

СЕКРЕТОРЕН ИМУНОГЛОБУЛИН А (SIG-A) В НЕСТИМУЛИРАНА СЛЮНКА И ХАЛИТОЗА ПРИ ПАЦИЕНТИ НА ХРОНИОДИАЛИЗА С КОСТНО-МИНЕРАЛНИ НАРУШЕНИЯ

Светла Стайкова¹, Ана Ногалчева², Трифон Червенков³

¹Катедра по вътрешни болести, ²Факултет по дентална медицина,

³Катедра по медицинска генетика, МУ-Варна

SECRETORY IMMUNOGLOBULIN A (SIG-A) IN UNSTIMULATED SALIVA AND HALITOSIS IN PATIENTS WITH HEMODIALYSIS AND BONE MINERAL DISORDERS

Svetla Staykova¹, Ana Nogalcheva², Trifon Chervenkov³

¹Department of Internal Diseases, Faculty of Medicine, Medical University of Varna

²Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dental Medicine, Medical University of Varna

³Department of Paediatrics and Medical Genetics, Faculty of Medicine,
Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Нарушената бъбречна функция при хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) води до минерален дисбаланс с развитие на костно-минерални промени и мекотъканни калцификации. На тъканно и клетъчно ниво процесите протичат с остеопороза, хиперкалциемия, остеолиза, пародонтоза с локална деструкция и дентални нарушения. Костите на тъканно ниво непрекъснато се ремоделират: те постоянно са подложени на резорбция, изграждане или възстановяване.

Костната деминерализация може да доведе до бърза костна промяна, включително и в лицево-челюстната област (13).

Обилно отложен и с неравномерно натрупване зъбен камък при хемодиализно болните се дължи на високите нива на азот-съдържащи фракции в слюнката, както и на химическа травма на устната лигавица.

В слюнката се откриват sIg-A антитела, които са естествени и реактивни срещу различни сапрофитни бактерии. Тези антитела могат да контролират оралната микрофлора чрез ограничаване на микробната адхезия към устната лигавица и зъбите.

Излъчената в устната кухина урея се хидролиза до амоняк, на който се дължи горчивият

ABSTRACT

Impaired renal function in chronic kidney disease (CKD) leads to a mineral imbalance with the development of bone mineral changes and soft tissue calcifications. At the tissue and cellular level, processes are mediated by osteoporosis, hypercalcemia, osteolysis, periodontitis with local destruction, and dental disorders. Bones on the tissue level are constantly being remodeled: they are continually resorbed, built or recovered. Bone demineralization may lead to rapid bone change, including in the maxillofacial area.

Heavily delayed and unequal accumulation of tartar in the hemodialysis patients is probably due to high levels of nitrogen-containing fractions in the saliva as well as chemical trauma to the oral mucosa.

The saliva detects sIgA antibodies that are natural and reactive against various saprophytic bacteria. These antibodies can control oral microflora by limiting microbial adhesion to oral mucosa and teeth.

The urea released into the oral cavity is hydrolysed to ammonia, which is responsible for the bitter taste of the mouth (fedor uremicus) and the alkaline pH of the saliva.

Seventy patients - 32 men (45.71%) and 38 women (54.29%), at a mean age 58.9 (SD=14.46) were examined in the Dialysis Clinic. All of them had their sIgA and the degree of halitosis on a particular scale quantified.

вкус в устата (уремичен дъх – *foetor uremicus*) и алкалното рН на слюнката.

В Клиниката по диализа са изследвани 70 пациенти - 32 мъже (45.71%) и 38 жени (54.29%), със средна възраст 58,9 (SD=14,46). На всички тях беше количествено измерен sIg-A и степента на халитоза по определена скала.

Ключови думи: хронична диализа, костна деминерализация, sIg-A, вторичен хиперпаратиреоидизъм

ВЪВЕДЕНИЕ

Пациенти с ХБЗ са изложени на висок риск от развитие на костно-дентални усложнения, които най-често са свързани с основното заболяване или са резултат от лечението. Сравнително малко се знае за дългосрочните ефекти и последици на хроничната диализа върху оралното здраве. Доказана е висока честота на денталната патология при пациенти с ХБЗ - на хронична диализа, която корелира с продължителността му (4,18).

