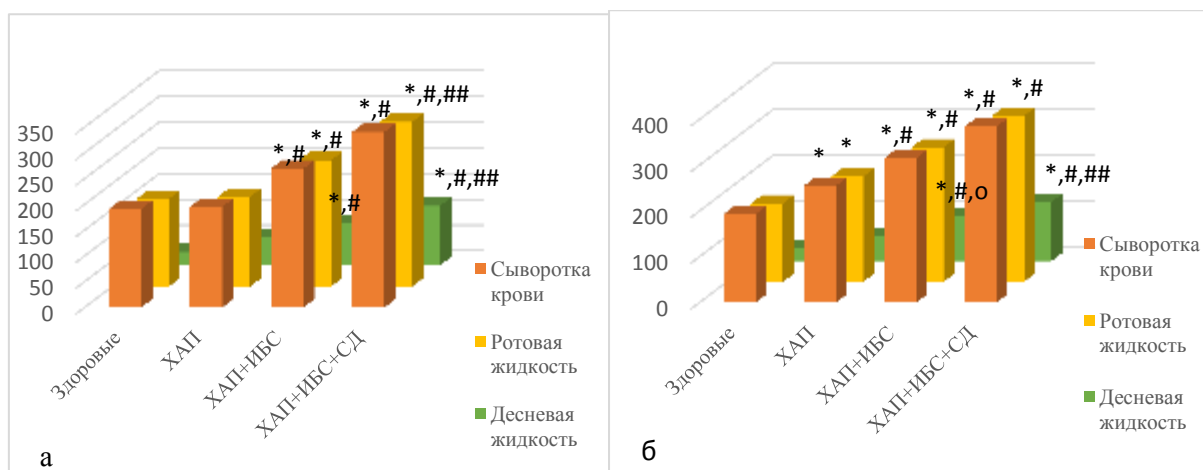
Таблица 3 – Уровень IL-1β в биологических жидкостях у пациентов разных возрастных групп, пг/мл

Исследуемый показатель	Возраст	Уровень сигнальных молекул, пг/мл			
		Здоровые (n=64)	ХАП (n=61)	ХАП + ИБС (n=62)	ХАП+ИБС+СД (n=64)
IL-1β в сыворотке крови	Средний	191,1±22,4	195,5±23,7	269,8±29,8*,#	340,7±32,9*,#
	Пожилой	193,2±20,2	255,0±21,0*	315,4±29,1*,#	384,2±33,5*,#
IL-1β в ротовой жидкости	Средний	170,1±21,4	174,2±22,0	245,1±27,4*,#	319,5±30,2*,##
	Пожилой	171,4±21,0	230,0±21,2*	293,8±28,1*,#	362,5±31,6*,#
IL-1β в десневой жидкости	Средний	26,2±2,9	54,4±4,0	82,4±5,6*,#	115,6±7,3*,##
	Пожилой	28,5±3,0	56,0±4,1	96,9±5,4*,#°	129,0±7,7*,##

* $p < 0,05$ между группами с полиморбидностью и здоровыми пациентами, # $p < 0,05$ между группами с ХАП и ИБС, ## $p < 0,05$ между группами с ХАП и полиморбидностью, ° $p < 0,05$ между группами среднего и пожилого возраста

Можно предположить, что выявленная закономерность связана с незначительными изменениями в системе экспрессии IL-1β при переходе организма от среднего к пожилому возрасту.

Как видно из рисунка 2, наши экспериментальные данные свидетельствуют о том, что уровень IL-1β в сыворотке крови, ротовой и десневой жидкостях можно рассматривать как дополнительный фактор, характеризующий патологический процесс при полиморбидной патологии, включающей ХАП: ХАП+ИБС, ХАП+ИБС+СД2.



* $p < 0,05$ между группами с полиморбидностью и здоровыми пациентами, # $p < 0,05$ между группами с ХАП и ИБС, ## $p < 0,05$ между группами с ХАП и полиморбидностью, ° $p < 0,05$ между группами среднего и пожилого возраста

Рисунок 2 - Концентрация IL-1β в различных биологических образцах у людей среднего возраста (а) и пожилого возраста (б) с различной степенью полиморбидности (пг/мл)

Однако в случае изолированного течения ХАП достоверные отличия между уровнем IL-1β ($p < 0,05$) у больных и практически здоровых людей обнаруживаются только в десневой жидкости, что, по-видимому, связано с особенностями локализации IL-1β-экспрессирующих клеток при ХАП. Отличия в уровне этой сигнальной молекулы в изученных биологических жидкостях, которые получены от людей среднего и пожилого возраста, выражены недостаточно. Достоверные отличия ($p < 0,05$) определяются только в случае ХАП для сыворотки крови и ротовой жидкости и в случае ХАП+ИБС для десневой жидкости (рисунок 2).

Содержание IL-6 в биологических жидкостях у пациентов разных возрастных групп

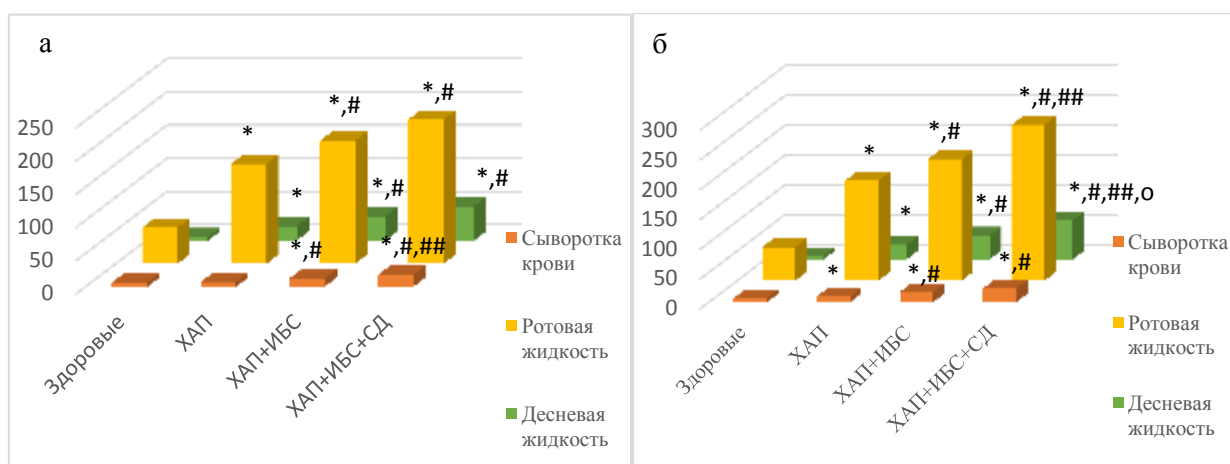
Нами достоверно установлено, что уровень IL-6 в ротовой и десневой жидкостях является показательным для воспалительного ответа при хроническом апиальном периодонтите. Полученные данные анализа крови, ротовой жидкости и жидкости, омывающей десна, свидетельствуют о том, что как у практически здоровых людей, так и у пациентов при ХАП уровень воспалительного ответа (IL-6) практически не отличается в группах разного возраста. Однако во всех биологических жидкостях достоверные аналогичные данные были получены при присоединении полиморбидности (таблица 4).

Таблица 4 – Уровень IL-6 в биологических жидкостях у пациентов разных возрастных групп, пг/мл.

