

УДК 616.31.17 – 0.08.1 – 0.8:615.27:615.356

©І. П. Мазур¹, С. І. Сміян², І. І. Білозецький², І. І. Свистун²Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика¹
ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”²**ВПЛИВ СИСТЕМНИХ ІМУННИХ ПОРУШЕНЬ НА ПЕРЕБІГ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ**

ВПЛИВ СИСТЕМНИХ ІМУННИХ ПОРУШЕНЬ НА ПЕРЕБІГ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ – Метою роботи було вивчити взаємозв'язки між перебігом генералізованого пародонтиту (ГП) у хворих на ревматоїдний артрит (РА) та маркерами системного запалення і остеопорозом. Обстежено 115 пацієнтів із РА, у яких визначили ступінь ГП, рівень С-реактивного протеїну, антитіл до циклічного цитрулінового пептиду (АТ до ЦЦП), ревматоїдного фактора (РФ) і показники мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) методом двофотонної рентгенівської абсорбціометрії (DPX-A “Lunar” (США)). Оцінка поширення ГП у пацієнтів із РА і різним ступенем остеопорозу свідчила про вірогідну більшість обстежених із тяжким ГП (II і III ступенів) при наявності АТ до ЦЦП, серопозитивного варіанта РА і супутніх остеопенії та остеопорозу. Показано, що хворі з РА, які демонстрували ознаки здорового пародонта, мали нормальні показники маркерів системного запалення і МЩКТ. Встановлено, що тяжкість ГП вірогідно асоціюється у пацієнтів із наявністю АТ до ЦЦП, РФ та остеопорозом.

ВЛИЯНИЕ СИСТЕМНЫХ ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ НА ТЕЧЕНИЕ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ – Целью работы было изучить взаимосвязи между течением генерализованного пародонтита (ГП) у больных ревматоидным артритом (РА) и маркерами системного воспаления и остеопорозом. Обследовано 115 пациентов с РА, у которых определяли степень ГП, уровни С-реактивного протеина, антител к циклическому цитрулиновому пептиду (АТ к ЦЦП), ревматоидного фактора (РФ) и показатели минеральной плотности костной ткани (МПКТ) методом двухфотонной рентгеновской абсорбциометрии (DPX-A “Lunar” (США)). Оценка распространенности ГП у пациентов с РА с разной степенью остеопороза свидетельствовала, что статистически значимое большинство обследованных было с тяжелым ГП (II и III степеней) при условии выявления АТ к ЦЦП, серопозитивного варианта РА и сопутствующих остеопении и остеопороза. Показано, что больные с РА, демонстрировавшие признаки здорового пародонта, имели нормальные показатели маркеров системного воспаления и МПКТ. Установлено, что степень тяжести ГП достоверно ассоциируется у пациентов с наличием АТ к ЦЦП, РФ и остеопорозом.

INFLUENCE OF SYSTEMIC IMMUNE DISORDERS ON GENERALIZED PERIODONTITIS COURSE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS – To establish the relationship between generalized periodontitis (GP) progression in patients with rheumatoid arthritis (RA) and markers of systemic inflammation and osteoporosis was the purpose of the work. 115 patients with RA, for whom the degree of GP, levels of C-reactive protein, antibodies to cyclic citrullinated peptide (anti-CCP), rheumatoid factor (RF) and indices of bone mineral density (BMD) by Dual-energy X-ray absorptiometry (DPX-A “Lunar” (USA)) were determined. Evaluation of GP prevalence in patients with RA with different degree of low bone mass showed that significant majority of examined patients with severe GP (II and III degrees) had positive anti-CCP, seropositive RA, concomitant osteopenia and osteoporosis. It was established, that patients with RA, who showed the features of healthy periodontal tissues, had normal levels of systemic inflammation and BMD markers. It was determined that the severity of GP is significantly associated in patients with anti-CCP, RF and low bone mass.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, генералізований пародонтит, остеопенія, остеопороз.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, генерализованный пародонтит, остеопения, остеопороз.

Key words: rheumatoid arthritis, generalized periodontitis, osteopenia, osteoporosis.

