УДК 616.314.17-008.1:616.311.2-002:616.71-002.1

НЕДОСТАТОЧНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТАНДАРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ В КОРРЕКЦИИ ИММУНОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ КАТАРАЛЬНОМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОМ ГИНГИВИТЕ, ГЕНЕРАЛИЗОВАННОМ ПАРОДОНТИТЕ И ОДОНТОГЕННОМ ОСТЕОМИЕЛИТЕ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

Успенская М.Н., Лунев М.А., Блеканова В.А., Ирышкова О.В., Юдина Н.А.

ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития, Курск, e-mail: ala-loc@yandex.ru

В плазме крови, в большей степени в смыве из десневого кармана больных хроническим катаральным генерализованным гингивитом и хроническим генерализованным пародонтитом, развивается картина иммунного воспаления, характеризуемая дисбалансом цитокинов, компонентов системы комплемента, про- и антиоксидантных механизмов, напрямую зависящие от степени и распространенности патологического процесса. При остром одонтогенном остеомиелите челюстно-лицевой области наблюдаются аналогичные изменения иммунометаболических показателей на системном и местном уровне, но отличительной особенностью являются максимальные уровни хемотаксических факторов клеток эффекторов, в частности, ИЛ-8, а также C_{3a} и C_{5a}-компонентов комплемента. Стандартное лечение только частично корригирует иммунные и оксидантные нарушения на системном и местном уровне, что обосновывает включение препаратов с иммуномодулирующими и мембранопротекторными эффектами в комплексном лечении таких пациентов.

Ключевые слова: хронический катаральный генерализованный гингивит, хронический генерализованный пародонтит, острый одонтогенный остеомиелит челюстно-лицевой области, иммунометаболические нарушения

INSUFFICIENT EFFICIENCY OF STANDARD TREATMENT IN CORRECTION OF IMMUNOMETABOLIC DISTURBANCES AT THE CHRONIC CATARRAL GENERALIZED ULITIS, THE GENERALIZED PERIODONTAL DISEASE AND THE DONTOGENOUS OSTEOMYELITIS OF MAXILLOFACIAL AREA

Uspenskaya M.N., Lunev M.A., Blekanova V.A., Iryshkova O.V., Yudina N.A.

Kursk state medical university, Kursk, e-mail: ala-loc@yandex.ru

In a blood plasma, more in washout from a desnevy pocket of patients with a chronic catarral generalized ulitis and a chronic generalized periodontal disease the picture of an immune inflammation characterized by an imbalance of cytokines, components of system of a complement, pro- and the antioxidant mechanisms, directly depending on degree and prevalence of pathological process develops. At an acute dontogenous osteomyelitis of maxillofacial area similar changes of immunometabolic indicators at systemic and local level are observed, but distinctive feature are maximum levels of chemoattractants of cells of effektor, in particular, IL-8, and also C_{3a} and C_{5a}-factors of complement. Standard treatment only partially correction immune and oxidant disturbances at systemic and local level that proves including of preparations with immunomodulating and membranoprotektor effects in complex treatment of such patients.

Keywords: chronic catarral generalized ulitis, chronic generalized periodontal disease, acute dontogenous osteomyelitis of maxillofacial area, immunometabolic disturbances

Большинство заболеваний, протекающих с вовлечением в патологический процесс слизистых оболочек, протекает с участием врожденных и адаптивных форм иммунного ответа, оксидантных и антиоксидантных процессов. Это касается не только урологической, акушерско-гинекологической, но различной патологии пародонта и челюстно-лицевой области. К примеру, при хроническом катаральном генерализованном гингивите (ХКГГ) существенную роль играет мягкий зубной налет, который состоит из множества микроорганизмов, в том числе и патогенных, вызывающих воспаление в десне, сопровождающееся активацией процессов перекисного окисления липидов, нарушениями формирования врожденных и адаптивных форм иммунного ответа. Следствием разрушения бактерий служит выделение эндотоксина, оказывающего в совокупности с присутствующими в очаге агрессивными факторами и иммунометаболическими нарушениями цитотоксическое действие на ткани пародонта. Хронический генерализованный пародонтит (ХГП) и одонтогенный остеомиелит челюстно-лицевой области (ООЧЛО) обу_ словлены перекрестной аутосенсибилизацией к тканям пародонта в ответ на микробную инвазию [1, 2].

