www.wordlyknowledge.uz Volume: 1, Issue: 2, 2023

КЛИНИКО-МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СТОМАТИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ И ХРОНИЧЕСКИМИ ЛЕЙКОЗАМИ

ХАТАМОВА МАДИНАХОН АНВАРОВНА

САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ.

Ключевые слова: острые и хронические лейкозы, стоматит, ротовая жидкость, IgA-антитела и IgG-антитела к трансглутаминазе и глиадину.

Введение: В настоящее время отмечен рост таких онкогематологических заболеваний, как лейкозы, заболеваемость которыми составляет 150–200 случаев в год на 1 млн человек [1, 2], а среди причин смертности от злокачественных ново- образований они занимают 4–5-е место [3]. Это клональные неопластические процессы, исходящие из кроветворных клеток, сопровождающиеся неконтролируемой их пролиферацией и нарушением процесса воспроиз- водства зрелых клеточных популяций. Известно, что баланс между процессами пролиферации и гибели клеток в процессе гомеостаза подлежит регуляции многоуровневой энзиматической системой [4], в которой роль маркера апаптоза фактически принадлежит трансглутаминазе, сопровождаясь повышенной ее экспрессией [5]. Кроме того, в процессе апаптоза отдельные клетки подвергаются самодеструкции, соответственно, данный фермент можно рассматривать в качестве основного показателя клеточного обновления. К числу интенсивно обновляющихся клеток принадлежат эпителиоциты, выстилающие слизистую оболочку полости рта. При всех гемобластозах, независимо от их формы, у 19–89% больных вследствие опухолевого роста возникают некротические поражения слизистой оболочки полости рта [6], а у 98% больных острыми лейкозами встречаются заболевания пародонта [7, 8], возникающие на фоне снижения иммунобиологической реактивности организма, являясь при- чиной недостаточной результативности используемой терапии. В связи с этим поиск новых молекулярных индикаторов развития воспалительно-деструктивных изменений слизистой оболочки полости рта, связанных с ферментом трансглутаминазой, поможет предоставить ценную информацию о степени выраженности поражений ротовой полости и обеспечить длительную ремиссию стоматологического, а следовательно, и соматического здоровья пациентов с лейкозами.

Цель работы: рассмотреть клинико-молекулярные особенности поражений слизистой оболочки полости рта у пациентов с острыми и хроническими лейкозами с помощью определения в ротовой жидкости специфических показателей – антител к трансглутаминазе и глиадину классов иммуноглобулинов А и G.

Материалы и методы Обследовано 125 пациентов, сформированных в три группы: первая – 45 пациентов с острыми лейкозами (муж- чин – 45%, женщин – 55%), средний возраст – 45±0,5 года, среди которых 31 пациент с острым миелобластным лейкозом (М1 и М2 по FAB-классификации) и 14 – с острым лимфобластным лейкозом, вторая группа – 45 пациентов с хроническими лейкозами (мужчин – 47%, женщин – 53%), средний возраст 62±0,3 года, среди них 15 больных с хроническим миелолейкозом (Ph-позитивным или bcrabl-позитивным) и 30 – с хроническим лимфолейкозом (В-клеточным); третья группа – 35 практически здоровых лиц, из которых мужчин 36%, женщин – 64%, средний возраст 45±1,06 года. Диагноз лейкоза был верифицирован морфологически при микроскопическом исследовании пунктата костного мозга (микроскоп «Zeiss»), иммунологически методом проточной лазерной цитофлуориметрии (проточный цитометр «Facs Calibur», Becton Dickinson) и генотипически. Клинические методы

www.wordlyknowledge.uz Volume: 1, Issue: 2, 2023

стоматологического обследования включали выявление жалоб больных; сбор анамнеза; визуальный осмотр полости рта с оценкой состояния слизистой оболочки полости рта и степени тяжести стоматитов согласно классификации Л. С. Любимовой [9]; индексную оценку: индекс кровоточивости по Мюллеману в модификации Коуэлл, определение индекса гигиены по Федорову– Володкиной, индекса КПУ. Материалом для исследования служила ротовая жид- кость, в которой методом иммуноферментного анализа с применением иммуноферментного комплекса, состоящего из вошера «Проплан» и спектрофотометра «Униплан» (Picon, Россия), шейкера «Elmi Sky Line» (Эстония), определяли относительное содержание иммуноглобулинов классов А и G к трансглутаминазе и к глиадину. В качестве диагностических тест-систем использовали наборы реагентов «IgA-трансглутаминаза-ИФА-Бест», «IgG- трансглутаминаза-ИФА-Бест», «IgA-Глиадин-ИФА-Бест» и «IgG-Глиадин-ИФА-Бест» (Россия).