Исследуемый показатель	Возраст	Уровень сигнальных молекул, пг/мл			
		Здоровые (n=64)	ХАП (n=61)	ХАП +ИБС (n=62)	ХАП +ИБС+СД (n=64)
IL-6 в сыворотке крови	Средний	6,8±1,2	7,2±1,3	12,4±1,8*,#	17,9±2,0*,#,#
	Пожилой	6,9±1,3	9,9±1,4*	17,4±2,1*,#	23,2±2,3*,#
IL-6 в ротовой жидкости	Средний	54,5±4,0	150,1±11,1*	184,8±13,2*,#	216,8±15,6*,#
	Пожилой	56,2±4,2	168,0±13,1*	204,4±14,2*,#	261,6±19,8*,#,#
IL-6 в десневой жидкости	Средний	5,4±1,0	21,6±2,1*	36,4±3,6*,#	51,8±5,5*,#
	Пожилой	5,6±1,1	24,0±2,3*	39,8±3,9*,#	65,4±5,7*,#,#,°

* $p < 0,05$ между группами с полиморбидностью и здоровыми пациентами, # $p < 0,05$ между группами с ХАП и ИБС, ## $p < 0,05$ между группами с ХАП и полиморбидностью, ° $p < 0,05$ между группами среднего и пожилого возраста

Как видно из рисунка 3, наши экспериментальные данные свидетельствуют о том, что уровень IL-6 в ротовой и десневой жидкостях можно рассматривать как дополнительный фактор, характеризующий патологический процесс при полиморбидной патологии, включающей ХАП: ХАП+ИБС, ХАП+ИБС+СД 2 типа.



* $p < 0,05$ между группами с полиморбидностью и здоровыми пациентами, # $p < 0,05$ между группами с ХАП и ИБС, ## $p < 0,05$ между группами с ХАП и полиморбидностью, ^o $p < 0,05$ между группами среднего и пожилого возраста

Рисунок 3 - Концентрация IL-6 в различных биологических образцах у людей среднего (а) и пожилого (б) возраста с различной степенью полиморбидности (пг/мл)

Данный показатель в вышеперечисленных жидкостях характеризует воспалительный ответ, несмотря на то, что имеет и противовоспалительные свойства.

Содержание IL-8 в биологических жидкостях у пациентов разных возрастных групп

Повышение интерлейкина 8 показывает общий воспалительный ответ у пациентов пожилого возраста и степень его активности коррелирует со степенью полиморбидности. В тоже время, в локальном очаге воспаления при ХАП у пациентов пожилого возраста провоспалительная система проявляла очень высокий уровень активности (судя по концентрации IL-8 в ротовой и десневой жидкости) по сравнению со здоровыми людьми, что способствовало прогрессированию патологического процесса (таблица 5).

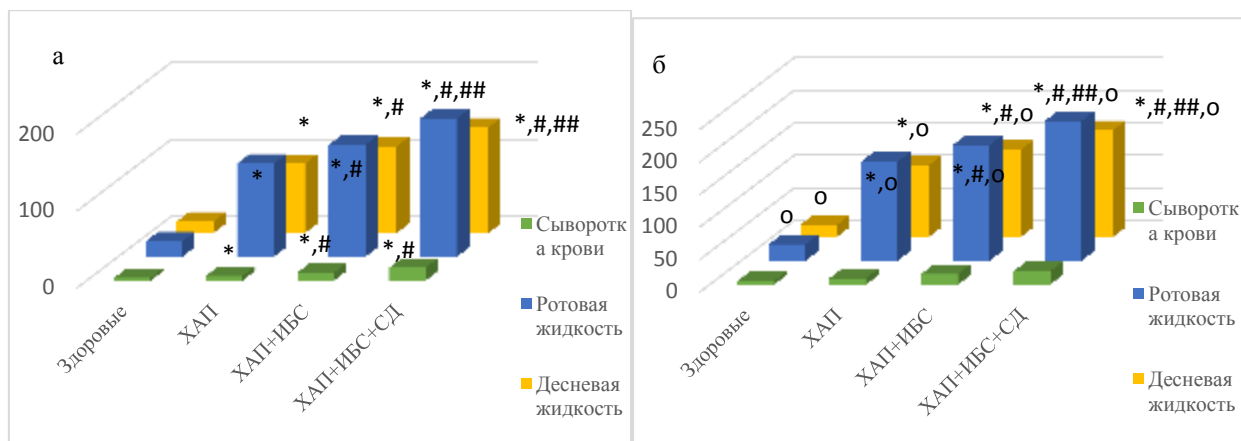
Таблица 5 – Уровень IL-8 в биологических жидкостях у пациентов разных возрастных групп, пг/мл

Исследуемый показатель	Возраст	Уровень сигнальных молекул, пг/мл			
		Здоровые (n=64)	ХАП (n=61)	ХАП +ИБС (n=62)	ХАП +ИБС+СД (n=64)
IL-8 в сыворотке крови	Средний	3,5±0,5	6,0±1,0*	10,4±1,4*, #	16,6±2,0*, #
	Пожилой	5,2±0,6 ^o	9,7±1,3*, ^o	16,3±1,6*, #, ^o	20,4±1,7*, #, ^o
IL-8 в ротовой жидкости	Средний	20,0±1,8	121,2±9,2*	145,5±10,8*, #	179,9±11,9*, #, ##
	Пожилой	25,3±1,9 ^o	152,0±12,1*, ^o	177,8±11,9*, #, ^o	215,0±12,1*, #, ##, ^o
IL-8 в десневой жидкости	Средний	15,0±1,1	90,1±6,1*	112,6±6,8*, #	137,1±8,3*, #, ##
	Пожилой	18,4±1,3 ^o	110,3±7,6*, ^o	134,0±7,5*, #, ^o	163,8±9,8*, #, ##, ^o

* $p < 0,05$ между группами с полиморбидностью и здоровыми пациентами, # $p < 0,05$ между группами с ХАП и ИБС, ## $p < 0,05$ между группами с ХАП и полиморбидностью, ^o $p < 0,05$ между группами среднего и пожилого возраста

Полученные экспериментальные данные по уровню IL-8 в десневой жидкости говорят о том, что клетки, экспрессирующие этот цитокин, расположены непосредственно в тканях (либо рядом с ними), продуцирующих десневую жидкость. Поэтому определение уровня провоспалительного ответа по концентрации IL-8 в десневой жидкости может быть информативным.

В целом, выраженность провоспалительной реакции (судя по концентрации IL-8) является возрастзависимой с тенденцией существенного увеличения при переходе от среднего к пожилому возрасту (рисунок 4).



* $p < 0,05$ между группами с полиморбидностью и здоровыми пациентами, # $p < 0,05$ между группами с ХАП и ИБС, ## $p < 0,05$ между группами с ХАП и полиморбидностью, ^o $p < 0,05$ между группами среднего и пожилого возраста

Рисунок 4 - Концентрация IL-8 в различных биологических образцах у людей среднего (а) и пожилого (б) возраста с различной степенью полиморбидности (пг/мл)

Активность противовоспалительного компонента цитокиновой системы при хроническом апикальном периодонтите на фоне полиморбидной патологии у людей различных возрастных групп

Содержание IL-4 в биологических жидкостях у пациентов разных возрастных групп

В результате изучения концентрации IL-4 в сыворотке крови, ротовой и десневой жидкостях установлено, что выраженность противовоспалительной реакции цитокиновой системы является возрастзависимой с тенденцией существенного снижения при переходе от среднего к пожилому возрасту. При этом существенные различия наблюдаются при сравнении системного (на уровне организма) и локальных уровней распределения этой биологически активной молекулы (таблица 6).