В связи с недостаточной изученностью отдельных вопросов патогенеза воспалительных заболеваний пародонта и гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области, протекающих с участием иммунных и оксидантных механизмов, результаты стандартного лечения недостаточно удовлетворяют большинство исследова-

телей. При оценке результатов лечения ХКГГ и ХГП авторы указывают на короткие межрецидивные промежутки, а при ООЧЛО – на плохое качество жизни и возможность развития хронического остеомиелита. Это служит основанием для углубленного изучения иммунопатологических процессов при воспалительных заболеваниях пародонта и гнойно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области [6].

Целью исследования стала оценка эффективности стандартного лечения в коррекции системных и местных иммунометаболических нарушений у больных хроническим катаральным генерализованным гингивитом, хроническим генерализованным пародонтитом, острым одонтогенным остеомиелитом челюстно-лицевой области.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находилось 48 пациентов с обострением ХКГГ при переломе тела нижней челюсти, 35 больных с острым одонтогенным остеромиелитом челюстно-лицевой области, находившихся на лечении в отделении челюстно-лицевой хирургии БМУ «Курская областная клиническая больница» и 52 – с клиническими признаками обострения ХГП, находившихся на лечении в стоматологической клинике «Лик-центр», г. Москвы.

Критериями включения в исследование были: возраст от 20 до 50 лет, верифицированные диагнозы ХКГГ, ХГП, ООЧЛО, пациенты, не получавшие ранее специализированной помощи по поводу исследуемых патологий, наличие сопутствующих заболеваний в стадии ремиссии, переносимость использованных в исследовании фармакологических препаратов, письменное согласие на участие в проводимых исследованиях.

В плазме крови и смыве из десневого кармана до и после стандартного лечения определяли концентрацию ИЛ-2, ИФα, провоспалительных (ФНОα, ИЛ-1α, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18), противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов, рецепторного антагониста к ИЛ-1 (ИЛ-1 Ra), компонентов комплемента (C_3, C_{3a}, C_4, C_5, C_{5a}) и ингибиторов системы комплемента (фактор Н, C_1-ингибитора) при помощи наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бэст» и НПО «Цитокин».

Интенсивность процессов перекисного окисления липидов оценивали по содержанию ацилгидроперекисей и малонового диальдегида в плазме крови и смыве из десневого кармана [5]. Кроме этого определяли активность каталазы [4] и супероксиддисмутазы [3]. Общую антиокислительную активность плазмы крови определяли методом, основанным на степени ингибирования аскорбат- и ферроиндуцированного окисления твина-80 до МДА. Оптическую плотность измеряли при 532 нм через 48 часов инкубации при 40 °С. Концентрацию стабильных метаболитов оксида азота исследовали спектрофотометрически с помощью реактива Грисса. В качестве контроля исследовали плазму крови и смыв из десневого кармана пациентов, не страдающих воспалительными заболеваниями пародонта.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась путем вычисления средних арифметических и стандартных ошибок. Существенность различий оценивали по критериям Вилкоксона и Манна–Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение

В плазме крови больных с обострением ХКГГ при переломе тела нижней челюсти до лечения установлено повышение в 1,5–2 раза концентрации ИЛ-2, провоспалительных (ФНОα, ИЛ-6, ИЛ-8) цитокинов, активация системы комплемента по классическому и альтернативному пути, усиление процессов ПОЛ, но снижение уровня ИЛ-10, ИЛ-1Ra, регуляторов системы комплемента, активности СОД и концентрации $СМ_{NO}$.