ВСТУП Багаточисельні дослідження в галузі стоматології і пародонтології викликають багато запитань про взаємозв'язки генералізованого пародонтиту (ГП) і ревматоїдного артриту (РА). З одного боку, вважається, що ділянка ураження пародонта як й ураження суглобів, є позасуглобовою структурою прикладання порушення аутоімунітету, з іншого, що імунні реакції при РА сприяють прогресуванню пародонтиту, який, у свою чергу, може призвести до деякого фенотипу РА, що зумовлює більш тяжкий перебіг суглобової патології [1].

Відомо, що пародонтит є одним з найпоширеніших захворювань, яке характеризується руйнуванням сполучної тканини й альвеолярного відростка у відповідь на запалення як місцевого, так й системного характеру. Тяжкий пародонтит призводить до втрати зубів у 5–20 % дорослого населення в усьому світі й може проявлятися будь-якою з декількох форм, таких як агресивний пародонтит і пародонти, як прояв системного захворювання [2, 3].

За умов РА внаслідок нагромадження цитокінів значно прискорюється резорбція кісткової тканини, що призводить до виникнення системного остеопорозу (ОП), основними детермінантами якого є системні імунні порушення і який також тісно пов'язаний з локальною резорбцією альвеолярного відростка. В огляді літератури, що включає стратегію пошуку за базою даних MEDLINE (з 1980 року до січня 2014 року) [4], було переконливо доведено, що системні запальні прояви відіграють вагомий роль як у виникненні, так і в прогресуванні ГП. Позиція та роль тих чи інших маркерів запального процесу широко дискутуються у висновках результатів досліджень різних авторів [5, 6]. Наукова спільнота одностайно з нетерпінням чекає майбутніх досліджень у цій галузі й сподівається на факти, які допоможуть вирішити ці важливі питання [1]. Тому метою даного дослідження було вивчити взаємозв'язки між перебігом ГП у хворих на РА та маркерами системного запалення й ОП.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Для здійснення поставленої мети проведено комплексне дослідження, в якому взяли участь 115 хворих на РА віком від 49 до 68 років. Обстеження пацієнтів проводили за традиційною методикою і включали збір анамнезу, огляд, пальпацію органів і тканин рота, інструментальне обстеження, ортопантомографію та визначення рентгенологічних та пародонтальних індексів. Лабораторне обстеження пацієнтів включало загальний та біохімічний аналізи крові, визначення рівнів С-реактивного протеїну (СРП) та ревматоїдного фактора (РФ) методом латекс-аглотинації, оцінку титру антитіл до циклічного цитруліново-

го пептиду (АТ до ЦЦП) методом ELISA (діагностична межа ≥ 15 ум. од./мл). Для характеристики активності РА використовували шкалу активності хвороби DAS28 (з включенням у формулу для розрахунку як значення ШОЕ, так і СРП), згідно з якою високої активності відповідають $>5,1$ бала, помірній $>3,2$ – $\leq 5,1$ бала, низькій $\leq 3,2$ бала. Стадії системного остеопорозу визначали шляхом оцінки мінеральної щільності скелета (денситометрії), яку проводили методом двофотонної рентгєнівської абсорбціометрії на денситометрі DPX-A фірми "Lunar" (США). Досліджували поперековий відділ хребта, шийку лівої стегнової кістки. Інтерпретація отриманих результатів ґрунтувалася на рекомендаціях ВООЗ (до -1 SD – норма, від -1 до $-2,5$ SD – остеопенія, менше $-2,5$ SD – остеопороз). Обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України" в програмному пакеті Statsoft STATISTICA. Залежно від типу даних (якісні, кількісні), закону розподілу, парного або множинного порівняння використовували параметричні (коефіцієнт Стьюдента – t) і непараметричні (U-критерій Манна Уїтні) критерії. Силу та направлення зв'язків між кількісними чи якісними параметрами визначали за допомогою парного коефіцієнта рангової лінійної кореляції Спірмена (r). Рівень значимості приймали рівним $p < 0,05$. Також використано три різних методи кластеризації, що базуються на різних математичних теоріях: класичний метод k-середніх, карти Кохонена (нейронні мережі), нечіткі k-середні (нечітка логіка).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед обстежених пацієнтів лише 13 % мали здоровий пародонт (рис. 1). Більшість пацієнтів мала ГП I і II ступенів. Вивчення системних порушень кісткової тканини свідчило про високий відсоток пацієнтів з ОП. Так, серед обстежених ОП констатовано у 42,8 % пацієнтів, остеопенію – у 26,7 %, нормальну мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) спостерігали у 30,5 % хворих.

