

УДК 616.314.18-002.4:615.015.32

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛОНГИДАЗЫ В КОМПЛЕКСНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА

Юдина Н.А., Конопля Н.А., Локтионов А.Л.

ГОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет», Курск
ala-loc@yandex.ru

У больных хроническим генерализованным пародонтитом в плазме крови установлено повышение уровня ИЛ-2, ИЛ-4, провоспалительных (ФНО α , ИЛ-1 α , ИЛ-6, ИЛ-8) цитокинов, активация системы комплемента по классическому и альтернативному путям и снижение уровня ИЛ-10 и С₁-ингибитора. В смыве из десневого кармана выявлено дополнительное повышение уровня ИЛ-18, ИФ α и ИЛ-1 Ra. Традиционная фармакотерапия корригирует 52,9 % на системном и 50 % на местном уровне параметров цитокинового статуса и системы комплемента. Применение в комплексном лечении лонгидазы оказывает выраженные противовоспалительные эффекты, снижая в крови концентрацию ФНО α , ИЛ-2, С₃-компонента комплемента, повышая уровень ИЛ-4, С₁-ингибитора и фактора Н, а на локальном уровне, снижая содержание ФНО α , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИФ α , С₃, С₄, С₅-компонентов комплемента и повышая концентрацию ИЛ-4, рецепторного антагониста ИЛ-1 Ra, С₁-ингибитора и фактора Н.

Ключевые слова: хронический генерализованный пародонтит, иммунные нарушения, лонгидаза.

Введение

Одними из самых сложных и тяжело поддающихся лечению стоматологических заболеваний являются болезни пародонта, среди которых воспалительно-дистрофические имеют наибольшее распространение. По различным литературным данным, в отдельных эндемичных регионах России хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) страдает до 98-100 % населения [1]. Есть мнение, что в основе патогенеза ХГП лежит перекрестная сенсibilизация к тканям пародонта в ответ на микробную

инвазию, приводящая к развитию иммунного воспаления, деструктивным изменениям и, в конечном итоге, потере зубов. В этой связи, в пародонтологии широкое применение получили синтетические химиотерапевтические средства, многие из которых, в первую очередь антибиотики, сами служат причиной развития иммунных нарушений, усугубляя течение патологического процесса и приводя к его хронизации [3, 8]. Другой причиной нарушений иммунитета в ротовой полости на фоне приема антибактериальных препаратов служит дисбиоз, связанный с

подавлением естественной микрофлоры, являющейся биологическим барьером. Все это обуславливает современный этап развития в пародонтологии, где предпочтение отдают не сильнодействующим аллопатическим препаратам, а лекарственным средствам с иммуномодулирующими эффектами, применение которых мобилизует собственные защитные силы организма [4].

Большой интерес представляют комбинированные лекарственные средства, преимущество которых заключается в наличии сразу нескольких фармакологических эффектов, в частности, отечественный комбинированный препарат «Лонгидаза», состоящий из двух компонентов – гликолитического фермента (лидазы) и иммуномодулятора (полиоксидония). Первый компонент обеспечивает препарату гликолитические, регенерационные свойства, а по некоторым данным и иммуномодулирующие [2]. Включение второго (полиоксидония) не только позволяет корректировать иммунные нарушения, но и стабилизирует структуру фермента [5].

Цель – оценка системных и местных иммуномодулирующих эффектов лонгидазы в комплексной фармакотерапии хронического генерализованного пародонтита.

Материал и методы

Под наблюдением находился 51 пациент с клиническими признаками обострения ХГП. Постановку диагноза осуществляли на основании пародонтальных индексов (индекс гигиены, индекс кровоточивости,

глубина кармана, степень подвижности, состояние костной ткани по данным ортопантомограммы и индексу вовлечения фуркации). Критериями включения в исследование были: возраст от 20 до 50 лет, верифицированный диагноз ХГП, лица, не получавшие специализированной помощи ранее по поводу ХГП, наличие сопутствующей патологии в стадии ремиссии, переносимость использованных в исследовании фармакологических препаратов, письменное согласие на участие в проводимых исследованиях.

