

УДК 616.314.17-008.1:612.017.1]:615.37

РОНКОЛЕЙКИН В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА

Кравченко Е.В., Кравченко Д.С.

*ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития
России, Краснодар, e-mail: KravchenkoStom@mail.ru*

В статье приводится оценка результатов комплексного лечения пародонтита разработанным нами методом с применением иммуностимулятора ронколейкина. Ронколейкин обладает иммуномодулирующим действием, направленным на усиление противовоспалительного и регенерирующего действия, и является рациональным медикаментозным средством при лечении генерализованного пародонтита. Целью исследования было определение влияния ронколейкина на уровень провоспалительных цитокинов: интерлейкина-1 (ИЛ-1 α), гамма-интерферона (γ ИФ), фактора некроза опухоли (ФНО α) в сыворотке крови и смывах пародонтальных карманов при лечении пародонтита. Проведены клинические, рентгенологические и иммунологические исследования. Установлена эффективность лечения пародонтита при использовании в комплексном лечении рекомбинантного ИЛ-2-ронколейкина. Предлагаемый способ отличается простотой, сокращённым сроком комплексного лечения и длительной ремиссией. Данное исследование относится как к стоматологии, так и к клинической иммунологии.

Ключевые слова: пародонтит, иммунология, цитокины, ронколейкин

RONKOLEIKIN IN COMPLEX TREATMENT OF PERIODONTAL DISEASE

Kravchenko E.V., Kravchenko D.S.

*State budget educational institution of higher professional education 'Kuban State Medical University',
Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Krasnodar,
e-mail: KravchenkoStom@mail.ru*

The article contains the assessment of the results of complex treatment of periodontal disease by means of our newly invented method applying an immunoamplifier Ronkoleirin. Ronkoleirin possesses immune stimulative properties, intended to reinforce anti-inflammatory and reactivating effect. Therefore, it comprises a sustainable medicated means of treatment of generalized periodontics. The aim of the research was to identify the influence of Ronkoleirin on the level of inflammatory cytokines: interleukine-1 (IL-1 α), gamma interferon (INF- γ), tumor necrosis factor (TNF- α) in blood serum and gingival pocket lavage during periodontitis treatment. Clinical, radiological and immunological research have been carried out. The effectiveness of treatment of periodontites applying recombinant IL-2-Ronkoleikin in complex treatment has been proved positive. The suggested method is distinguished by its simplicity, reduced treatment period and prolonged remission. This research is applicable to both dentistry and immunology.

Keywords: periodontitis, immunology, cytokines, ronkoleikin

В настоящее время благодаря быстрому развитию клинической иммунологии исследователей привлекли иммунологические аспекты болезней пародонта [2, 3, 4, 5, 6]. Иммунологические показатели больных с заболеванием пародонта позволяют рассматривать данное заболевание как иммунодефицитное состояние, требующее иммунокорректирующей терапии [1, 7, 8]. Это привело к поиску новых лекарственных препаратов для лечения заболеваний пародонта, обладающих выраженной способностью стимулировать многокомпонентные защитные реакции организма. Одним из таких препаратов является ронколейкин, представляющий собой новое поколение иммуномодуляторов. Действующим началом ронколейкина является интерлейкин-2 (ИЛ-2), относящийся к классу цитокинов. Ронколейкин – лекарственная форма рекомбинантного (полученного методами генной инженерии) дрожжевого интерлейкина-2 человека, который проявляет множественное иммуностимулирующее действие. Основанием для выбора лечения пародонтита иммунорегулятора ронколейкина

послужили сведения о его широкой фармакотерапевтической активности – иммунорегулирующей, противовоспалительной и регенерирующей. В связи с тем, что цитокиноterapia не нашла должного применения в лечении воспалительных заболеваний пародонта, представляется актуальным вопрос об эффективности применения рекомбинантного ИЛ-2- ронколейкина в комплексном лечении пародонтита.