Беручи до уваги той факт, що рівень СРП є патогенним маркером запального процесу як за умов РА, так і при інших запальних захворюваннях, ми провели аналіз його вмісту в пацієнтів із різним ступенем ГП. Проведена оцінка свідчила (рис. 2), що рівень СРП був достовірно вищим у пацієнтів з II і III ступенями ГП,

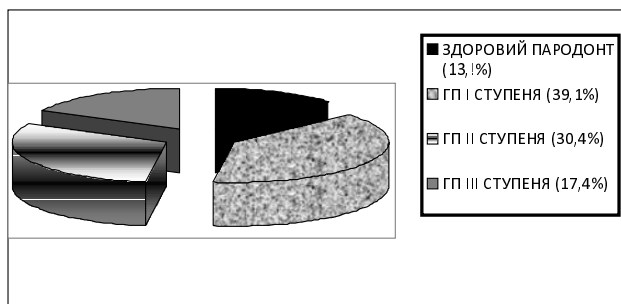


Рис. 1. Поділ пацієнтів за ступенем генералізованого пародонтиту.

причому за умов II ступеня він був у 1,9 раза ($p_{0-II} = 0,0001$), а за умов III ступеня – в 2,06 раза ($p_{0-III} = 0,0001$) вище норми. Одночасно слід зазначити, що різниця вмісту показника, що вивчається, між I і II та між I і III ступенями ГП при РА була значущою ($p = 0,001$). Таким чином, можна констатувати, що з прогресуванням ГП відбувається збільшення СРП у пацієнтів із РА.

Сучасні дослідження в напрямку вивчення несприятливого перебігу РА опираються на патологічний вплив АТ до ЦЦП, роль яких є безсумнівним фактом агресивності й прогресування даного захворювання. У доступних наукових джерелах щодо вивчення впливу позитивності АТ до ЦЦП за умов РА на перебіг ГП більшість авторів показує взаємозв'язок між даними маркерами РА і станом пародонта та перебігом ГП. Тому вважали за доцільне вивчити вплив рівня АТ до ЦЦП та сам факт їх наявності на тяжкість ГП. Аналіз отриманих даних свідчив (табл. 1) про вірогідні відмінності кількісного значення даного показника серед пацієнтів із різним ступенем ГП. Так, у пацієнтів з I ступенем ГП рівень АТ до ЦЦП був у 4,6 раза, з II ступенем – в 2,1 раза і з III ступенем – у 6,9 раза вище норми. Слід зазначити, що найвищий його вміст констатовано у пацієнтів із тяжким ГП.

Під час проведення дисперсійного аналізу Краскла-Уолліса статистичних характеристик було з'ясовано, що критерій Краскла-Уолліса ($N = 12,94$) статистично значущий ($p = 0,0048$) за показником АТ до ЦЦП, що дозволяє стверджувати, що статистичні характеристики цього показника пацієнтів із різним ступенем пародонтиту вірогідно відрізняються між собою.

Оскільки вагомим значенням в прогресуванні обох захворювань є факт позитивності за даними антитілами, ми провели порівняльний аналіз поширення тяжкості ГП у даних когортах пацієнтів (табл. 2). Встановлено, що серед пацієнтів із здоровим пародонтом вірогідно більша частка була з серонегативним РА, серед пацієнтів з I і II ступенями ГП поділ хворих за фактом позитивності чи негативності АТ до ЦЦП був більш рівномірним і не різнився вірогідно за їх кількістю. Разом із тим, значуща кількість пацієнтів із III ступенем ГП мала агресивний перебіг РА за фактом позитивності АТ до ЦЦП і у кількісному значенні таких хворих було в 5,7 раза більше.