Все больные по проводимому лечению делились на 2 группы: 1-я (24 пациента) получала традиционное лечение, включавшее профессиональную гигиену полости рта, противовоспалительную терапию растворами антисептиков, открытый или закрытый кюретаж или лоскутные операции, коррекцию окклюзии, коррекцию аномалий прикрепления мягких тканей, шинирование; 2-я (27 человек) – дополнительно в составе традиционной фармакотерапии получала лонгидазу (3000 МЕ, внутримышечно, через 24 часа, №5).

В плазме крови и смыве из десневого кармана определяли концентрацию ИЛ-2, ИФ α , провоспалительных (ФНО α , ИЛ-1 α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18), противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов, рецепторного антагониста к ИЛ-1 (ИЛ-1 Ra), компонентов комплемента (C₃, C_{3a}, C₄, C₅, C_{5a}) и ингибиторов системы комплемента (фактор H, C1-ингибитора) при помощи наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бэст» и НПО «Цитокин».

В качестве контроля исследовали плазму крови и смыв из десневого кармана пациентов, не страдающих воспалительными заболеваниями пародонта.

Результаты и их обсуждение

В плазме крови больных ХГП до лечения установлено повышение в 1,5-2 раза концентрации ИЛ-2, провоспалительных (ФНО α , ИЛ-1 α , ИЛ-6, ИЛ-8), противовоспалительного (ИЛ-4) цитокинов, но

снижение уровня ИЛ-10. При этом, содержание ИФ α и рецепторного антагониста ИЛ-1 Ra не отличалось от показателей здоровых доноров. Кроме того, наблюдалась активация системы комплемента как по классическому (повышение уровня C $_4$ -компонента комплемента), так и по альтернативному путям на фоне снижения содержания C $_1$ -ингибитора и повышения регуляторного фактора Н (таблица).

Изменение концентрации цитокинов, компонентов системы комплемента и ее регуляторов в плазме крови больных с хроническим генерализованным пародонтитом на фоне различных схем лечения