Цель исследования: изучить результаты применения ронколейкина в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 68 человек в возрасте от 30 до 50 лет. Из 53 пациентов, взятых на лечение, у 25 – был диагностирован генерализованный пародонтит лёгкой степени, у 28 – средней степени тяжести. В контрольную группу вошли 15 практически здоровых лиц. В исследование не включались пациенты с выраженными дефектами зубных рядов и соматическими заболеваниями.

В зависимости от проводимого метода лечения пациенты были распределены на группы: основную, включающую три подгруппы, и контрольную.

Предлагаемый способ комбинированного лечения осуществляли следующим образом: снимали зубные отложения, устраняли травматическую окклюзию и проводили кюретаж по показаниям, обрабатывали раневую поверхность раствором ронколейкина. Раствор ронколейкина готовили в соответствии с инструкцией. Ежедневно вводили ронколейкин с турундами в пародонтальные карманы, накладывали местно-защитную повязку («Vосорас») (первая подгруппа больных), или путём электрофореза на слизистую оболочку альвеолярной части десны (вторая подгруппа больных). Курс лечения с ронколейкином составлял 5 дней. Параллельно больному назначали витамины А, В2, аскорутин в общепринятых дозах. В третьей подгруппе больных проведено комплексное лечение по общепринятой схеме без добавления ронколейкина.

Для оценки эффективности действия ронколейкина были изучены уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-2а, γ ИФ и ФНО α в сыворотке крови и смывах пародонтальных карманов у больных генерализованным пародонтитом лёгкой и средней степени до лечения, через 1 месяц после его окончания, через 6 месяцев и у здоровых лиц.

Для изучения уровня цитокинов в сыворотке осуществляли забор крови из локтевой вены в количестве 5 ml. Смывы пародонтальных карманов получали после их двукратного промывания 9%-м раствором хлорида натрия в количестве 5 ml. Забор материала (кровь и смывы пародонтальных карманов) проводили при идентичных условиях в утренние часы натощак.

Уровень провоспалительных цитокинов определяли двухфазным иммуноферментным сэндвич-методом, используя наборы реактивов фирмы «BeringerMannheim» (Германия).

Результаты исследования и их обсуждение

Лечение пациентов с пародонтитом было начато с контроля гигиены полости рта. Проводили комплексное лечение пародонтита по традиционной схеме, с дополнением ронколейкина в течение 5 дней.

Основные клинические эффекты непосредственно в процессе лечения заключались в быстром купировании воспаления (на 2–3 день), ускорении эпителизации пародонтальных карманов (3–4 день), сокращении сроков лечения (в 2 раза).

Динамика параметров провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и смывах пародонтальных карманов до начала лечения и через 1 месяц после его окончания у больных хроническим генерализованным пародонтитом свидетельствует о том, что применённые нами методики изменяют уровни цитокинов в различной степени. Цитокиновый профиль больных пародонтитом лёгкой и средней степени тяжести представлен в табл. 1–6.

Таблица 1

Показатели провоспалительных цитокинов (ИЛ-1а, ФНО α , γ ИФ) в сыворотке крови больных генерализованным пародонтитом лёгкой и средней степени до и через 1 месяц после лечения ($M \pm m$)

Сроки наблюдений	ИЛ-1а (пг/мл)					
	I группа		II группа		III группа	
	Лёгкая	Средняя	Лёгкая	Средняя	Лёгкая	Средняя
Контрольная группа	25,14 \pm 3,86	25,14 \pm 3,86	25,14 \pm 3,86	25,14 \pm 3,86	25,14 \pm 3,86	25,14 \pm 3,86
До лечения	37,02 \pm 3,53	40,60 \pm 5,14	36,64 \pm 7,25	40,10 \pm 5,11	38,14 \pm 8,65	41,40 \pm 5,28
После лечения	29,04 \pm 4,12	30,54 \pm 4,18	26,50 \pm 3,32	28,14 \pm 3,65	34,02 \pm 4,03	36,40 \pm 4,38