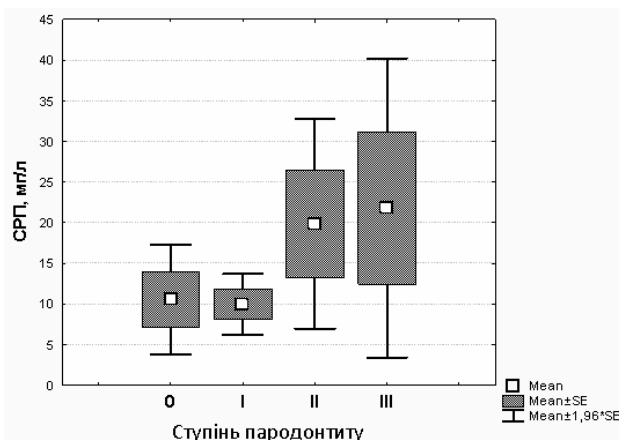


Рис. 2. Вміст СРП у пацієнтів із генералізованим пародонтитом.

Таблиця 1. Рівень АТ до ЦЦП у пацієнтів із ГП

Анти-ЦЦП, ум. од./мл	Пацієнти, хворі на РА			
	здоровий пародонт	ГП, ступінь		
		I	II	III
	n=15	n=45	n=35	n=20
Me (Lq;Uq)	7,2 (7,0;15,4)	33,6 (15,4;100,0)	15,4 (6,2;61,5)	49,6 (23,4;138,1)

Примітка. Попарне порівняння MW: $p_{0-I}=0,017031$; $p_{0-II}=0,286114$; $p_{0-III}=0,001054$; $p_{I-II}=0,089894$; $p_{I-III}=0,259163$; $p_{II-III}=0,006896$.

Таблиця 2. Поділ пацієнтів із ГП серед хворих за фактом позитивності АТ до ЦЦП

АТ до ЦЦП	Пацієнти, хворі на РА							
	здоровий пародонт		ГП, ступінь					
	n	p%±s _p %	n	p%±s _p %	n	p%±s _p %	n	p%±s _p %
Негативні	12	80,0±10,7	22	48,8±7,5 ^{*^}	21	60,0±8,4 ^{^^}	3	15,0±8,2 ^{**}
Позитивні	3	20,0±10,7	23	51,1±7,5 ^{*^}	14	40,0±8,4 ^{^^}	17	85,0±8,2 ^{**}
p	0,0027		0,8500		0,0989		0,0001	

Примітки: 1) p – достовірність між групами з негативними і позитивними АТ до ЦЦП;

2) * – p_{0-I} – достовірність показника між пацієнтами із здоровим пародонтом і пацієнтами з ГП I ступеня;

3) ** – p_{0-III} – достовірність показника між пацієнтами із здоровим пародонтом і пацієнтами з ГП III ступеня;

4) ^ – p_{I-III} – достовірність показника між пацієнтами із I і III ступенями ГП;

5) ^^ p_{II-III} – достовірність показника між пацієнтами із II і III ступенями ГП.

З іншого боку, спостерігали статистично значущу різницю за кількістю хворих при різних ступенях ГП, причому ступінь вірогідностей був однаковий як між негативними по групах, так і позитивними за АТ до ЦЦП. Так, відзначені достовірні відмінності між кількістю пацієнтів із здоровим пародонтом і ГП I ($p_{0-I}=0,0402$) та III ($p_{0-III}=0,0005$) ступенів. Встановлено, що за умов позитивності АТ до ЦЦП кількість хворих з III ступенем вірогідно більша, ніж з I ($p_{I-III}=0,0116$) і II ($p_{II-III}=0,0021$) ступенями, тоді як за умов негативності до цього показника, спостерігається зворотна тенденція і найбільша кількість пацієнтів даної когорти, негативна за АТ до ЦЦП має здоровий пародонт, а найменша – ГП III ступеня.

Аналогічним чином проаналізовано рівень РФ у обстежених пацієнтів (табл. 3), виявлено вірогідні відмінності даного показника у хворих із різним ступенем ГП. Встановлено, що найвищі значення РФ спостерігали у пацієнтів із тяжким перебігом пародонтиту.

Отримані відмінності підтвердилися й під час проведення дисперсійного аналізу Краскла-Уолліса статистичних характеристик, внаслідок якого було з'ясовано, що критерій Краскла-Уолліса ($H=9,69$) статистично значущий ($p=0,0214$) за показником РФ в обстежених групах пацієнтів.

Наявність вірогідних відмінностей було використано для оцінки відношення шансів (Odds Ratio – OR)

ризик формування ГП у хворих на РА залежно від належності до серопозитивного чи серонегативного варіанта перебігу (табл. 4).