Показатели	Единицы измерения	1	2	3	4
		Здоровые	До лечения	После традиционной фармакотерапии	Традиционное лечение + лонгидаза
ФНО α	пкг/мл	10,5 \pm 0,7	21,2 \pm 1,1 ^{*1}	15,6 \pm 3,1 ^{*1,2}	11,2 \pm 0,8 ^{*2,3}
ИЛ-1 α	пкг/мл	11,6 \pm 1,2	15,78 \pm 0,41 ^{*1}	20,97 \pm 0,55 ^{*1,2}	18,1 \pm 0,86 ^{*1,2}
ИЛ-2	пкг/мл	0,2 \pm 0,03	8,1 \pm 0,9 ^{*1}	7,4 \pm 1,0 ^{*1}	4,1 \pm 0,07 ^{*1-3}
ИЛ-6	пкг/мл	21,9 \pm 2,3	28,3 \pm 2,7 ^{*1}	20,3 \pm 2,7 ^{*2}	19,2 \pm 1,8 ^{*2}
ИЛ-8	пкг/мл	2,0 \pm 0,11	2,9 \pm 0,05 ^{*1}	2,27 \pm 0,05 ^{*2}	2,33 \pm 0,06 ^{*2}
ИЛ-18	пкг/мл	5,0 \pm 0,23	5,63 \pm 0,36	4,7 \pm 0,9	5,72 \pm 0,7
ИФ α	пкг/мл	8,3 \pm 0,8	7,5 \pm 1,3	8,0 \pm 2,4	9,1 \pm 2,3
ИЛ-4	пкг/мл	0,3 \pm 0,02	10,1 \pm 0,79 ^{*1}	18,2 \pm 0,92 ^{*1,2}	21,5 \pm 1,2 ^{*1-3}
ИЛ-10	пкг/мл	12,5 \pm 1,4	6,48 \pm 0,16 ^{*1}	8,5 \pm 0,81 ^{*1,2}	7,78 \pm 0,25 ^{*1,2}
ИЛ-1 Ra	пкг/мл	52,0 \pm 8,1	54,25 \pm 9,8	141,86 \pm 13,3 ^{*1,2}	128,83 \pm 14,43 ^{*1,2}
C $_3$	мг/дл	65,1 \pm 5,0	184,2 \pm 14,7 ^{*1}	110,2 \pm 7,9 ^{*1,2}	70,3 \pm 4,9 ^{*2,3}
C $_{3\alpha}$	нг/мл	47,32 \pm 3,9	100,1 \pm 11,1 ^{*1}	141,22 \pm 10,3 ^{*1,2}	146,9 \pm 11,9 ^{*1,2}
C $_4$	мг/дл	20,3 \pm 4,1	35,1 \pm 4,5 ^{*1}	27,7 \pm 3,03 ^{*1,2}	25,6 \pm 3,0 ^{*1,2}
C $_5$	мг/мл	34,2 \pm 3,1	70,1 \pm 4,8 ^{*1}	40,2 \pm 3,8 ^{*2}	39,6 \pm 4,4 ^{*2}
C $_{5a}$	нг/мл	4,0 \pm 0,06	8,06 \pm 0,61 ^{*1}	5,05 \pm 0,18 ^{*1,2}	5,12 \pm 0,11 ^{*1,2}
C $_1$ -инг.	мкг/мл	250,1 \pm 12,3	141,58 \pm 10,2 ^{*1}	108,63 \pm 12,8 ^{*1,2}	291,99 \pm 5,9 ^{*1-3}
Фактор Н	мкг/мл	148,3 \pm 10,4	334,89 \pm 18,9 ^{*1}	311,7 \pm 15,1 ^{*1}	137,43 \pm 12,3 ^{*2,3}

Традиционная фармакотерапия ХГП нормализовала содержание в плазме крови ИЛ-6, ИЛ-8, C $_5$ -компонента комплемента, скорректировала, не до уровня здоровых доноров, концентрацию ФНО α , ИЛ-10, C $_3$, C $_4$, C $_{5a}$ -компонентов комплемента, повышала

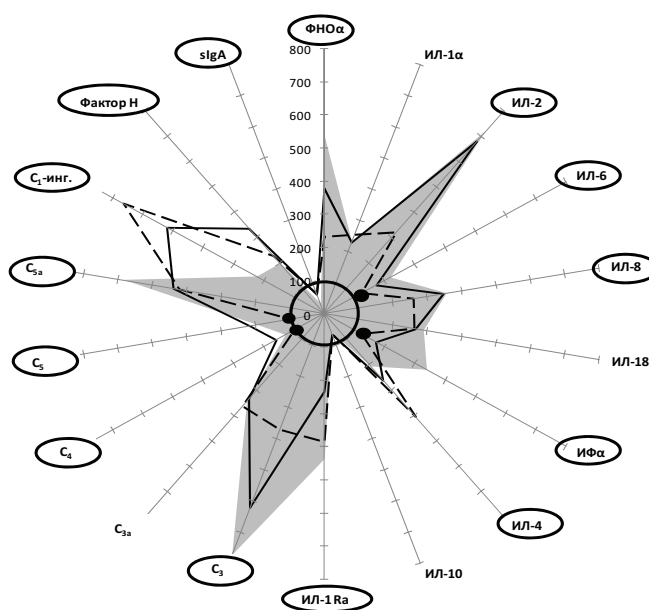
содержание ИЛ-1 α , ИЛ-4, ИЛ-1 Ra, C $_{3\alpha}$ -компонента комплемента и снижала уровень C $_1$ -ингибитора системы комплемента (табл.).

Включение в традиционную фармакотерапию инъекций лонгидазы, дополнительно нормализовало концентрацию в

крови ФНО α , С3-компонента компле-
та, фактора Н и корригировало, но не до
показателей здоровых доноров, уровень
ИЛ-2 и С1-ингибитора, еще больше по-
вышала содержание ИЛ-4 (см. табл.).