У больных ХГП до начала лечения в плазме крови наблюдались аналогичные по направленности изменения иммунометаболических показателей, но отмечалось более выраженное повышение содержания ИЛ-2, ФНОα, ИЛ-8, C_3, C_{3a}, C_{5a}-компонентов комплемента, МДА, снижение концентрации $СМ_{NO}$. Уровни ИЛ-10 и C_1-ингибитора были также сниженными, но в меньшей степени. Отличительной особенностью пациентов с ХГП было повышение концентрации ИЛ-1α, противовоспалительного ИЛ-4, C_5-компонента комплемента, фактора Н, нормальный уровень ИЛ-1 Ra и активности каталазы.

При ООЧЛО до лечения в плазме крови наблюдались максимально выраженные воспалительные изменения, так как аналогично предыдущим группам больных наблюдалось повышение содержания ИЛ-2, провоспалительных (ФНОα, ИЛ-1α, ИЛ-6), противовоспалительного ИЛ-4, активация системы комплемента по классическому и альтернативному пути, при снижении уровня C_1-ингибитора и повышение фактора Н, стимуляция процессов перекисного окисления липидов, снижение концентрации $СМ_{NO}$, но в отличие от пациентов с ХКГГ и ХГП дополнительно повышалось содержание ИЛ-18, ИФα, снижалась активность каталазы и СОД, ОАА.

На локальном уровне изменения иммунометаболических показателей находились в прямой пропорциональной зависимости от степени, выраженности и распространенности патологического процесса. При ХКГГ в смыве из десневого кармана оказалась повышенной концентрация ФНОα, ИЛ-6, рецепторного антагониста к ИЛ-1, отмечалась более выраженная активация системы комплемента по классическому и альтернативному пути с параллельным ростом уровней регуляторов (C_1-ингибитора и фактора Н) и стимуляция процессов ПОЛ на фоне сниженного уровня ИЛ-10 и активности антиоксидантных ферментов – каталазы и СОД.

При ХГП на местном уровне оказались повышенными все провоспалительные (ФНОα, ИЛ-1α, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18), противовоспалительный (ИЛ-4) цитокины, иммунорегуляторный ИЛ-2, ИФα, рецепторный антагонист ИЛ-1 Ra, все изученные компо-

ненты системы комплемента и ее регуляторы, промежуточные (МДА) и конечные (АГП) продукты перекисного окисления липидов, активность каталазы. Дополнительным отрицательным фактором явилось снижение концентрации противовоспалительного цитокина ИЛ-10, sIgA, активности СОД и уровня $СМ_{NO}$.

У пациентов с ООЧЛО изменения были еще более выраженными, но отличительной особенностью от показателей больных ХКГГ и ХГП было повышение уровня ИЛ-10, при снижении регуляторов системы комплемента (фактора Н и С1-ингибитора), активности антиоксидантных ферментов (каталазы и СОД) и концентрации $СМ_{NO}$.

При подсчете нарушенных до лечения показателей у больных с ХКГГ на системном и местном уровне отличалось от нормы 26,1 и 17,4% цитокинов, 26,1 и 30,4% системы комплемента, 21,7 и 26,1% оксидантных показателей соответственно. При этом суммарное количество нарушенных иммунометаболических показателей составляло по 73,9% в плазме крови и смыве из десневого кармана. В группе пациентов с ХГП количество измененных показателей на системном и местном уровне повышалось до 30,4 и 43,5% цитокинов, до 30,4 и 30,4% системы комплемента, до 17,5 и 26,1% оксидантных показателей, что суммарно составляло 78,3 и 100% соответственно. Наибольший процент нарушенных иммунометаболических показателей наблюдался в группе пациентов с ООЧЛО, так как на системном и местном уровне отличались от нормы 39,1 и 43,5% цитокинов, по 30,4% системы комплемента, 21,8 и 26,1% оксидантных показателей, суммарно – 91,3 и 100% соответственно (табл. 1).