Розрахунки підтвердили, що пацієнти із серопозитивним РА мають статистично значущий ($OR=4,29$, $\chi^2=4,75$, $p=0,0178$) вищий ризик формування ГП, а саме, хворі на серопозитивний РА в 2,5 раза ($RR=2,54$) частіше страждають від ГП, ніж пацієнти з серонегативним РА.

Враховуючи дані літератури, що показники МЩКТ є маркерами системного запального процесу в пацієнтів ревматологічного профілю і мають назву "ревматоїдасоційована остеопенія" [7], ми провели статистичну порівняльну оцінку в групах з різним ступенем ГП і станом кісткової системи (табл. 5). Встановлено, що вірогідна більшість пацієнтів з ГП I ступеня мала нормальні показники МЩКТ, тоді як за умов ГП II і III ступенів 66,7 % та 53,8 % обстежених демонстрували ОП ($p<0,05$).

Наявність вірогідних відмінностей було використано для оцінки відношення шансів (Odds Ratio – OR) ризику формування ГП у хворих на РА залежно від наявності остеодифіциту. В якості вибірок, що порівнюються, було взято хворих на РА зі здоровим пародонтом та пацієнтів із РА, у яких доведена наявність остеодифіцитних станів (остеопенія або ОП). Проведені розрахунки представлено в таблиці 6.

Таблиця 3. Рівень РФ у пацієнтів із різними ступенями ГП

РФ, МО/мл	Пацієнти, хворі на РА			
	здоровий пародонт	ГП, ступінь		
		I	II	III
	n=15	n=45	n=35	n=20
Me (Lq;Uq)	14,40 (9,06;51,19)	47,57* (14,87;113,63)	45,89** (12,56;115,82)	73,80^ (38,83;101,50)

Примітки: попарне порівняння MW: 1) * – p_{0-I} – вірогідність показника між пацієнтами із здоровим пародонтом і пацієнтами з ГП I ступеня;

2) ** – p_{0-II} – вірогідність показника між пацієнтами із здоровим пародонтом і пацієнтами з ГП II ступеня;

3) ^ – p_{0-III} – вірогідність показника між пацієнтами із здоровим пародонтом і ГП III ступеня.

Таблиця 4. Відношення шансів (OR) ризику формування ГП у хворих на РА залежно від наявності РФ

Ознака	Вихідні дані				OR	p	ln OR	s _{lnOR}	95% ДІ OR
	a	b	c	d					
Серо(-)/серо(+)	8	7	21	79	4,29	0,0178	1,46	0,57	1,36-13,51

- Примітки: 1) а – хворі на серонегативний РА зі здоровим пародонтом;
 2) b – хворі на серопозитивний РА зі здоровим пародонтом;
 3) с – хворі на серонегативний РА з генералізованим пародонтитом;
 4) d – хворі на серопозитивний РА з генералізованим пародонтитом;
 5) OR – відношення шансів; p – рівень статистичної значущості;
 6) ln OR – натуральний логарифм відношення шансів;
 7) s_{lnOR} – статистична похибка ln OR;
 8) ДІ – довірчий інтервал.

Таблиця 5. Поділ пацієнтів із РА залежно від ступеня ГП і показника МШКТ

	Пацієнти, хворі на РА							
	здоровий пародонт		ГП, ступінь					
			I		II		III	
n	p%±s _{p%}	n	p%±s _{p%}	n	p%±s _{p%}	n	p%±s _{p%}	
Нормальні показники МШКТ	6	85,7±14,3	9	42,9±11,1*#	1	6,7±6,7**	1	7,6±7,6^##
Остеопенія	1	14,3±14,3*	5	23,8±9,5	4	26,7±11,8	5	38,5±14,0
p ₁	0,019		0,199		0,156		0,075	
ОП	0	0,0±0,1	7	33,3±10,6#	10	66,6±12,6**	7	53,8±14,4^
p ₂	0,007		0,508		0,002		0,018	
p ₃	0,324		0,475		0,036		0,451	
Усього	7	100,0±0,1	21	100,0±0,05	15	100,0±0,1	13	100,0±0,1