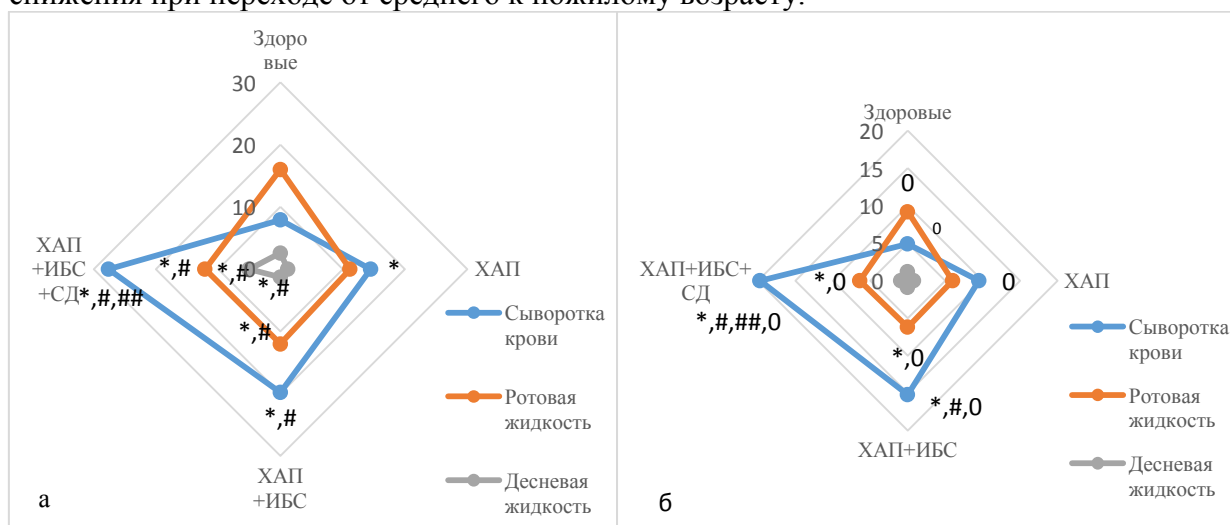
Таблица 6 – Уровень IL-4 в биологических жидкостях у пациентов разных возрастных групп, пг/мл

Исследуемый показатель	Возраст	Уровень сигнальных молекул, пг/мл			
		Здоровые (n=64)	ХАП (n=61)	ХАП +ИБС (n=62)	ХАП +ИБС+СД (n=64)
IL-4 в сыворотке крови	Средний	7,9±1,2	14,5±1,7*	19,8±1,8*, #	27,6±2,1*, #, ##
	Пожилой	4,9±0,9 ^o	9,5±1,4 ^o	15,2±1,5*, #, ^o	19,7±1,8*, #, ##, ^o
IL-4 в ротовой жидкости	Средний	16,0±1,8	11,2±1,4	12,0±1,9*, #	12,1±2,0*, #
	Пожилой	9,2±1,7 ^o	6,0±1,1	6,2±1,1*, ^o	6,4±1,2*, ^o
IL-4 в десневой жидкости	Средний	2,6±0,4	1,2±0,2	1,3±0,2*, #	1,4±0,2*, #
	Пожилой	1,2±0,1 ^o	0,8±0,1 ^o	0,9±0,1*, ^o	0,9±0,1*, ^o

* $p < 0,05$ между группами с полиморбидностью и здоровыми пациентами, # $p < 0,05$ между группами с ХАП и ИБС, ## $p < 0,05$ между группами с ХАП и полиморбидностью, ^o $p < 0,05$ между группами среднего и пожилого возраста

Полученные экспериментальные данные по уровню IL-4 в десневой жидкости говорят о том, что клетки, экспрессирующие этот цитокин, расположены далеко (либо неактивны) от тканей, продуцирующих десневую жидкость. Поэтому определение уровня противовоспалительного ответа по концентрации IL-4 в десневой жидкости не является информативным.

В целом, как видно из рисунка 5, выраженность противовоспалительной реакции (судя по концентрации IL-4) является возрастзависимой с тенденцией существенного снижения при переходе от среднего к пожилому возрасту.



* $p < 0,05$ между группами с полиморбидностью и здоровыми пациентами, # $p < 0,05$ между группами с ХАП и ИБС, ## $p < 0,05$ между группами с ХАП и полиморбидностью, ° $p < 0,05$ между группами среднего и пожилого возраста

Рисунок 5 - Концентрация IL-4 в различных биологических образцах у людей среднего (а) и пожилого (б) возраста с различной степенью полиморбидности (пг/мл).

Таким образом, на системном уровне противовоспалительная система была активна и степень ее активности коррелировала со степенью полиморбидности. В тоже время, на локальном уровне при ХАП противовоспалительная система была подавлена (судя по концентрации IL-4), что способствовало прогрессированию патологического процесса.

Содержание IL-10 в биологических жидкостях у пациентов разных возрастных групп

При исследовании концентрации IL-10 в сыворотке крови, ротовой и десневой жидкостях установлено, что на уровне целостного организма противовоспалительная система активна и степень ее активности коррелирует со степенью полиморбидности. В тоже время, на локальном уровне при ХАП противовоспалительная система подавлена (судя по концентрации IL-10), что способствует прогрессированию патологического процесса (таблица 7).

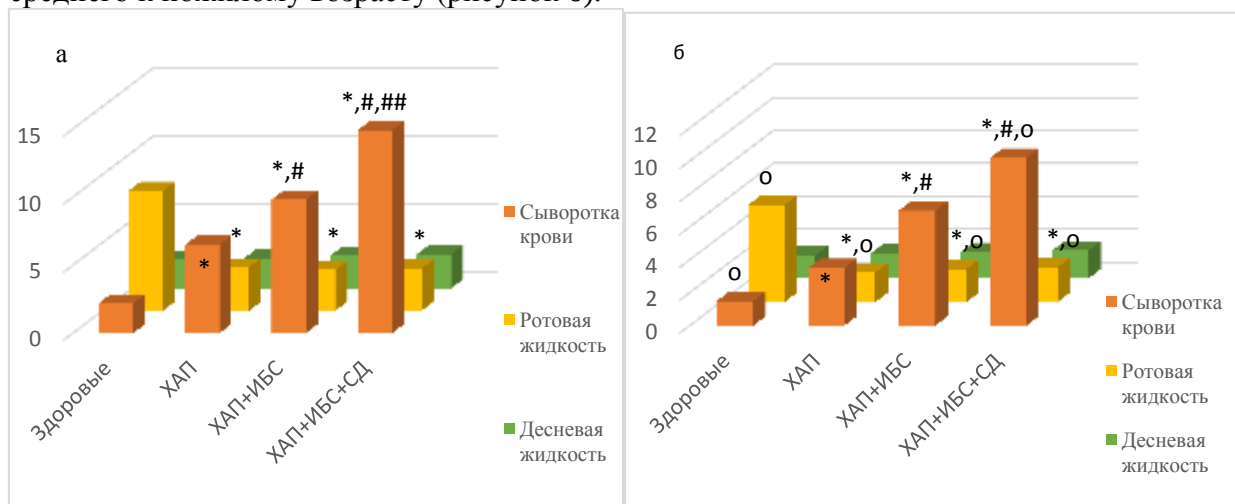
Таблица 7 – Уровень IL-10 в биологических жидкостях у пациентов разных возрастных групп, пг/мл