Таблица 2

Сроки наблюдений	ФНО α (пг/мл)					
	I группа		II группа		III группа	
	Лёгкая	Средняя	Лёгкая	Средняя	Лёгкая	Средняя
Контрольная группа	Следы	Следы	Следы	Следы	Следы	Следы
До лечения	66,60 \pm 11,55	72,50 \pm 6,35	69,41 \pm 9,65	73,12 \pm 5,66	67,86 \pm 10,64	71,61 \pm 5,87
После лечения	37,65 \pm 4,00	39,25 \pm 7,00	28,14 \pm 3,65	30,50 \pm 3,75	62,84 \pm 7,65	68,40 \pm 11,25

Таблица 3

Сроки наблюдений	γ ИФ (пг/мл)					
	I группа		II группа		III группа	
	Лёгкая	Средняя	Лёгкая	Средняя	Лёгкая	Средняя
Контрольная группа	25,60 \pm 3,45	25,60 \pm 3,45	25,60 \pm 3,45	25,60 \pm 3,45	25,60 \pm 3,45	25,60 \pm 3,45
До лечения	78,65 \pm 14,35	92,80 \pm 10,50	79,40 \pm 13,12	91,90 \pm 9,89	76,36 \pm 12,19	93,75 \pm 10,11
После лечения	35,82 \pm 6,41	39,40 \pm 5,65	28,08 \pm 5,34	29,40 \pm 6,82	68,65 \pm 7,55	75,14 \pm 7,68

Таблица 4

Показатели провоспалительных цитокинов (ИЛ-1α, ФНОα, γИФ) в смывах пародонтальных карманов больных генерализованным пародонтитом лёгкой и средней степени до и через 1 месяц после лечения (M ± m)

Сроки наблюдений	ИЛ-1α (пг/мл)					
	I группа		II группа		III группа	
	Лёгкая	Средняя	Лёгкая	Средняя	Лёгкая	Средняя
Контрольная группа	5,86 ± 0,95	5,86 ± 0,95	5,86 ± 0,95	5,86 ± 0,95	5,86 ± 0,95	5,86 ± 0,95
До лечения	18,61 ± 2,10	20,16 ± 3,25	18,85 ± 2,41	19,98 ± 2,75	18,47 ± 1,98	20,47 ± 2,96
После лечения	12,35 ± 1,90	14,30 ± 2,14	6,55 ± 1,84	7,45 ± 2,65	14,30 ± 2,14	18,30 ± 4,28

Таблица 5

Сроки наблюдений	ФНОα (пг/мл)					
	I группа		II группа		III группа	
	Лёгкая	Средняя	Лёгкая	Средняя	Лёгкая	Средняя
Контрольная группа	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
До лечения	21,55 ± 2,86	32,44 ± 3,86	22,63 ± 1,96	33,70 ± 2,01	20,16 ± 1,86	31,45 ± 1,55
После лечения	12,20 ± 0,85	16,35 ± 4,65	10,00 ± 2,02	14,24 ± 3,95	18,25 ± 1,50	26,13 ± 3,46

Таблица 6

Сроки наблюдений	γИФ (пг/мл)					
	I группа		II группа		III группа	
	Лёгкая	Средняя	Лёгкая	Средняя	Лёгкая	Средняя
Контрольная группа	5,42 ± 0,95	5,42 ± 0,95	5,42 ± 0,95	5,42 ± 0,95	5,42 ± 0,95	5,42 ± 0,95
До лечения	18,65 ± 2,28	22,40 ± 5,35	18,80 ± 2,32	22,65 ± 4,65	18,56 ± 2,50	22,18 ± 4,63
После лечения	10,45 ± 1,50	11,88 ± 3,40	6,65 ± 0,85	7,68 ± 1,86	14,30 ± 2,82	18,31 ± 2,16