Были изучены формы распределения исследуемых показателей ротовой жидкости обследованных пациентов. Использовали визуальную оценку гистограмм распределения, оценивали показатели скошенности и крутизны, отражавшие асимметрию распределения, тесты на нормальность с помощью критерия Колмогорова– Смирнова с поправкой Лилиефорса и Шапиро–Уилки [10]. Для изучения взаимосвязей метаболических показателей ротовой жидкости применяли ранговый корреляционный анализ Спирмена [11].

Результаты и их обсуждение Дизайн настоящего исследования строился в соответствии с целью и предполагал выполнение нескольких этапов. На первом из них был выполнен осмотр полости рта, показавший, что среди пациентов с острым миелолейкозом со стоматитом I степени тяжести было 72% лиц, с острым лимфолейкозом – 63%, с хроническим лимфо- лейкозом – 22%, с хроническим миелолейкозом – 26%. Со стоматитом II степени тяжести пациенты с острым мие- лолейкозом составили 13%, с острым лимфолейкозом – 23%, с хроническим лимфолейкозом – 8%, с хроническим миелолейкозом – 10%. Со стоматитом III степени тяжести оказалось 14% больных с острым миелолейкозом, 10% с острым лимфолейкозом, 5% с хроническим лимфо-лейкозом, 9% с хроническим миелолейкозом. Оценка стоматологического статуса показала, что у пациентов с острыми лейкозами имеются более выраженные изменения стоматологических индексов: КПУ (при остром лимфолейкозе 16,62±1,72, при остром миелолейкозе – 12,54±1,68), гигиенического индекса по Грину– Вермиллиону (при остром миелолейкозе 3,07±0,34 ($p<0,05$) при остром лимфолейкозе 2,52±0,28), индекса кровоточивости по Мюллеману ($p<0,05$) (при остром ми- елолейкозе 2,43±0,26, при остром лимфолейкозе 1,73±0,17), что достоверно ниже, чем в контрольной группе – 6,77±1,01 ($p<0,05$). Перечисленные факты свидетельствуют о высокой ин- тенсивности кариеса, снижении антибактериальной и антивирусной защиты организма, что в сочетании с низким уровнем гигиены полости рта способствует прогрессированию воспалительно-деструктивных изменений при стоматитах. Так, язвенно-некротическое поражение слизистой оболочки отмечалось у 62% больных острым миелолейкозом, у 37% больных острым лимфолейкозом, у 23% больных с хроническим миелолейкозом и у 15% больных с хроническим лимфолейкозом. В связи с этим на втором этапе исследования закономерным оказался вопрос «молекулярного» подтверждения выявленных структурных нарушений соединительной ткани полости рта. В качестве подобных «молекулярных рецепторов» был взят тканевой фермент трансглутамина- за – показатель формирования фибронектинколлагеновых трехмерных структур на ранних этапах формирования коллагена [12, 13]. Взаимосвязь этого полимера с локальными механизмами местной резистентности была прослежена посредством белок-белковых