Исследуемый показатель	Возраст	Уровень сигнальных молекул, пг/мл			
		Здоровые (n=64)	ХАП (n=61)	ХАП +ИБС (n=62)	ХАП +ИБС+СД (n=64)
IL-10 в сыворотке крови	Средний	2,2±0,2	6,5±1,2*	9,8±1,4*, #	14,9±1,8*, #, ##
	Пожилой	1,5±0,2 [°]	3,5±1,0*	7,0±1,2*, #	10,2±1,6*, #, °
IL-10 в ротовой жидкости	Средний	8,8±0,3	3,2±0,2*	3,0±0,2*	3,1±0,3*
	Пожилой	5,9±0,1 [°]	1,8±0,4*, °	2,0±0,2*, °	2,1±0,2*, °
IL-10 в десневой жидкости	Средний	2,1±0,4	2,2±0,4	2,4±0,5	2,5±0,5
	Пожилой	1,4±0,1	1,5±0,2	1,6±0,2	1,7±0,2

* $p < 0,05$ между группами с полиморбидностью и здоровыми пациентами, # $p < 0,05$ между группами с ХАП и ИБС, ## $p < 0,05$ между группами с ХАП и полиморбидностью, ° $p < 0,05$ между группами среднего и пожилого возраста

Полученные экспериментальные данные по уровню IL-10 в десневой жидкости говорят о том, что клетки, экспрессирующие этот цитокин, расположены далеко (либо неактивны) от тканей, продуцирующих десневую жидкость. Поэтому определение уровня противовоспалительного ответа по концентрации IL-10 в десневой жидкости не является информативным.

В целом, выраженность противовоспалительной реакции (судя по концентрации IL-10) является возрастзависимой с тенденцией существенного снижения при переходе от среднего к пожилому возрасту (рисунок 6).



* $p < 0,05$ между группами с полиморбидностью и здоровыми пациентами, # $p < 0,05$ между группами с ХАП и ИБС, ## $p < 0,05$ между группами с ХАП и полиморбидностью, ° $p < 0,05$ между группами среднего и пожилого возраста

Рисунок 6 - Концентрация IL-10 в различных биологических образцах у людей среднего (а) и пожилого (б) возраста с различной степенью полиморбидности (пг/мл).

Таким образом, выраженность противовоспалительной реакции (судя по концентрации IL-10) являлась возрастзависимой с тенденцией существенного снижения при переходе от среднего к пожилому возрасту. На системном уровне противовоспалительная система активна и степень ее активности коррелирует определенным образом со степенью полиморбидности. В тоже время, на локальном уровне при ХАП противовоспалительная система подавлена (судя по концентрации IL-10), что способствует прогрессированию патологического процесса.

Возрастные особенности концентрации лактоферрина, лизоцима и активности пероксидазы в ротовой жидкости при хроническом апикальном периодонтите на фоне полиморбидной патологии

Активность пероксидазы в ротовой жидкости у пациентов разных возрастных групп

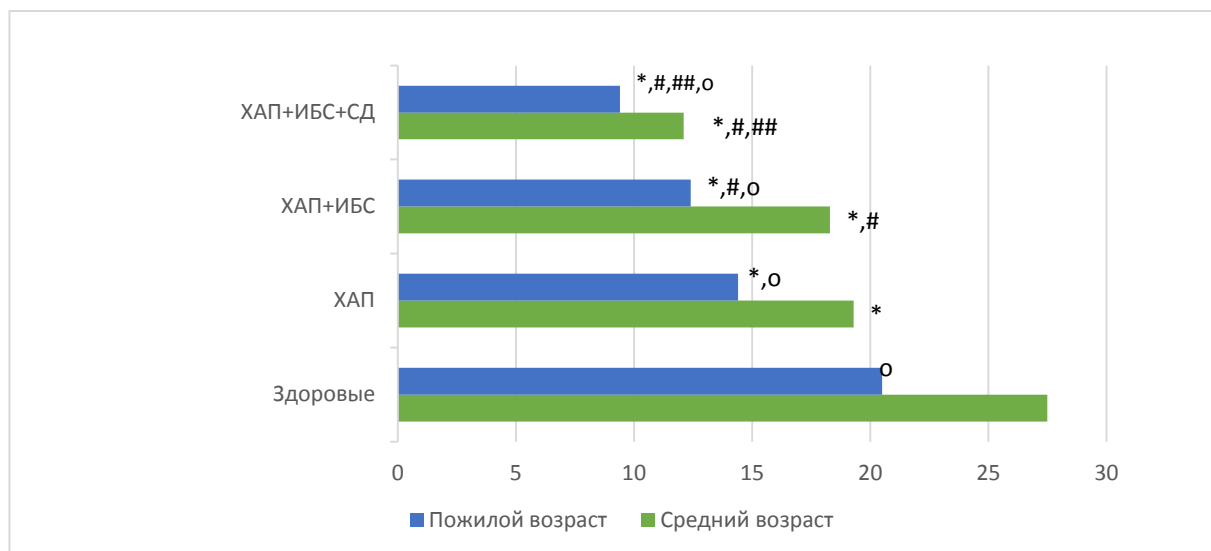
Исследование активности пероксидазы в ротовой жидкости позволило утверждать, что в пожилом возрасте по сравнению со средним возрастом достоверно ($p < 0,05$) снижалась активность этого фермента, представляющего собой неотъемлемый компонент защитной системы ротовой полости. Увеличение полиморбидности приводит к еще большему снижению пероксидазной активности в ротовой жидкости в разных возрастных периодах (таблица 8).

Как показано на рисунке 7, заметное снижение активности пероксидазы в ротовой жидкости наблюдается при присоединении СД2 к комплексу ХАП+ИБС, то есть полиморбидная патология приводит к снижению антибактериальных свойств ротовой жидкости, обусловленных активностью пероксидазы.

Таблица 8 - Активность пероксидазы в ротовой жидкости у пациентов среднего и пожилого возраста, mU.

Группы пациентов	Возраст пациентов	
	средний возраст (n=125)	пожилой возраст (n=126)
Здоровые	27,5±0,3	20,5±0,2 ⁰
ХАП	19,3±0,2*	14,4±0,2*, ⁰
ХАП +ИБС	18,3±0,2*, [#]	12,4±0,1*, ^{#,0}
ХАП +ИБС+СД	12,1±0,1*, ^{#,##}	9,4±0,1*, ^{#,##,0}

* p<0,05 между группами с полиморбидностью и здоровыми пациентами, #p<0,05 между группами с ХАП и ИБС, ## p<0,05 между группами с ХАП и полиморбидностью, ⁰ p<0,05 между группами среднего и пожилого возраста



* p<0,05 между группами с полиморбидностью и здоровыми пациентами, #p<0,05 между группами с ХАП и ИБС, ## p<0,05 между группами с ХАП и полиморбидностью, ⁰ p<0,05 между группами среднего и пожилого возраста

Рисунок 7 - Активность пероксидазы в ротовой жидкости у людей среднего и пожилого возраста с различной степенью полиморбидности (mU)

Таким образом, полиморбидная патология приводила к снижению антибактериальных свойств ротовой жидкости, обусловленных активностью пероксидазы.