Как видно из таблиц, при сравнительном изучении показателей ИЛ-1α, ФНОα и γИФ в сыворотке крови и смывах из пародонтальных карманов у больных хроническим генерализованным пародонтитом до лечения, через 1 месяц после его окончания и у лиц контрольной группы выявлены статистически значимые изменения уровней провоспалительных цитокинов. Содержание ИЛ-1α в сыворотке крови у больных генерализованным пародонтитом в 1,5 раза превышало его уровень в контрольной группе (40,60 ± 5,14 пг/мл против 25,14 ± 3,86 пг/мл), ($p < 0,05$). Так, в сыворотке крови контрольной группы ФНОα определялись следовые количества, тогда как у больных пародонтитом показатель его был высокий (74,50 ± 6,35 пг/мл), ($p < 0,05$). Уровень γИФ у больных пародонтитом в четыре раза выше показателей контрольной группы (92,80 ± 10,50 пг/мл против 25,6 ± 3,45 пг/мл), ($p < 0,05$).

В смывах пародонтальных карманов уровень ИЛ-1α у больных генерализованным пародонтитом был в четыре раза выше, чем в контрольной группе (20,16 ± 3,25 пг/мл против 5,86 ± 0,95 пг/мл), ($p < 0,05$). ФНОα у лиц контрольной группы не определялся, у больных пародонтитом был высокий

(32,44 ± 3,86 пг/мл), ($p < 0,05$). Содержание γИФ, как и ИЛ-1α, у больных пародонтитом увеличилось в четыре раза по сравнению с контрольной группой (22,40 ± 5,35 пг/мл против 5,42 ± 0,95 пг/мл), ($p < 0,05$).

Из анализа показателей провоспалительных цитокинов следует, что у больных генерализованным пародонтитом по сравнению с контрольной группой происходит увеличение ИЛ-1α, ФНОα и γИФ как в сыворотке крови, так и в смывах пародонтальных карманов. Содержание провоспалительных цитокинов и глубина воспалительного процесса взаимосвязаны. Существует прямая зависимость между уровнем провоспалительных цитокинов и тяжестью заболевания. Полученные результаты достоверно свидетельствуют об участии и роли провоспалительных цитокинов в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта.

Изменения параметров провоспалительных цитокинов в сыворотке крови до начала лечения и после его окончания у больных генерализованным пародонтитом свидетельствуют о том, что наиболее выражены и статистически достоверны различия в результате лечения больных первой и второй подгрупп лёгкой и средней степени отмече-

ны для ФНО α и γ ИФ, содержание которых уменьшилось в два раза, но не достигло уровня контрольной группы. Только во второй подгруппе показатели ИЛ-1 α соответствовали данным здоровых лиц. У больных пародонтитом третьей подгруппы после лечения уровень цитокинов ИЛ-1 α , ФНО α и γ ИФ был снижен незначительно по сравнению с исходными данными.

Синтез провоспалительных цитокинов в смывах пародонтальных карманов у больных генерализованным пародонтитом лёгкой и средней степени в результате лечения был значительно уменьшен. Так, в первой и второй подгруппах больных после лечения был снижен уровень всех исследуемых цитокинов в два раза по сравнению с исходным, однако, он оставался увеличенным по отношению к контрольной группе. В третьей подгруппе больных восстановление уровня цитокинов было незначительным.

Таким образом, у пациентов, получавших ронколейкин методом электрофореза, отмечалась нормализация продукции ИЛ-1 α как в сыворотке крови, так и в смывах пародонтальных карманов, γ ИФ – в смывах, но продолжалась выработка ФНО α . Содержание цитокинов в подгруппе больных, комбинированное лечение которым проводили с ронколейкином, вводимого на аппликациях или турундах, уменьшилось в 1,5 раза, но превышало показатели контрольной группы. У больных, курс лечения которым проведён по общепринятой схеме без ронколейкина показатели цитокинов мало отличались от исходных.

При диспансерном наблюдении больных через 6 месяцев отмечалась стабилизация процесса. При сравнительном изучении ортопантомограмм до лечения и через 6 месяцев наблюдалось увеличение плотности костной ткани, восстановление структуры костной ткани гребней межальвеолярных перегородок почти на всём протяжении верхней и нижней челюсти.