Таблица 1

Процент нарушений иммунометаболических показателей у больных ХКГГ, ХГП и ОО ЧЛО до лечения

№ п/п	Группа больных	Цитокины (%)	Система комплемента (%)	Оксидантные показатели (%)	Суммарный показатель измененных лабораторных показателей (%)
Системный уровень					
1.	ХКГГ	26,1	26,1	21,7	73,9
2.	ХГП	30,4	30,4	17,5	78,3
3.	ОО ЧЛО	39,1	30,4	21,8	91,3
Местный уровень					
4.	ХКГГ	17,4	30,4	26,1	73,9
5.	ХГП	43,5	30,4	26,1	100
6.	ОО ЧЛО	43,5	30,4	26,1	100

Стандартное лечение ХКГГ нормализовало и корригировало по 23,5% показателей в плазме крови, 47,0 и 6,0% соответственно – в смыве из десневого кармана. При ХГП стандартное лечение нормализовало и корригировало 22,4 и 38,8% показателей в плазме крови, 4,3 и 39,1% соответственно – в смыве из десневого кармана. У больных с ООЧЛО стандартное лечение нормализовало и корригировало 4,3 и 39,1% показателей на системном уровне и корригировало 43,5% показателей – на местном уровне (табл. 2).

Таблица 2

Иммунометаболическая эффективность стандартного лечения ХКГГ, ХГП и ОО ЧЛО

№ п/п	Группа больных	Измененные лабораторные показатели до лечения (%)	Из них (%):		
			скорригированы	нормализованы	оставшиеся без изменений
Системный уровень					
1.	Стандартное лечение ХКГГ	73,9	23,50	23,50	53,00
2.	Стандартное лечение ХГП	78,3	38,8	22,4	38,8
3.	Стандартное лечение ОО ЧЛО	91,3	23,8	4,7	71,5
Местный уровень					
5.	Стандартное лечение ХКГГ	73,9	47,00	6,00	47,00
6.	Стандартное лечение ХГП	100	39,1	4,3	56,6
7.	Стандартное лечение ОО ЧЛО	100	43,5	0	56,5

Полученные лабораторные данные подтверждены изменениями пародонтальных индексов у больных с обострением ХКГГ и ХГП. До лечения у больных при ХГП пародонтальные индексы были выше, чем у больных с ХКГГ. На фоне стандартного лечения отмечалось достоверное, но незначительное снижение изученных клинических показателей, как в группе больных с ХГП, так и у пациентов с обострением ХКГГ (табл. 3).

Таблица 3

Динамика средних показателей индексов PMA, SBI, Грина-Вермиллиона у больных с обострением ХКГГ и ХГП до и после стандартного лечения

Индекс \ Группа	1	2
	До лечения	После лечения
Хронический катаральный генерализованный гингивит		
PMA	49,7 ± 13,2	31,7 ± 20,9*1
SBI	1,93 ± 0,58	1,67 ± 0,91*1
Грина-Вермиллиона	1,90 ± 0,87	1,37 ± 0,71*1
Хронический генерализованный пародонтит		
PMA	51,2 ± 13,2	42,2 ± 8,9*1
SBI	2,11 ± 0,58	1,77 ± 0,41*1
Грина-Вермиллиона	2,52 ± 0,87	1,67 ± 0,65*1

У большинства больных при остром одонтогенном остеомиелите челюстно-лицевой области клинически наблюдалось стихание воспалительного процесса, уменьшение гноетечения, гиперемии, отека, болезненности, эпителизация раны. Однако у 17,1 % больных отмечалось затяжное, длительное заживление ран, склонность к формированию гипергрануляций, что свидетельствовало о постепенной хронизации воспалительного процесса.