Концентрация лизоцима в ротовой жидкости у пациентов разных возрастных групп

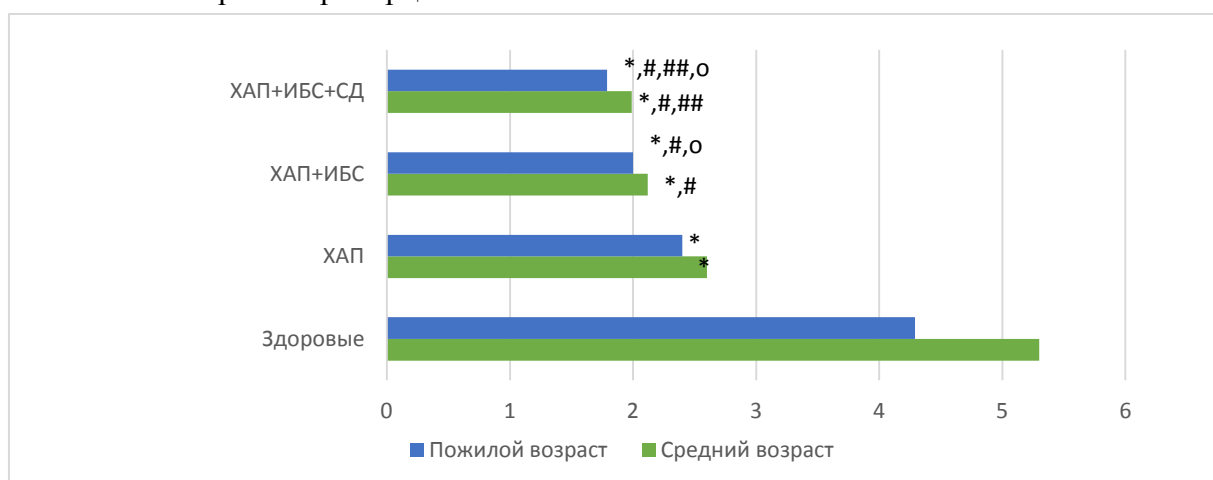
Лизоцим является мощным антибактериальным агентом, во многом определяющим защитные свойства слюны человека. Являясь ферментом класса гидролаз, он разрушает клеточные стенки бактерий [Мелехин В.Д. с соавт., 1981; Alexander M.B., 1994; Hefti A., 2000; Kearns A.E. et al., 2008; Novak N., 2008; Feller L. et al., 2013; Sirak S.V. et al., 2014; Gerdes K., 2016]. В ходе изучения концентрации лизоцима в ротовой жидкости нами было установлено, что в пожилом возрасте по сравнению со средним возрастом происходило достоверное снижение этого показателя (p<0,05). Выявленная закономерность в анализах ротовой жидкости позволяет сделать вывод, что по данным проведенного нами исследования усиление полиморбидности приводит к снижению антибактериальной системы ротовой полости за счет снижения активности лизоцима у пациентов разного возраста, однако в большей степени у лиц пожилого возраста (таблица 9).

Таблица 9 - Концентрация лизоцима в ротовой жидкости у пациентов среднего и пожилого возраста, мкг/мл

Группы пациентов	Возраст пациентов	
	Средний возраст (n=125)	Пожилой возраст (n=126)
Здоровые	5,30±0,03	4,29±0,02
ХАП	2,60±0,02*	2,40±0,02*
ХАП +ИБС	2,12±0,02*, [#]	2,00±0,01*, ^{#,0}
ХАП +ИБС+СД	1,99±0,01*, ^{#,##}	1,79±0,01*, ^{#,##,0}

* p<0,05 между группами с полиморбидностью и здоровыми пациентами, #p<0,05 между группами с ХАП и ИБС, ## p<0,05 между группами с ХАП и полиморбидностью, ⁰ p<0,05 между группами среднего и пожилого возраста

Гидролаза лизоцим гидролизует пептидогликаны клеточной стенки бактерий, тем самым реализуя свою защитную антибактериальную функцию. Увеличение полиморбидности приводит к еще большему снижению концентрации лизоцима в ротовой жидкости в любом возрастном периоде. Как видно из рисунка 8, характер этой зависимости обратно пропорциональный.



* p<0,05 между группами с полиморбидностью и здоровыми пациентами, #p<0,05 между группами с ХАП и ИБС, ## p<0,05 между группами с ХАП и полиморбидностью, ⁰ p<0,05 между группами среднего и пожилого возраста

Рисунок 8 - Концентрация лизоцима в ротовой жидкости у людей среднего и пожилого возраста с различной степенью полиморбидности (мкг/мл.).

Концентрация лактоферрина в ротовой жидкости у пациентов разных возрастных групп

В результате изучения иммуноэндокринных показателей ротовой жидкости установлено, что по мере старения организма концентрация лактоферрина в ней уменьшается. В тоже время, ХАП приводит к достоверному (p<0,05) увеличению концентрации лактоферрина в ротовой жидкости. Повышение степени полиморбидности в связи с развитием метаболического синдрома либо нарушений углеводного обмена достоверно снижает концентрацию лактоферрина в ротовой жидкости (p<0,05) как в пожилом, так и в среднем возрасте (таблица 10).

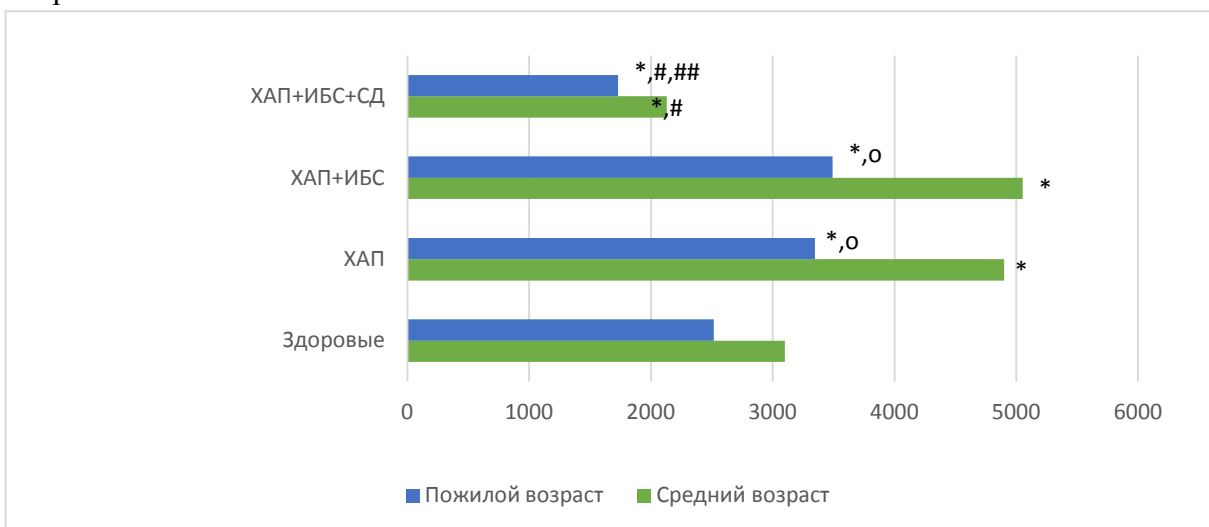
Таблица 10 - Концентрация лактоферрина в ротовой жидкости у пациентов среднего и пожилого возраста, нг/мл.

Группы пациентов	Возраст пациентов	
	средний возраст (n=125)	пожилой возраст (n=126)
Здоровые	3100,5±253,0	2517,0±212,3
ХАП	4900,4±395,4*	3345,6±270,1*, ⁰
ХАП +ИБС	5052,2±397,5*	3490,9±281,1*, ⁰
ХАП +ИБС+СД	2128,6±194,1*, [#]	1729,2±165,4*, ^{#,##}

* p<0,05 между группами с полиморбидностью и здоровыми пациентами, #p<0,05 между группами с ХАП и ИБС, ## p<0,05 между группами с ХАП и полиморбидностью, ⁰ p<0,05 между группами среднего и пожилого возраста

Лактоферрин обладает иммунными свойствами. Полученные нами экспериментальные данные свидетельствуют о том, что с возрастом снижается экспрессия этого белка, а значит опосредованно снижается уровень местного иммунитета. ХАП приводит к достоверному ($p < 0,05$) увеличению концентрации лактоферрина в ротовой жидкости. В тоже время комплекс ХАП+ИБС существенно не отличается по этому показателю от монопатологии ХАП ($p > 0,05$).