- Примітки: 1) p₁ – вірогідність між показниками в групах пацієнтів із нормальною МШКТ і остеопенією (критерій Манна–Уїтні);
 2) p₂ – вірогідність між показниками в групах пацієнтів із нормальною МШКТ і ОП (критерій Манна–Уїтні);
 3) p₃ – вірогідність між показниками в групах пацієнтів з остеопенією і остеопорозом (критерій Манна–Уїтні);
 4) * – вірогідність по групах із здоровим пародонтом і ГП I ступеня (критерій Манна–Уїтні);
 5) ** – вірогідність по групах із здоровим пародонтом і ГП II ступеня (критерій Манна–Уїтні);
 6) ^ – вірогідність по групах із здоровим пародонтом і ГП III ступеня (критерій Манна–Уїтні);
 7) # – вірогідність по групах із ГП I ступеня і ГП II ступеня (критерій Манна–Уїтні);
 8) ## – вірогідність по групах з ГП II ступеня і ГП III ступеня (критерій Манна–Уїтні).

Таблиця 6. Відношення шансів (OR) ризику формування ГП в хворих на РА залежно від показників МШКТ

Ознака	Вихідні дані				OR	p	ln OR	s _{lnOR}	95% ДІ OR
	a	b	c	d					
МШКТ	6	1	11	38	20,73	0,0030	3,03	1,13	2,15-199,86

- Примітки: 1) а – хворі на РА зі здоровим пародонтом та нормальними показниками МШКТ;
 2) b – хворі на РА зі здоровим пародонтом та остеодифіцитними станами;
 3) с – хворі на РА з ГП та нормальними показниками МШКТ;
 4) d – хворі на РА з ГП та остеодифіцитними станами;
 5) OR – відношення шансів;
 6) p – рівень статистичної значущості;
 7) ln OR – натуральний логарифм відношення шансів;
 8) s_{lnOR} – статистична похибка ln OR;
 9) ДІ – довірчий інтервал.

Розрахунки підтвердили, що хворі на РА з остеодифіцитними станами мають статистично значущий (OR=20,72, $\chi^2=8,80$, p=0,0030) вищий ризик формування ГП, а саме, хворі на РА з остеодифіцитними станами в 3,8 рази (RR=3,82) частіше страждають від ГП, ніж пацієнти з РА та нормальними показниками МШКТ.

ВИСНОВКИ 1. Тяжкість ГП вірогідно асоціюється у пацієнтів із наявністю АТ до ЦЦП, РФ та остеодифіцитом.

2. Пацієнти з серопозитивним РА і остеодифіцитними станами мають статистично значущий вищий ризик формування ГП та в 2,5 рази (RR=2,54) і 3,8 рази (RR=3,82) частіше страждають від патології пародонта, ніж пацієнти з серонегативним варіантом РА та нормальними показниками МШКТ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Periodontitis and porphyromonas gingivalis in patients with rheumatoid arthritis / T. R. Mikuls, J. B. Payne, F. Yu [et al.] // Arthritis Rheumatol. – 2014. – Vol. 66, № 5. – P. 1090–1100.

2. Degenerative periodontal-diseases and oral osteonecrosis: the role of gene environment interactions / D. Baldi, A. Izzotti, P. Bonica [et al.] // Mutat. Res. – 2009. – Vol. 667, № 1-2. – P. 118–131.

3. Armitage G. C. Comparison of the clinical features of chronic and aggressive periodontitis / G. C. Armitage, M. P. Cullinan // Periodontology. – 2000. – 2010. – Vol. 53, № 1. – P. 12–27.

4. AlJehani Y. A. Risk factors of periodontal disease: review of the literature / Y. A. AlJehani // Int. J Dent. – 2014. – Режим доступу до журн.: <http://www.hindawi.com>

5. Periodontal disease immunology: 'double indemnity' in protecting the host / J. L. Ebersole, D. R. Dawson 3rd, L. A. Morford // Periodontol 2000. – 2013. – Vol. 62, № 1. – P. 163–202.

6. Kayal R. A. The role of osteoimmunology in periodontal disease / R. A. Kayal // Biomed. Res. Int. – 2013. – Режим доступу до журн.: <http://www.hindawi.com>

7. Головач І. Ю. Ревматоїд-асоційована остеопенія і глюкокортикоїд-індукований остеопороз: механізми виникнення, діагностика, профілактика і лікування : дис. д-ра мед. наук : 14.01.02 / Головач Ірина Юріївна. – Івано-Франківськ, 2000. – 360 с.

Отримано 26.11.14