www.wordlyknowledge.uz Volume: 1, Issue: 2, 2023

взаимодействий – путем изучения содержания антител к трансглутаминазе в ротовой жидкости как биологической среде, отражающей состояние полости рта. Оказалось, что в ротовой жидкости больных острыми лейкозами присутствуют антитела класса иммуноглобулинов А к трансглутаминазе, причем наибольший уровень наблюдался у пациентов со II степенью тяжести стоматита: 1,90±0,9 Ед/мл. Что касается антител к трансглутаминазе класса Ig G, наибольшее их количество выявлено у пациентов с I степенью стоматита – 9,98±1,50 Ед/мл, причем максимальный уровень антител в этой группе – 23,00 Ед/мл – значительно превышает референтный порог (10,0 Ед/мл). Поскольку трансглутаминаза играет важную роль в обеспечении прочности и непрерывности молекул соединительной ткани за счет образования ковалентной связи между остатком глутамина, лизина и двух молекул фибронектина с коллагеном и другими белками внеклеточного матрикса, увеличение содержания антител к этому полифункциональному ферменту может выступать фактором, дестабилизирующим соединительную ткань. Вследствие подобных молекулярных расстройств у таких пациентов диагностирован геморрагический синдром, причем 77% из них составили больные острым лимфолейкозом со II и III степенью тяжести стоматита. Кровоточивость десен наблюдалась при приеме пищи, чистке зубов, причем у 20% пациентов с острым миелолейкозом и у 14% пациентов с острым лимфолейкозом она была спонтанной. Наряду с этим отмечено, что с увеличением степени поражения наблюдалось падение количества Ig G-антител к трансглутаминазе вплоть до достоверно наименьшего показателя 1,27±0,32 (1,15; $p<0,05$) Ед/мл при стоматите III степени тяжести. Кроме того, для острых форм гемобластозов характерен гиперпластический синдром с развитием гипертрофического гингивита и гипертрофии миндалин, имеющей симметричное поражение, а также гиперплазии лимфоузлов, при этом в 78% случаев преимущественно одной области. У больных острым миелолейкозом этот синдром наблюдался у 59% больных с I степенью тяжести, у 50% – со II степенью тяжести и у 40% с III степенью тяжести стома- титов, а у больных острым лимфолейкозом у 52% больных с I степенью, 54% со II степенью и 60% с III степенью тяжести стоматитов. Что касается хронических форм лейкозов, гиперпластический синдром диагностирован у 34% больных с хроническим лимфолейкозом при стоматите I степени, у 30% при II степени и у 25% при III степени выраженности стоматитов; у 34% больных хроническим миелолейкозом с I степенью, у 35% пациентов со II степенью и у 24% с III степенью тяжести стоматитов. Наряду с такими клиническими особенностями, у пациентов с хроническими лейкозами наблюдалась следующая «молекулярная картина»: содержание Ig A-антител к транс-глутаминазе нарастало параллельно тяжести стоматита, достигая максимума при III степени – 1,76±0,53 (2,5) Ед/ мл. В отличие от этого, наибольшее содержание антител к трансглутаминазе класса Ig G обнаружено при наличии стоматита I степени (2,44±0,44 Ед/мл), а у остальных об- следованных значения данного показателя минимальны и достигают наименьшего уровня при стоматитах III степе- ни – 0,35±0,01 Ед/мл. По-видимому, при стоматитах II–III степени, сопутствующих и острым, и хроническим лейкозам, молекулярные проявления повреждения более сглажены , свидетельствуя о депрессии иммунных процессов в ротовой полости, усугубляющей течение стоматитов и способствующей снижению качества жизни в целом. Другой путь иммунного ответа организма на тканевую трансглутаминазу связан с образованием ее комплекса с белком глиадином. Установлено, что в молекуле глиадина есть участок, ответственный за его токсическое действие, распознавание которого как иммунологически активного компонента происходит Т-лимфоцитами, имеющими генетические особенности в виде гетеродимера DQ2, присутствующего у людей, имеющих HLA DR5, 7 и 17. Активация таких Т-лимфоцитов сопровождается индукцией клеточных иммунных реакций с

www.wordlyknowledge.uz Volume: 1, Issue: 2, 2023

реализацией цитокинов, оказывающих как прямой, так и опосредованный цитотоксический эффект. Кроме того, комплекс трансглутаминазы с глиадином активизирует пролиферацию и дифференцировку плазматических клеток, которые синтезируют специфические антиглиадиновые антитела [14]. Однако появление антиглиадиновых антител в настоящее время объясняется и обычной иммунной реакцией, что позволяет указать на недостаточную специфичность антиглиадиновых антител и частое их обнаружение у лиц, имеющих в анамнезе целиакию [15], а также многие заболевания соединительной ткани [16]. Также они обнаружены не только в крови, но и в ротовой жидкости, в частности, при хроническом генерализованном пародонтите [17]. В связи с этим на следующем этапе работы было исследовано содержание антител к глиадину в ротовой жидкости пациентов с лейкозами. Выявлено, что наиболее высокое содержание антител к глиадину класса IgA обнаружено у пациентов с тяжелой степенью стоматита: 3,25±0,86 Ед/мл (медиана 2,80 Ед/ мл), а достоверно наименьшее – при стоматите I степени тяжести: 1,44±0,19 Ед/мл (медиана 1,42 Ед/мл; $p<0,01$) (таблица 2). Среди больных с хроническими лейкозами наименьшее содержание Ig A-антител к глиадину обнаружено при развитии стоматита I степени – 0,15±0,04 (медиана 0,50) Ед/мл, а при II степени тяжести содержание данных антител увеличивается до 2,48±0,34 (0,70) Ед/мл. Иммуноглобулин А является регулятором иммунологических процессов, осуществляя взаимодействие с клетками иммунной системы, а также с гуморальными факторами неспецифической защиты (комплемент, лизоцим), и увеличение его содержания в крови можно расценить как позитивный сдвиг, обеспечивающий повышение резистентности организма. Однако, при усугублении тяжести клинических признаков стоматита отмечается тенденция к падению содержания данных антител до 0,15±0,01 (0,80) Ед/мл. Антитела к глиадину класса IgG обнаружены в ротовой жидкости пациентов с острыми лейкозами в более низкой концентрации в отличие от IgA-антител: достоверно наибольшая – у лиц со II степенью тяжести стоматита: 1,96±0,27 Ед/мл (медиана 1,93 Ед/мл; $p<0,05$), а наи- меньшая – у обследованных со стоматитом I степени: 1,55±0,10 (1,56) Ед/мл. Эффекторные функции иммуноглобулинов IgG-класса определяют их цитотропные свойства и способность фиксировать комплемент, что дает возможность комплексам антител с антигенами и самих антител закрепляться в тканях и, соединяясь с макрофагами, влиять на клетки-мишени. У пациентов с хроническими лейкозами наблюдалась иная динамика содержания IgG-антител к глиадину: наибольшее количество – при II степени тяжести стоматита (3,40±0,20 Ед/мл), а наименьшее – при стоматите III степени (1,10±0,30 Ед/мл). По-видимому, структура Fab- фрагмента иммуноглобулинов IgG-класса позволяет им служить медиаторами воспаления, что заметно снижает их специфичность, следовательно, любые иммунологические сдвиги неспецифического характера могут найти отражение в изменении концентрации данных иммуноглобулинов в ротовой жидкости. На заключительном этапе работы был проведен анализ корреляционных взаимозависимостей между изученными показателями, который показал, что при острых лейкозах их содержание в 4 раза больше, чем при хронических: между антителами А и G, как к глиадину, так и к трансглутаминазе ($R=0,81$; $p<0,05$), а также между одноименными антителами: А – к глиадину и трансглутаминазе ($R=0,81$; $p<0,05$), G – к глиадину и трансглутаминазе. Систематизация полученных данных метаболического профиля ротовой жидкости в сочетании с особенностями специфики стоматологического статуса пациентов позволили разработать способ прогнозирования проявлений стоматита у пациентов с острыми лейкозами по изменению содержания антител к трансглутаминазе классов иммуноглобулинов А и G в ротовой жидкости [18].