Как видно из рисунка 9, повышение степени полиморбидности в связи с развитием метаболического синдрома либо нарушений углеводного обмена достоверно снижает концентрацию лактоферрина в ротовой жидкости ($p < 0,05$) как в пожилом, так и в среднем возрасте.



* $p < 0,05$ между группами с полиморбидностью и здоровыми пациентами, # $p < 0,05$ между группами с ХАП и ИБС, ## $p < 0,05$ между группами с ХАП и полиморбидностью, ⁰ $p < 0,05$ между группами среднего и пожилого возраста

Рисунок 9 - Концентрация лактоферрина в ротовой жидкости у людей среднего и пожилого возраста с различной степенью полиморбидности (нг/мл)

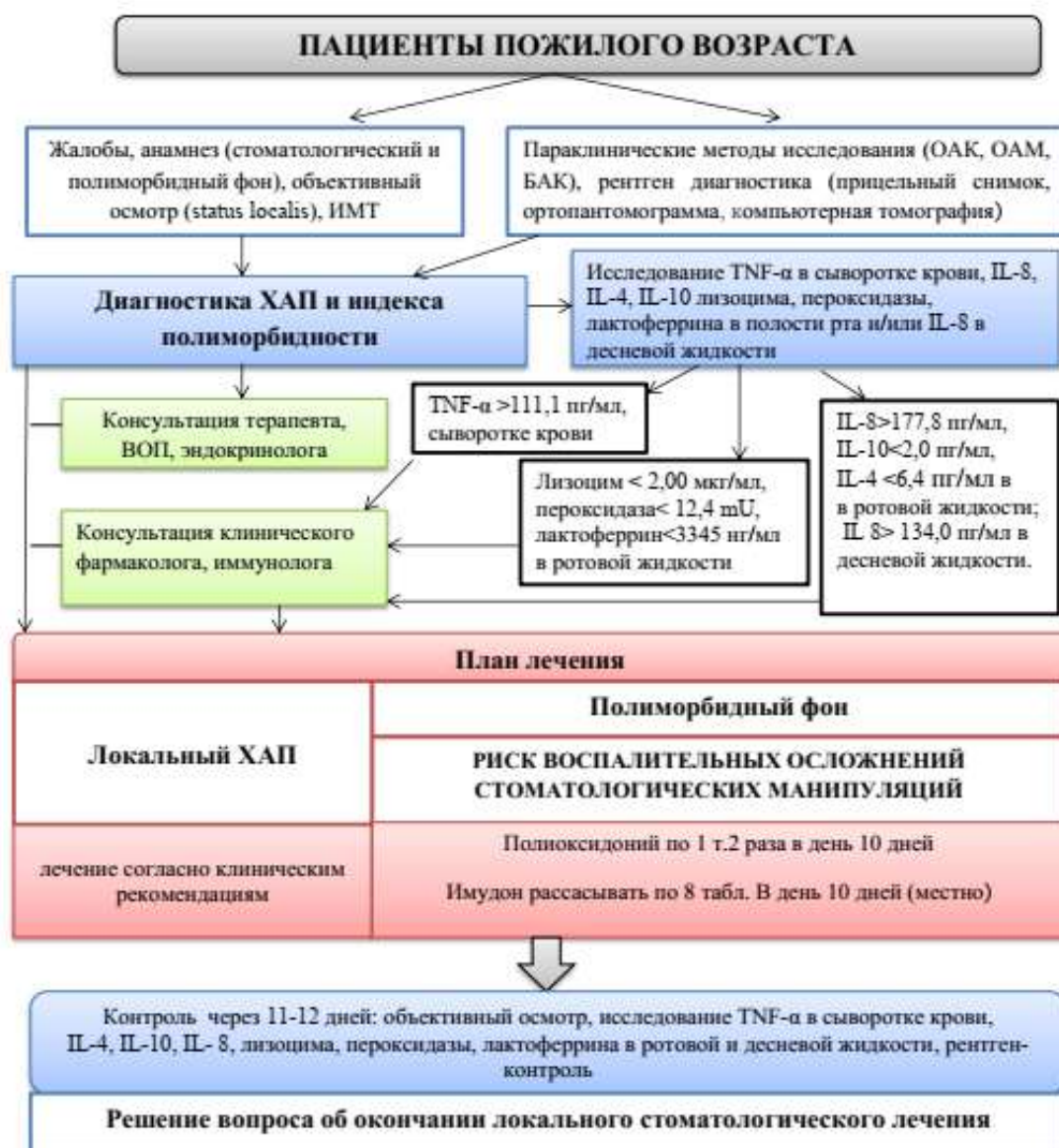
Скорее всего, это отражает подавление секреторного иммунитета слизистой оболочки полости рта под влиянием системных метаболических нарушений при СД2. Обнаруженная зависимость безусловно должна учитываться при разработке программ комплексной терапии полиморбидной патологии ХАП + ИБС + СД2.

Таким образом, наши данные показали, что при наличии у пожилых пациентов полиморбидности, в полости рта увеличивается содержание провоспалительных сигнальных молекул (IL 8), снижается содержание противовоспалительных (IL-4, IL-10), антиоксидантных молекул (пероксидаза) и пептидов с антимикробными свойствами (лизоцим, лактоферрин), что снижает эффективность местной иммунной защиты и потенциально способствует прогрессированию патологического процесса и является фактором риска воспалительных осложнений стоматологических манипуляций. При этом, ХАП может расцениваться как полноценный участник полиморбидного гериатрического континуума, поскольку при его сочетании с соматической полиморбидной патологией в сыворотке крови увеличивается содержание провоспалительных цитокинов (TNF- α). Выявленные иммуноэндокринные изменения показали нам необходимость оптимизации тактики оказания стоматологической помощи пациентам пожилого возраста с хроническим апикальным периодонтитом на фоне полиморбидной патологии путем раннего прогнозирования риска воспалительных осложнений пульпы, периодонта и костной ткани в области причинного зуба и лечения, направленного на повышение антибактериальной активности ротовой жидкости и поддержание противовоспалительной цитокиновой системы на локальном уровне.

Оптимизация стоматологической помощи пациентам пожилого возраста с хроническим апикальным периодонтитом на фоне полиморбидной патологии

На основании полученных данных первого этапа, мы оптимизировали лечебно-диагностическую тактику стоматологической помощи пациентам пожилого возраста с ХАП и полиморбидной патологией, которая заключается в следующем. При обращении пожилого пациента за стоматологической помощью, на основании жалоб, анамнеза и/или по данным медицинской документации и при первичном обследовании диагностируется ХАП и наличие сопутствующей патологии. Для коррекции сопутствующей патологии, при необходимости, больному рекомендуют консультацию терапевта, ВОП, эндокринолога. С целью прогнозирования риска воспалительных осложнений пульпы, периодонта и костной ткани в области причинного зуба в процессе консервативного стоматологического лечения, ухудшения качества санации полости рта и увеличения сроков, при разработке плана лечения необходимо исследование уровня провоспалительных цитокинов IL-8 в ротовой и/или десневой жидкости и противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10) в полости рта, а также в качестве дополнительного маркера снижения антибактериальной активности ротовой жидкости целесообразно учитывать концентрацию лактоферрина/активность пероксидазы/концентрацию лизоцима.

