

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](mailto:ala-loc@yandex.ru)

У больных хроническим генерализованным пародонтитом в плазме крови установлено повышение уровня ИЛ-2, ИЛ-4, провоспалительных (ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8) цитокинов, активация системы комплемента по классическому и альтернативному путям и снижение уровня ИЛ-10 и С<sub>1</sub>-ингибитора. В смыве из десневого кармана выявлено дополнительное повышение уровня ИЛ-18, ИФ $\alpha$  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 $\alpha$ , ИЛ-2, С<sub>3</sub>-компонента комплемента, повышая уровень ИЛ-4, С<sub>1</sub>-ингибитора и фактора Н, а на локальном уровне, снижая содержание ФНО $\alpha$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИФ $\alpha$ , С<sub>3</sub>, С<sub>4</sub>, С<sub>5</sub>-компонентов комплемента и повышая концентрацию ИЛ-4, рецепторного антагониста ИЛ-1 Ra, С<sub>1</sub>-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 $\alpha$ , провоспалительных (ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18), противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов, рецепторного антагониста к ИЛ-1 (ИЛ-1 Ra), компонентов комплемента (C<sub>3</sub>, C<sub>3a</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>5a</sub>) 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 $\alpha$ , ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8), противовоспалительного (ИЛ-4) цитокинов, но

снижение уровня ИЛ-10. При этом, содержание ИФ $\alpha$  и рецепторного антагониста ИЛ-1 Ra не отличалось от показателей здоровых доноров. Кроме того, наблюдалась активация системы комплемента как по классическому (повышение уровня C<sub>4</sub>-компонента комплемента), так и по альтернативному путям на фоне снижения содержания C<sub>1</sub>-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 $\alpha$	пкг/мл	10,5±0,7	21,2±1,1 <sup>*1</sup>	15,6±3,1 <sup>*1,2</sup>	11,2±0,8 <sup>*2,3</sup>
ИЛ-1 $\alpha$	пкг/мл	11,6±1,2	15,78±0,41 <sup>*1</sup>	20,97±0,55 <sup>*1,2</sup>	18,1±0,86 <sup>*1,2</sup>
ИЛ-2	пкг/мл	0,2±0,03	8,1±0,9 <sup>*1</sup>	7,4±1,0 <sup>*1</sup>	4,1±0,07 <sup>*1-3</sup>
ИЛ-6	пкг/мл	21,9±2,3	28,3±2,7 <sup>*1</sup>	20,3±2,7 <sup>*2</sup>	19,2±1,8 <sup>*2</sup>
ИЛ-8	пкг/мл	2,0±0,11	2,9±0,05 <sup>*1</sup>	2,27±0,05 <sup>*2</sup>	2,33±0,06 <sup>*2</sup>
ИЛ-18	пкг/мл	5,0±0,23	5,63±0,36	4,7±0,9	5,72±0,7
ИФ $\alpha$	пкг/мл	8,3±0,8	7,5±1,3	8,0±2,4	9,1±2,3
ИЛ-4	пкг/мл	0,3±0,02	10,1±0,79 <sup>*1</sup>	18,2±0,92 <sup>*1,2</sup>	21,5±1,2 <sup>*1-3</sup>
ИЛ-10	пкг/мл	12,5±1,4	6,48±0,16 <sup>*1</sup>	8,5±0,81 <sup>*1,2</sup>	7,78±0,25 <sup>*1,2</sup>
ИЛ-1 Ra	пкг/мл	52,0±8,1	54,25±9,8	141,86±13,3 <sup>*1,2</sup>	128,83±14,43 <sup>*1,2</sup>
C <sub>3</sub>	мг/дл	65,1±5,0	184,2±14,7 <sup>*1</sup>	110,2±7,9 <sup>*1,2</sup>	70,3±4,9 <sup>*2,3</sup>
C <sub>3<math>\alpha</math></sub>	нг/мл	47,32±3,9	100,1±11,1 <sup>*1</sup>	141,22±10,3 <sup>*1,2</sup>	146,9±11,9 <sup>*1,2</sup>
C <sub>4</sub>	мг/дл	20,3±4,1	35,1±4,5 <sup>*1</sup>	27,7±3,03 <sup>*1,2</sup>	25,6±3,0 <sup>*1,2</sup>
C <sub>5</sub>	мг/мл	34,2±3,1	70,1±4,8 <sup>*1</sup>	40,2±3,8 <sup>*2</sup>	39,6±4,4 <sup>*2</sup>
C <sub>5<math>\alpha</math></sub>	нг/мл	4,0±0,06	8,06±0,61 <sup>*1</sup>	5,05±0,18 <sup>*1,2</sup>	5,12±0,11 <sup>*1,2</sup>
C <sub>1</sub> -инг.	мкг/мл	250,1±12,3	141,58±10,2 <sup>*1</sup>	108,63±12,8 <sup>*1,2</sup>	291,99±5,9 <sup>*1-3</sup>
Фактор Н	мкг/мл	148,3±10,4	334,89±18,9 <sup>*1</sup>	311,7±15,1 <sup>*1</sup>	137,43±12,3 <sup>*2,3</sup>