Изменения показателей цитокинов и си-
стемы комплемента локально оказались еще
более выраженными по сравнению с си-
стемным уровнем, поскольку в смыве из
десневого кармана оказались повышенными

все провоспалительные (ФНО α , ИЛ-1 α ,
ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18), противовоспалитель-
ный (ИЛ-4) цитокины, иммунорегулятор-
ный ИЛ-2, ИФ α , рецепторный антагонист
ИЛ-1 Ra и все компоненты системы ком-
племента и ее регуляторы. Дополнитель-
ным отрицательным фактором явилось
снижение противовоспалительного цито-
кина ИЛ-10 и секреторного иммуноглобу-
лина А (slgA) (рисунок).



*Изменение концентрации цитокинов, компонентов системы комплемента
и ее регуляторов до и после различных способов лечения больных с хроническим
генерализованным пародонтитом*

Условные обозначения:

1 – радиусом окружности отмечены показатели контрольной группы

(1 группа);

2 – – показатели больных ХГП до лечения (2 группа);

3 – – показатели больных ХГП после традиционной фармакотерапии

(3 группа);

4 – – показатели больных ХГП после традиционной фармакотерапии
и включения лонгидазы (4 группа);

5 – ● – $p > 0,05$ – нормализованные показатели;

6 – ○ – $p < 0,05$ между показателями 3 и 2 группы

Традиционная фармакотерапия корректировала содержание ФНО α , ИЛ-6, ИФ α , рецепторного антагониста ИЛ-1 Ra, C₃, C_{5a}-компонентов комплемента, еще больше повышала концентрацию ИЛ-4 и регуляторов системы комплемента (C₁-ингибитора и фактора Н) (рис. 1). Применение лонгидазы позволило дополнительно нормализовать уровень ИЛ-6, ИФ α , C₄, C₅-компонентов комплемента и скорректировать содержание ФНО α , ИЛ-2, ИЛ-8, C₃-компонента комплемента, фактора Н, но повышало концентрацию ИЛ-4, рецепторного антагониста ИЛ-1 Ra и C₁-ингибитора (рис. 1).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о более выраженных изменениях цитокинового статуса и показателей системы комплемента на местном уровне. В ротовой полости при ХГП в период обострения развивается картина иммунного воспаления, характеризующая дисбалансом противовоспалительных механизмов (повышение ИЛ-4 и снижение ИЛ-10). Наблюдается значительное повышение C_{3a} и C_{5a}-компонентов комплемента, которые являются не только хемоаттрактантами для нейтрофилов, моноцитов/макрофагов, но и имеют анафилотоксическую активность, вызывая дегрануляцию тучных клеток и выделение медиаторов воспаления [7]. В свою очередь, привлеченные в очаг воспаления клетки иммунной системы, не только поглощают опсонизированные системой комплемента микроорганизмы, но и активируются в присутствии отдельных ее

компонентов, выделяя в интерстициальное пространство активные радикалы кислорода, инициирующие процессы перекисного окисления липидов, запуск каскада арахидоновой кислоты, проявляющийся картиной воспаления [6, 7].

Дисбаланс противовоспалительных цитокинов (повышение уровня ИЛ-4 и снижение ИЛ-10) в настоящем исследовании, вероятно, также связан с нарушением функции макрофагов, являющихся основными продуцентами ИЛ-10, который тормозит миграцию в очаг воспаления нейтрофилов и макрофагов. С другой стороны, синтез ИЛ-10 может тормозиться активированными компонентами комплемента C_{3a} и C_{5a}, а повышение продукции ИЛ-4 может быть обусловлено тем, что этот цитокин синтезируется и другими клетками, выделяющими его компенсаторно в ответ на воспаление.