По литературни данни (2,13,20) оралните характеристики на костно-минералните нарушения при ХД - пациентите са:

- подвижност на отделни зъби
- костна деминерализация
- намалени трабекулни пространства
- кост с вид на матово стъкло (трабекуларно подреждане с изглед на "матово стъкло")
- костни лезии с намалена рентгенова плътност
- метастатични мекотъканни калцификати
- литични зони в костта
- фрактура на челюст (спонтанно или при дентално лечение)



Фиг. 1. Лицеви деформации при пациенти на продължително ХД - лечение

Keywords: *chronic diarrhea, bone demineralization, sIgA, secondary hyperparathyroidism*

- абнормно постекстракционно костно моделиране

В някои случаи при пациенти на продължително бъбречно-заместващо лечение се наблюдава сигнификантно увеличение на размерите на челюстните кости (макрогнатия) – (фиг. 1), което води до лицеви деформации (8,9,19).

Уремичният дъх е добре познат симптом при пациенти с хронично бъбречно заболяване (ХБЗ), особено в терминален стадий. Излъчената в устната кухина урея се хидролизирала до амониак, на който се дължи горчивият и неприятен вкус в устата /уремичен дъх – *foetor uremicus*/ и алкалното рН на слюнката. Системната употреба на редица медикаменти, намаленият брой вкусови рецептори, промени в скоростта на слюнчената секреция, също водят до промяна на вкусовите качества (1).

По статистически данни от лош дъх страдат около от 25%-55% от хората. При 95% от тях, той се е появявал поне веднъж, като може да предизвика безпокойство и дискомфорт сред засегнатите, както и депресия, симптоми на обесивно-компулсивни разстройства. Затруднява контактите и общуването в ежедневието, създава лични, професионални и социални затруднения в половината от засегнатите пациенти.

Халитозата е широко разпространено разстройство на оралното здраве сред общата популация. От двата пола по-често се среща при жените. В свое изследване от 2014 година, Villa A. et al.(21) установяват, че при деца халитозата е резултат от лоша орална хигиена, като външни фактори се приемат специфични храни и подправки.

Халитозата може да бъде класифицирана като: истинска халитоза, псевдохалитоза и халитофобия. Истинската халитоза е подкласифицирана във физиологична халитоза и патологична халитоза. Самата патологична халитоза се под-

разделя на орална и екстраорална. Пациентите, диагностицирани с псевдохалитоза и халитофобия, обикновено се оплакват от наличието на перорално неразположение, което всъщност не съществува (10,15).

В органичния състав на слюнката, заедно с останалите компоненти, е включен секреторен IgA (sIgA). Имуноглобулин А е антитяло, което играе важна роля в лигавичния имунитет. Ежедневно в чревния лумен се секретират три до пет грама от него. Той е основният имуноглобулин намерен в мукозни секрети, включително слъзи, слюнка, коластра и секрети от пикочно-половата система, стомашно-чревния тракт и простатата. Антителата от този клас - sIgA представляват около 15% от общото количество имуноглобулини в кръвта, като част от тях се откриват в слюнката, слъзите и дихателните пътища.

Известно е, че се намира в най-голяма концентрация в слюнката на gl. parotis, като част от него постъпва в жлезата от плазмата, а друга част се секретира в самата жлезата. В слюнката се откриват sIgA - антитела, които са естествени и реактивни срещу различни сапрофитни бактерии. Тези антитела могат да контролират оралната микрофлора чрез ограничаване на микробната адхезия към устната лигавица и зъбите (14).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

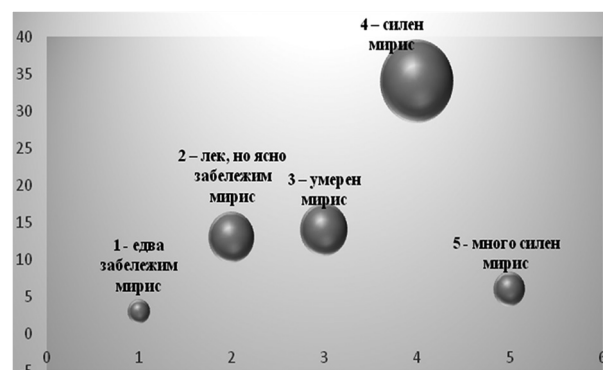
Участие в проучването взеха 70 пациенти в терминален стадий на хронично бъбречно заболяване на хроничен диализен лечение с костно-минерални нарушения, с различна продължителност на диализното лечение - 32 мъже (45,71%) и 38 жени (54,29%), със средна възраст 58.9 (SD=14,46). На всички тях беше количествено измерен sIgA в нестимулирана слюнка по метода на радиална имунодифузия (метод на Mancini). Обективната находка за измерване на лош дъх беше регистрирана с апарат HC-212SF FitScan Breath Checker на Tanita Corporation (USA), при използване на определена скала.