www.wordlyknowledge.uz Volume: 1, Issue: 2, 2023

Заключение Результаты исследования свидетельствуют о том, что антитела к трансглутаминазе и глиадину классов А и G присутствуют в ротовой жидкости всех пациентов с лейкозами, являясь молекулярной основой возникновения клинических проявлений поражения слизистой оболочки полости рта в виде геморрагического, язвенно-некротического, гиперпластического синдромов, однако количество их зависит от вида гемобластоза. Так, при остром лейкозе саливадиагностика выявила наиболее высокое содержание IgA-антител к трансглутаминазе и глиадину при стоматитах II–III степени тяжести и IgG-антител к трансглутаминазе при наличии стоматита I степени тяжести. Пациенты с хроническими лейкозами имели наибольший уровень антител к глиадину обоих классов при II степени тяжести стоматита наряду с разнонаправленным содержанием антител к трансглутаминазе: Ig G – при I степени стоматита, Ig A – напротив, при выраженном поражении слизистой полости рта. Таким образом, определение перечисленных метаболических параметров в ротовой жидкости позволяет рассмотреть клинические особенности стоматитов у пациентов с лейкозами в непосредственной взаимосвязи с молекулярными индикаторами их развития, что является актуальным в отношении поиска ранних маркеров целенаправленной диагностики и своевременной коррекции нарушенного метаболизма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альпидовский В.К., Гармаева Т.Ц. Миелопролиферативные заболевания (хронические опухоли миелоидной системы). М.: РУДН, 2012. Al'pidovskij V.K., Garmaeva T.C. Mieloproliferativnye zabolevaniya (xronicheskie opuxoli mieloidnoj sistemy). M.: RUDN, 2012.

2. Альпидовский В.К., Гармаева Т.Ц. Лимфопролиферативные заболевания (опухоли лимфоидной системы). М.: РУДН, 2012. Al'pidovskij V.K., Garmaeva T.C. Limfoproliferativnye zabolevaniya (opuxoli limfoidnoj sistemy). M.: RUDN, 2012.

3. Гажва С.И. Проявления заболеваний пародонта у больных острыми лей- козами. Нижегородский медицинский журнал. 2002. № 3. С. 51-55. Gazhva S.I. Proyavleniya zabolevanij parodonta u bol'nyx ostrymi lejkozami. Nizhegorodskij medicinskij zhurnal. 2002. № 3. S. 51-55.

4. Engbers-Buijtenhuijs P., Buttafoco L., Poot A.A., Geelkerken R.H., Feijen J. et al. Analysis of the balance between proliferation and apoptosis of cultured vascular smooth muscle cells for tissue-engineering applications. Tissue Eng. 2005.