Традиционное лечение, включающее химиотерапевтические средства и физические методы санации ротовой полости, только частично корректирует нарушенные показатели систем цитокинов и комплемента как на системном, так и на местном уровне. Эффективнее оказалась схема лечения, включающая инъекции лонгидазы. Это обусловлено фармакологическими эффектами данного препарата. Известно, что входящий в состав лонгидазы полиоксидоний способен регулировать продукцию иммунокомпетентными клетками ИЛ-2, а в данном случае наблюдалось его

снижение. Вероятным следствием этого явилось торможение синтеза специфических антител, активирующих систему комплемента по классическому пути, уменьшение концентрации в плазме крови С3а и С5а-компонентов комплемента, и, следовательно, торможение миграции нейтрофилов и макрофагов [5]. Клинически это проявлялось уменьшением симптоматики у больных ХГП на фоне применения лонгидазы по сравнению с традиционным лечением. В связи с этим можно констатировать, что применение лонгидазы эффективно в комплексной фармакотерапии ХГП, а появление лекарственных форм этого препарата для местного применения окажется еще более эффективным в коррекции воспалительной реакции с иммунным компонентом в ротовой полости при этой патологии.

Список литературы.

1. Безрукова И.В. Основные факторы риска, прогноз течения и результатов лечения быстро прогрессирующего пародонтита // Пародонтология. 2004. № 1. С. 15-19.
2. Иммунометаболические эффекты регуляторов энергетического обмена при нарушении гомеостаза / [под ред. Л.Г. Прокопенко]. Курск, 2006. 329 с.
3. Иммунометаболические эффекты регуляторов энергетического обмена при нарушении гомеостаза / Г.А. Лазарева [и др.]; [под ред. Л.Г. Прокопенко]. Курск, 2006. 329 с.
4. Применение гомеопатического препарата «Траумель С» в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита у больных бронхиальной астмой / Н.Я. Молоканов [и др.] // Математическая морфология. Электронный математический и медико-биологический журнал. Т. 8. вып. 3. 2009. URL: <http://www.smolensk.ru/user/sgma/MMORPH/TITL.HTM>, <http://www.smolensk.ru/user/sgma/MMORPH/N-23-html/TITL-23.htm>, <http://www.smolensk.ru/user/sgma/MMORPH/N-23-html/cont.htm>.
5. Полиоксидоний в клинической практике / [под ред. А.В. Караулова]. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. 136 с.
6. Тотолян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы. СПб. : Наука, 2000. Т. 1. 231 с.
7. Руководство по клинической иммунологии: иммунодиагностика заболеваний иммунной системы / Р.М. Хаитов [и др.]. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. 352 с.
8. Чуева Т.В. Клинико-экспериментальное обоснование применения фторхинолонов в комплексном лечении острого панкреатита: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Курск, 2005. 23 с.

USE LONGIDAZA IN COMPLEX PHARMACOTHERAPY CHRONIC GENERALIZED PARODONTITE

Yudina N.A., Konoplya N.A., Loktionov A.L.

Kursk state medical university, Kursk

ala-loc@yandex.ru

At patients chronic generalised periodontitis in a blood plasma rising of level IL-2, IL-4, proinflammatory (the TNF α , IL-1 α , IL-6, IL-8) cytokines, activation of system of a complement on classical and alternative ways and depression of level IL-10 and C₁-inhibitors is established. In washout from gum a pocket additional rising of level IL-18, IF α and IL-1 Ra is taped. Traditional pharmacotherapy correction 52,9 % of indicators on system and 50 % of parametres cytokines the status and complement system at local level. Application in complex treatment longidaza renders the expressed antiinflammatory effects, correcting in blood concentration the TNF α , ИЛ-2, C₃-factors a complement, C₁-inhibitor, factor H and raising level IL-4, and in a mouth - the maintenance the TNF α , IL-2, IL-6, IL-8, IF α , C₃, C₄, C₅-factors a complement and raising concentration ИЛ-4, receptor antagonist ИЛ-1 Ra, C₁-inhibitor and factor H.

Keywords: chronic generalised periodontitis, immune disturbances, longidaza.