Пробите от нестимулирана обща слюнка бяха събирани от пациентите на гладно сутрин между 10.00 и 11.00 ч. в продължение на 5 минути директно в стерилни контейнери по метода на Navazesh. Час по-рано пациентите изплакнаха устната си кухина с дестилирана вода за отстраняване на хранителни остатъци. Супернатантите се съхраняваха при -70°C до използването им. В деня на изследването всички проби се центрофугираха в продължение на 15 минути при 10,000 g.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Неприятният дъх от устата /халитоза/ е едно от относително честите орални прояви при пациенти в краен стадий на ХБЗ, на хроничен диализ, което се свързва с основното заболяване или е резултат на неговото лечение.

При част от пациентите с ХБЗ, тя надвишава допустимия за социални контакти праг на излъчвана орална миризма и е предпоставка за значително влошаване на качеството им на живот.

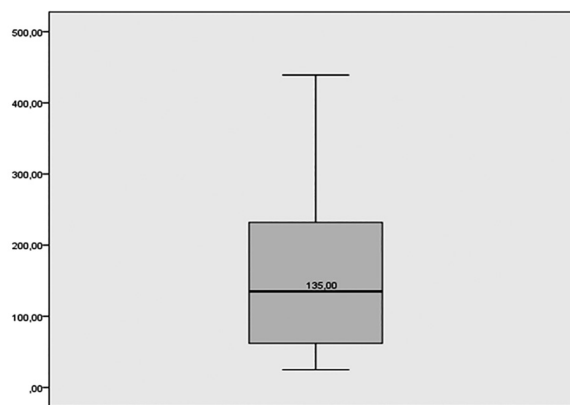


Фиг. 2. Представяне степените на мирис - /foetor ex ore/ при ХД-пациенти.

При обективното изследване на /foetor ex ore/ - халитоза най-често полученият резултат е 4-силен мирис (41,43%, 29 души). Според разпределението по пол не се установява статистически значима разлика.

През 2015 година Hatem et al.(17) в свое проучване сравняват нивото на sIgA при 45 пациенти на хроничен диализ и 45 контролни пациенти без общи заболявания и констатира значителни различия. Установяват се по-високи измерени стойности на sIgA при пациенти с хронично бъбречно заболяване на хемодиализа.

В ретроспективно проучване проведено във Финландия се изследват концентрациите на sIgA при пациенти на хроничен диализ с ВтХПТ и на



Фиг. 3. Графично разпределението на стойностите на sIgA в клиничната група

пациенти след трансплантация на бъбрек. Авторите установяват, че концентрацията на sIgA е най-висока в етапа на хемодиализа, а след бъбречна трансплантация се наблюдава понижение на стойностите. Според тях това вероятно е свързано с имunosупресивната терапия и намаляване на плазмената урея. При женския пол средната стойност на sIgA е значително по-висока от установената при мъжкия пол ($p=0.004$).

Установиха се средни стойностите на sIgA на пациентите от клиничната група $161,46 \pm 105,76 \text{ mg/l}$.

Не се установи статистически значима разлика ($p=0,063$), спрямо възрастта при sIgA - средните стойности на sIgA за двете възрастови групи бяха съответно $40,56 \pm 2,43$ и $31,47 \pm 1,98$ (Фиг. 3). Резултатите показват, че при пациентите на хемодиализа с продължителност над 5 години стойности на sIgA - $207,53 \pm 104,92$ са значимо по-високи, спрямо пациентите с давност на замествателното лечение до 5 г. - $117,94 \pm 87,53$.

ИЗВОДИ

Слюнката е подходящ секрет за изследване на важни биологични показатели. Нашите резултати показват, че при болните с ХБЗ слюнката е особено подходяща среда за изследване на sIgA, който има ключова роля за оралния имунитет. При бъбречно болните пациенти от женски пол - sIgA е значително увеличено. Изследванията откриват тенденция за повишаване на sIgA при по-младите пациенти. Стойностите на sIgA се повишават значително при болни, провеждащи хроничен диализ с продължителност над 5 години и с доказан вторичен хиперпаратиреоидизъм (2,15).