В качестве дополнительного маркера развивающегося общего иммунного воспаления при ХАП возможно исследование провоспалительного цитокина - TNF- α в сыворотке крови. В стандартный план лечебно-диагностической помощи при риске воспалительных осложнений пульпы, периодонта и костной ткани в области причинного зуба в процессе консервативного стоматологического лечения, помимо лечения согласно Клиническим рекомендациям (протоколам лечения) при диагнозе болезни периапикальных тканей, утвержденные Постановлением №18 Совета Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая Ассоциация России» от 30.09.2014 г, актуализированы 02.08.2018 года, после консультации с фармакотерапевтом, добавляется местно иммуностимулятор имудон (8 таблеток в день 10 дней), который за счет снижения уровня провоспалительных цитокинов и повышения концентрации противовоспалительных цитокинов, увеличения концентрации локальных факторов защиты, способствует повышению антибактериальной активности ротовой жидкости и поддержанию противовоспалительной цитокиновой системы на локальном уровне. А также препарат общего действия-иммуномодулятор полиоксидоний 12 мг (по 1 т 2 раза в день 10 дней) для коррекции выработки провоспалительных цитокинов (в частности TNF- α), что влияет на общий иммунитет и увеличивает резистентность организма в отношении инфекций различной этиологии. Решение вопроса об окончании стоматологического лечения, постановке постоянной конструкции, введении причинного зуба в окклюзию принимается не только на основании рентген-контроля, но и при снижении концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, ротовой и десневой жидкости, повышения уровня противовоспалительных цитокинов в ротовой полости и повышении концентрации лактоферрина, активности пероксидазы, концентрации лизоцима в ротовой жидкости (блок-схема 1).



Блок-схема 1 – Оптимизация стоматологической помощи пациентам пожилого возраста с ХАП на фоне полиморбидной патологии

Внедрение оптимизированной тактики стоматологической помощи пациентам пожилого возраста с хроническим апикальным периодонтитом на фоне полиморбидной патологии

Нами доказано, что при применении предлагаемой тактики лечения пожилых пациентов с ХАП и полиморбидностью достоверно улучшает состояние общего иммунного ответа и параметров местного иммунитета, а также сокращает сроки лечения пациентов (таблица 11).

Таблица – 11 Содержание провоспалительных, противовоспалительных молекул и пептидов с антимикробными свойствами в ротовой полости у пациентов контрольной и основной групп

Показатели	В начале лечения		Через 11 дней	
	Контрольная группа (n=38)	Основная группа (n=45)	Контрольная группа (n=38)	Основная группа (n=45)
IL-8 (пг/мл)	211,4±12,1	214,2±9,2	197,5±8,4	174,6±7,6*,**
IL-4 (пг/мл)	6,2±0,9	6,1±0,7	6,7±0,7	8,3±0,5*
Лизоцим (мкг/мл)	1,72±0,01	1,73±0,01	1,73±0,01	2,31±0,01*,**

* p<0,05 внутри группы, ** p<0,05 между группами

Как видно из таблицы 11, уровень провоспалительного IL-8 в полости рта в основной группе достоверно уменьшился с 214,2±9,2 пг/мл до 174,6±7,6 пг/мл (p<0,05), достоверно увеличилось содержание противовоспалительного IL-4 с 6,1±0,7 пг/мл до 8,3±0,5 пг/мл и лизоцима с 1,73±0,01 мкг/мл до 2,31±0,01 мкг/мл (p<0,05). В контрольной группе достоверного уменьшения/увеличения сигнальных молекул в полости рта не получено.

Также следует отметить, что у пациентов основной группы при применении оптимизированной тактики стоматологического лечения достоверно уменьшилось содержание TNF-α в сыворотке крови с 119,1±4,3 пг/мл до 84,2±3,6 пг/мл, p<0,05. В контрольной группе достоверного уменьшения TNF-α в сыворотке крови не получено (таблица 12).

Таблица – 12 Содержание TNF-α в сыворотке крови у пациентов контрольной и основной групп (пг/мл)

Группы пациентов	В начале лечения	Через 11 дней
Контрольная группа (n=38)	116,3±3,2	109,4±4,5
Основная группа (n=45)	119,1±4,3	84,2±3,6*,**

* p<0,05 внутри группы, ** p<0,05 между группами

Также следует отметить, что у пациентов основной группы окончание локального стоматологического лечения было на 14,3±1,1 сутки, тогда как у пациентов контрольной группы на 21,6±2,1 сутки.

При этом восстановление функции зуба наступила у 86,7% пациентов основной группы и 51,3% пациентов контрольной группы.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов среднего возраста с ХАП уровень TNF-α в сыворотке крови при нарастании степени полиморбидности достоверно повышается на 27,7%, у пациентов пожилого возраста – на 39,6%. Выраженность противовоспалительной реакции при оценке концентраций IL-4 и IL-10 в сыворотке крови при ХАП является возрастзависимой с тенденцией к снижению на 34,5% (по уровню IL-4) и на 46,1% (по уровню IL-10) при переходе от среднего к пожилому возрасту, с увеличением полиморбидности происходит достоверное нарастание уровня IL-4 на 71,4% у пациентов среднего возраста и на 75,1% у пациентов пожилого возраста и IL-10 на 56,4% и на 65,7% соответственно.

2. Полиморбидная патология у пациентов с ХАП достоверно приводит к увеличению концентрации провоспалительного IL-8 в ротовой жидкости на 32,6% у людей среднего возраста и 29,3% у людей пожилого возраста и подавлению противовоспалительной системы: концентрация IL-4 снижается на 7,4% и 6,3% соответственно, IL-10 - на 3,1% и 14,3% соответственно, что способствует прогрессированию патологического процесса.

3. В пожилом возрасте по сравнению со средним достоверно снижается на 25,5% активность пероксидазы, на 19,1 % концентрация лизоцима и 18,8% концентрация

лактоферрина в ротовой жидкости. При ХАП достоверно уменьшается концентрация лизоцима на 29,8% в среднем и пожилом возрасте, активность пероксидазы уменьшается на 50,9% и 44,1% соответственно; с постепенным уменьшением концентрации лизоцима на 23,4% и 25,4% соответственно, активности пероксидазы - на 37,3% и 34,7% соответственно по мере нарастания полиморбидности. ХАП приводит к достоверному увеличению концентрации лактоферрина в ротовой жидкости на 36,7% в среднем и 24,8% в пожилом возрасте со снижением концентрации лактоферрина по мере нарастания полиморбидности на 31,3% у пациентов и среднего и пожилого возраста по сравнению с практически здоровыми людьми.

4. Оптимизированная тактика стоматологической помощи пациентам пожилого возраста с ХАП на фоне полиморбидной патологии заключается в ранней диагностике риска воспалительных осложнений пульпы, периодонта и костной ткани в области причинного зуба в процессе консервативного стоматологического лечения, ухудшения качества санации полости рта и увеличения сроков лечения путем изучения уровня IL-4, IL-8, IL-10 в ротовой полости для характеристики местной воспалительной иммунной реакции, а также уровня лизоцима, пероксидазы и лактоферрина как маркеров секреторного иммунитета слизистой оболочки полости рта и TNF- α в сыворотке крови как маркера развивающегося общего иммунного воспаления с назначением препаратов общего (полиоксидоний 12 мг) и местного действия (имудон), что способствует повышению антибактериальной активности ротовой жидкости и поддержанию противовоспалительной цитокиновой системы на локальном и общем уровне.