Таким образом, у больных с воспалительными заболеваниями пародонта и гнойно-воспалительной патологией челюстно-лицевой области на системном, в большей степени на местном, уровне развивается картина иммунного воспаления, характеризуемая дисбалансом цитокинов, компонентов системы комплемента, про- и антиоксидантных механизмов, напрямую зависящие от степени и распространенности патологического процесса. При ООЧЛО наблюдаются максимальные уровни хемотоксических факторов клеток эффекторов, в частности, ИЛ-8. Кроме того, 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 в картине воспаления [8].

Стандартное лечение, включающее химиотерапевтические средства и хирургические методы санации ротовой полости, только частично корригирует нарушенные показатели, как на системном, так и на местном уровне, что является основанием для включения в комплексное лечение с учетом патогенетических механизмов развития изученной патологии препаратов с иммуномодулирующими и мембранопротекторными свойствами.

Список литературы

1. Карагулов Х.К. Состояние цитокинового статуса под воздействием пелоидотерапии при хроническом генерализованном пародонтите / Х.К. Карагулов, П.В. Лобжанидзе, Д.П. Кочиева // Цитокины и воспаление. – 2010. – Т.9, №4. – С. 88–90.
2. Ковалева Н.С. Гнойно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области: аспекты клиники, микробиологии, фармакотерапии / Н.С. Ковалева, А.П. Зузова // Фарматека. – 2011. – №18. – С. 34–38.
3. Костюк В.А. Простой и чувствительный метод определения супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / В.А. Костюк, А.Н. Потапов, Ж.В. Ковалева // Вопр.мед. химии. – 1990. – № 2. – С. 88–91.
4. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова и др. // Лаб. дело. – 1988. – №1. – С. 16–19.
5. Стальная, И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С. 67–69.
6. Теблоева, Л.М. Роль приобретенного иммунитета в прогрессировании заболеваний пародонта / Л.М. Теблоева, Л.А. Дмитриева, К.Г. Гуревич // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2012. – Т.11, №1. – С. 16–21.
7. Хаитов, Р.М. Руководство по клинической иммунологии: иммунодиагностика заболеваний иммунной системы / Р.М. Хаитов, А.А. Ярилин, Б.В. Пинегин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 352 с.
8. Ярилин, А.А. Иммунология: учебник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.

References

1. Karagulov Kh.K., Lobzhanidze P.V., Kochieva D.P. Cytokine and inflammation, 2010, Vol. 9, no4, pp. 88–90.
2. Kovaleva N.S., Zuzova A.P. Farmateka, 2011, no 18, pp. 34–38.
3. Kostyuk V.A., Potapov A.N., Kovaleva V.A. Vopr. med. Chim, 1990, no2, pp. 88–91.
4. Korolyuk M.A. et al. Lab. delo, 1988, no1, pp. 16–19.
5. Stalnaya I.D. Garishvili T.G. Sovremennye metody biochimii. Mos., 1977, pp. 67–69.
6. Tebloeva L.M., Dmitrieva L.A., Gurevich K.G. Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh, 2012, Vol.11, no 1, pp. 16–21.
7. Khaitov R.M., Yarilin A.A., Pinegin B.V. Rukovodstvo po klinicheskoy immunologii: immunodiagnostika zabolevaniy immunnoy sistemy. Moscow, GEOTAR-Media, 2009, 352 p.
8. Yarilin A.A. Immunologia: uchebnik. GEOTAR-Media, 2010, 752 p.

Рецензенты:

Снимщикова И.А., д.м.н., профессор, директор медицинского института, заведующий кафедрой иммунологии и специализированных дисциплин ФГБОУ ВПО «Орловский государственный университет» Министерства образования и науки РФ, г. Орел;

Шевченко Л.В., д.м.н., заведующая отделением челюстно-лицевой хирургии ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Св. Иосафа», профессор кафедры стоматологии ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерства образования и науки РФ, г. Белгород.

Работа поступила в редакцию 14.05.2012.