В достъпната ни специализирана литература не се откриват източници, анализиращи връзката на халитоза с давността на хроничен диализно лечение. Според Bayraktar et al. (2007), заболяването на пациентите на диализа трябва да започне преди началото или най-късно месец след първата диализна процедура, което повлиява благоприятно денталното здраве и оралните промени (3).

Относително високата честота и голямото разнообразие на оралните промени, обхващащи почти всички области от денталната патология при болните с ХБЗ, правят актуални усилията на денталния лекар за ранна диагноза и провеждане на своевременно лечение. Това изисква интердисциплинарен подход и активна колаборация с нефролози, рентгенолози, лични лекари.

ЛИТЕРАТУРА

1. Денчева, М,А.Киселова Продължително хемодиализно лечение и влиянието върху оралното здраве.С.,Проблеми на денталната медицина, 2009, том XXXV, част II,59-65
2. Йонова, Х,Д Ренална остео дистрофия, Издателство:Съюз на учените в България, 2007г.
3. Bayraktar G, Kurtulus I, Duraduryan A, Cintan S, Kazancioglu R, Yildiz A, Bural C, Bozfakioglu S, Besler M, Trablus S, Issever H. Dental and periodontal findings in hemodialysis patients. Oral Dis. 2007 Jul;13(4):393-7.
4. Cleber M Souza et al. Oral health in Brazilian patients with chronic renal disease. Rev Méd Chile 2008; 136: 741-746
5. Curd ML Bollen and Thomas Beikler. Halitosis: the multidisciplinary approach Int J Oral Sci. 2012 Jun; 4(2): 55–63.
6. Chomyszyn-Gajewska M1, Skrzypek A. Halitosis--diagnosis and treatment. Article in Polish Przegl Lek. 2013;70(2):65-8.
7. Danese MD, Belozeroff V, Smirnakis K, et al. Consistent control of mineral and bone disorder in incident hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3:1423-1429.
8. De Rossi SS, Glick M. Dental considerations for the patient with renal disease receiving hemodialysis. J Am Dent Assoc. 1996; 127(2):211-9
9. Dong,B.J.Clinical cet:an oral calcimimetic agent for the management of hyperparathyroidism.Clin.Ther., 27, 2005, 1725-1751
10. Dudzik A, Chomyszyn-Gajewska M. Pseudohalitosis and halitophobia. Przegl Lek. 2014;71(5):274-6. Review. Polish.
11. Goodman WG, Quarles LD. Development and progression of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: lessons from molecular genetics. Kidney Int. 2008;74:276-288.
12. Harun A, et al. Systemic Consequences of Poor Oral Health in Chronic Kidney Disease Patients. J Am Soc Nephrol, 6, 2011, 218–226

13. Kalender B et al. Quality of life in chronic kidney disease: effects of treatment modality, depression, malnutrition and inflammation. *Int J Clin Pract.* 2007 Apr;61(4):569-76
14. Kelly WH et al. Radiographic changes of the jawbones in end stage renal disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1980;50(4):372-81
15. Kantorowicz M, Chomyszyn-Gajewska M, Olszewska-Czyż I, Łazarz-Bartyzel K. Nutrition and periodontal diseases. *Przegl Lek.* 2013;70(1):28-30. Review. Polish.
16. Kantorowicz M, Olszewska-Czyż I, Kolarzyk E, Chomyszyn-Gajewska M. Influence of diet on oral health in young adults--pilot study. *Przegl Lek.* 2014;71(10):505-11.
17. Moraes Junior CS, de Mendonça RR, Hatem RO, Souza AL, Chaves A, Bastos MG, The cost of alkaline solutions in ambulatory hemodialysis: an analysis about wasteful from the processes control. *Nefrol.* 2014 Oct-Dec;36(4):502-11.
18. Parfrey PS et al. The clinical course of treated hyperparathyroidism among patients receiving hemodialysis and the effect of cinacalcet. *Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(12), 4834-44
19. Proctor R et al. Oral and Dental Aspects of Chronic Renal Failure. *Journal of Dental Research*; Mar 2005; 84, 3;pg 199
20. Sobrado Marinho JS et al. Oral health status in patients with moderate-severe and terminal renal failure. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2007 Aug 1;12(4):E305-10.
21. Villa A1, Connell CL2, Diagnosis and management of xerostomia and hyposalivation. *Abati S3. her Clin Risk Manag.* 2014 Dec 22;11:45-51.