5. Внедрение оптимизированной тактики стоматологического лечения пожилых пациентов с ХАП на фоне полиморбидной патологии способствует восстановлению функции зуба у 86,7% пациентов, уменьшению сроков окончания стоматологического лечения на 33,8% за счет достоверного локального снижения уровня провоспалительного IL-8 на 18,5%, повышения уровней противовоспалительного IL-4 на 26,5% и лизоцима на 25,1% и уменьшению концентрации в сыворотке крови провоспалительного TNF- α на 29,3%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Программы стоматологического лечения больных пожилого возраста с диагнозом ХАП должны включать мероприятия, учитывающие вероятную полиморбидность патологии с повышенным риском местных осложнений во время лечения.

2. При разработке стандартов оказания медицинской помощи людям пожилого возраста, которые страдают ХАП, следует учитывать необходимость обязательной поддержки противовоспалительной цитокиновой системы организма на локальном уровне за счет включения в схемы лечения иммуностимулирующих препаратов местного действия, таких как, имудон, способных снизить локальную концентрацию IL-8 в ротовой и десневой жидкости, повысить концентрацию IL-4 и IL-10 и увеличить активность лизоцима, пероксидазы, лактоферрина. В программы комплексной фармакотерапии ХАП, особенно у людей пожилого возраста с полиморбидностью необходимо включать иммуномодулирующие лекарственные средства, способствующие снижению экспрессии TNF- α в сыворотке крови, таких как полиоксидоний 12 мг.

3. «Устройство для забора биологической жидкости» (Патент на полезную модель № 183277) может быть использовано в стоматологии для не инвазивного забора проб ротовой жидкости, а также для хранения биологической жидкости непосредственно в пробирке устройства.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах, включенных в Scopus, WOS

1. Age peculiarities of the pro-inflammatory component of cytokine profile in chronic odontogenic infection affected by polymorbid pathology / S.G. Gorelik, **N.V. Buryagina**, M.M. Kiselevich, S.V. Bulgakova // Asian Journal of Pharmaceutics. – 2018. – Vol. 12, № 4, suppl. – P. S1531-S1537.

Статьи в журналах, включенных в Перечень ВАК Минобрнауки РФ

2. Особенности иммунологических изменений полости рта при полиморбидном гериатрическом континууме / С.Г. Горелик, **Н.В. Бурягина**, А.А. Барабанщиков [и др.] // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2020. – № 3. – С. 530-539.

3. **Бурягина, Н.В.** Оптимизация стоматологической помощи пациентам пожилого возраста с хроническим апикальным периодонтитом на фоне полиморбидной патологии / Н.В. Бурягина, С.Г. Горелик // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 225-229.

4. Биохимические свойства ротовой жидкости при синдроме мальнутриции у пациентов со старческой астенией / С.И. Матевосян, Т.В. Кветная, **Н.В. Бурягина**, Э.Е. Сатардинова // Клиническая геронтология. – 2018. – Т. 24, № 5-6. – С. 25-29.

5. **Бурягина, Н.В.** Состояние мукозального иммунитета полости рта при хроническом апикальном периодонтите / Н.В. Бурягина, К.И. Прощаев, В.И. Бессарабов // Российский стоматологический журнал. – 2014. – № 2. – С. 30-31.

6. **Бурягина, Н.В.** Хроническая оральная инфекция на фоне ишемической болезни сердца / Н.В. Бурягина // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 5, ч. 2. – С. 250-255.

В других журналах

7. Изменения биологических маркеров в ротовой жидкости при синдроме старческой астении и нарушений нутритивного статуса на фоне полиморбидности / С.И. Матевосян, **Н.В. Бурягина**, Т.В. Кветная, Г.И. Гурко // Геронтология. – 2017. – Т. 5, № 3. – URL: <https://gerontology.su/magazines?text=271> (дата обращения: 10.02.2021).

8. Матевосян, С.И. Особенности провоспалительного цитокинового профиля при синдроме старческой астении на фоне полиморбидной патологии / С.И. Матевосян, **Н.В. Бурягина** // Геронтология. – 2016. – Т. 4, № 2. – URL: <https://gerontology.su/magazines?text=262> (дата обращения: 10.02.2021).

9. **Бурягина, Н.В.** Вклад возраста и соматической патологии в оценку состояния мукозального иммунитета полости рта при хроническом апикальном периодонтите / Н.В. Бурягина, В.И. Бессарабов // Геронтология. – 2013. – Т. 1, № 4. – URL: <https://gerontology.su/magazines?text=131> (дата обращения: 10.02.2021).

10. **Бурягина, Н.В.** Мониторинг состояния зубочелюстной системы с общей соматической патологией / Н.В. Бурягина, К.И. Прощаев // Геронтологический журнал им. В.Ф. Купревича. – 2012. – Т. 3, № 4-5. – С. 47-52.

Тезисы и материалы конференций

11. **Бурягина, Н.В.** Тактика лечения пожилых пациентов с хроническим апикальным периодонтитом / Н.В. Бурягина // Академические геронтологические чтения к 80-летию академика Е.Ф. Конопки (1939-2010) : материалы междунар. науч. конф., Киев, 21-22 марта 2019 г. / Нац. акад. наук Беларуси, Ин-т радиобиологии, Белорус. респ. геронтол. обществ. объедин. ; гл. ред. И.А. Чешик. – Гомель, 2019. – С. 32-33.

12. **Бурягина, Н.В.** Возрастные особенности мукозального иммунитета полости рта при хроническом апикальном периодонтите на фоне общесоматической патологии / Н.В. Бурягина, В.И. Бессарабов, И.С. Гонtareва // Стоматология славянских государств : сб. трудов по материалам VIII междунар. науч.-практ. конф., Белгород, 27 окт. - 1 нояб. 2015 г. / НИУ «БелГУ», Белгор. стоматол. ассоц. ; под ред.: А.В. Цимбалистова, Б.В. Трифонова, А.А. Копытова. – Белгород, 2015. – С. 56-60.

13. Уникальный метод расщепления и расширения альвеолярного гребня с последующей имплантацией / Й. Ким, С.М. Соколов, **Н.В. Бурягина** [и др.] // Стоматология славянских государств : сб. трудов по материалам VIII междунар. науч.-практ. конф., Белгород, 27 окт. - 1 нояб. 2015 г. / НИУ «БелГУ», Белгор. стоматол. ассоц. ; под ред.: А.В. Цимбалистова, Б.В. Трифонова, А.А. Копытова. – Белгород, 2015. – С. 128-132.

14. **Бурягина, Н.В.** Необходимость в иммунокорректирующей терапии при комплексном лечении хронической оральной инфекции у лиц пожилого и старческого возраста / Н.В. Бурягина // Геронтологический журнал им. В.Ф. Купревича. – 2013. – Т. 4, № 1-2. – С. 10-11. – (Материалы I международной научно-практической конференции «Фармакология, фармацевтическая технология и фармакотерапия в обеспечении активного долголетия», г. Киев, 4-5 апр. 2013 г.).

Патенты

15. Устройство для забора биологической жидкости из организма : патент на полезную модель № 183277 Рос. Федерация : МПК А61М 1/00, А61В 10/02 / С.Г. Горелик, **Н.В. Бурягина**, Е.В. Милютина [и др.] ; заявитель и патентообладатель ФГАОУ ВО «Белгор. гос. нац. исслед. ун-т» (НИУ «БелГУ»). – № 2018117373 ; заявл. 10.05.2018 ; опубл. 17.09.2018. – Бюл. 26.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ИБС	ишемическая болезнь сердца
СД 2	сахарный диабет второго типа
ФК	функциональный класс
ХАП	хронический апикальный периодонтит
IL-1 β (4, 6, 8, 10)	интерлейкины 1 β , 2, 4, 6, 8, 10
TNF- α	фактор некроза опухоли α