Традиционная фармакотерапия ХГП нормализовала содержание в плазме крови ИЛ-6, ИЛ-8, C<sub>5</sub>-компонента комплемента, скорректировала, не до уровня здоровых доноров, концентрацию ФНО $\alpha$ , ИЛ-10, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5 $\alpha$</sub> -компонентов комплемента, повышала

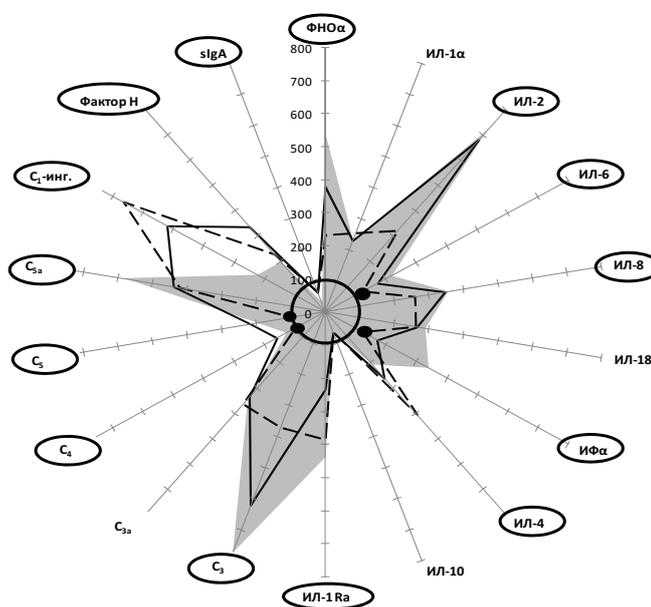
содержание ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-4, ИЛ-1 Ra, C<sub>3 $\alpha$</sub> -компонента комплемента и снижала уровень C<sub>1</sub>-ингибитора системы комплемента (табл.).

Включение в традиционную фармакотерапию инъекций лонгидазы, дополнительно нормализовало концентрацию в

крови ФНО $\alpha$ , 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 $\alpha$ , ИЛ-1 $\alpha$ ,  
ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18), противовоспалитель-  
ный (ИЛ-4) цитокины, иммунорегулятор-  
ный ИЛ-2, ИФ $\alpha$ , 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 $\alpha$ , ИЛ-6, ИФ $\alpha$ , рецепторного антагониста ИЛ-1 Ra, C<sub>3</sub>, C<sub>5a</sub>-компонентов комплемента, еще больше повышала концентрацию ИЛ-4 и регуляторов системы комплемента (C<sub>1</sub>-ингибитора и фактора Н) (рис. 1). Применение лонгидазы позволило дополнительно нормализовать уровень ИЛ-6, ИФ $\alpha$ , C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>-компонентов комплемента и скорректировать содержание ФНО $\alpha$ , ИЛ-2, ИЛ-8, C<sub>3</sub>-компонента комплемента, фактора Н, но повышало концентрацию ИЛ-4, рецепторного антагониста ИЛ-1 Ra и C<sub>1</sub>-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<sub>3a</sub> и C<sub>5a</sub>-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<sub>3a</sub> и C<sub>5a</sub>, 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](mailto:ala-loc@yandex.ru)*

At patients chronic generalised periodontitis in a blood plasma rising of level IL-2, IL-4, proinflammatory (the TNF  $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-6, IL-8) cytokines, activation of system of a complement on classical and alternative ways and depression of level IL-10 and C<sub>1</sub>-inhibitors is established. In washout from gum a pocket additional rising of level IL-18, IF $\alpha$  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  $\alpha$ , ИЛ-2, C<sub>3</sub>-factors a complement, C<sub>1</sub>-inhibitor, factor H and raising level IL-4, and in a mouth - the maintenance the TNF  $\alpha$ , IL-2, IL-6, IL-8, IF  $\alpha$ , C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>-factors a complement and raising concentration ИЛ-4, receptor antagonist ИЛ-1 Ra, C<sub>1</sub>-inhibitor and factor H.

**Keywords:** chronic generalised periodontitis, immune disturbances, longidaza.