Заключение

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что отдалённые результаты лечения хронического генерализованного пародонтита свидетельствовали о превышающей в 2 раза клинической ремиссии больных, лечение которым проводилось по предлагаемой нами методике с цитокинотерапией, по сравнению с пациентами, лечение которым проводилось без ронколейкина.

Ронколейкин безвреден, не имеет противопоказаний, хорошо переносится больными, методика его применения проста и доступна врачу любой квалификации. Результаты лечения хронического генерализованного пародонтита позволяют оценить

применяемую методику в комплексном лечении как патогенетическую и достаточно эффективную, позволяющую добиться хороших результатов лечения.

Список литературы

1. Аскерова С.Ш. Лечение хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести с применением иммуномодулятора Полиоксидония: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2005. – 25 с.
2. Барер Г.М. Системы локальной доставки лекарств в лечении пародонтита: обзор литературы // Пародонтология. – 2002. – № 3. – С. 23–27.
3. Беляева О.В. Влияние комплексной терапии на показания местного иммунитета больных пародонтитом // Цитокнины и воспаление. – 2002. – Т.1, № 4. – С. 34–37.
4. Булгакова А.И. Обоснование местного применения иммуномодулирующих препаратов при комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2004. – 24 с.
5. Гречишников В.И., Федько М.Ю. Иммунологическая оценка динамики развития гингивита и пародонтита // Новое в стоматологии. – Ставрополь, 2000. – С. 17–19.
6. Кукушкина Е.А. Влияние иммуномодулирующей терапии на показатели иммунитета и неспецифической резистентности больных пародонтитом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Чита, 2004. – 19 с.
7. Маланьин И.В. Современные методы комплексной терапии заболеваний пародонта: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Волгоград, 2005. – 38 с.
8. Федько М.Ю. Лечение воспалительных заболеваний пародонта в комплексе с иммунокоррекцией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Краснодар, 2000. – 19 с.

References

1. Askerova S.Sh. *Lechenie khronicheskogo generalizovannogo parodontita srednej stepeni tjazhesti s primeneniem immunomoduljatora Polioksidonija: avtoref. dis. ... kand. med. nauk.* Moskov, 2005. 25 p.
2. Barer G.M. *Sistemy lokalnoj dostavki lekarstv v lechenii parodontita: obzor literatury, Parodontologija.* 2002. no. 3. pp. 23–27.
3. Beljaeva O.V. *Vlijanie kompleksnoj terapii na pokazaniya mestnogo immuniteta bolnyh parodontitom, Citokiny i vospalenie.* 2002. T.1, no. 4. pp. 34–37.
4. Bulgakova A.I. *Obosnovanie mestnogo primenenija immunomodulirujuvih preparatov pri kompleksnom lechenii khronicheskogo generalizovannogo parodontita: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk.* Moskov, 2004. 24 p.
5. Grechishnikov V.I., Fedko M.Ju. *Immunologicheskaja ocenka dinamiki razvitiya gingivita i parodontita, Novoe v stomatologii.* Stavropol. 2000. pp. 17–19.
6. Kukushkina E.A. *Vlijanie immunomodulirujuwej terapii na pokazateli immuniteta i nespecifichekoj rezistentnosti bolnyh parodontitom: avtoref. dis. ... kand. med. nauk.* Chita, 2004. 19 p.
7. Malanin I.V. *Sovremennye metody kompleksnoj terapii zabolevanij parodonta: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk.* Volgograd, 2005. 38p.
8. Fedko M.Ju. *Lechenie vospalitelnyh zabolevanij parodonta v komplekse s immunokorrekcijej: avtoref. dis. ... kand. med. nauk.* Krasnodar, 2000. 19p.

Рецензенты:

Гайворонская Т.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургической стоматологии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Краснодар;

Колесникова Н.В., д.б.н., профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Краснодар.

Работа получена редакцией 28.06.2012.