

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА И ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОМ ПАРОДОНТИТЕ; КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ

Конопля Н. А., Успенская М. Н.

ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития, Курск, Россия (305048, г. Курск, ул. К.Маркса, 3), ala-loc@yandex.ru

У больных хроническим генерализованным пародонтитом до лечения в плазме крови установлено повышение уровня ИЛ-2, ИЛ-4, ИФ α , провоспалительных (ФНО α , ИЛ-1 α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18) цитокинов, активация системы комплемента, но снижение уровня ИЛ-10 и регуляторного фактора – С₁-ингибитора, при нормальном содержании ИЛ-1Ra и С₅-компонента комплемента. В смыве из десневого кармана выявлено дополнительное повышение по сравнению с плазмой крови уровня ИЛ-1 Ra, С₅-компонента комплемента, но нормальное содержание ИФ α и С₄-компонента комплемента. Стандартное лечение корригирует до 50 % показателей на системном и местном уровне параметров цитокинового статуса и системы комплемента. Применение в комплексном лечении комбинации «Гепон» + «Гипоксен» + «Фосфоглив форте» оказывает более выраженные противовоспалительные эффекты, снижая системно и местно концентрацию провоспалительных цитокинов, компонентов системы комплемента, корригируя содержание противовоспалительных цитокинов и повышая уровень иммунорегуляторного ИЛ-2, рецепторного антагониста ИЛ-1, регуляторов системы комплемента (С₁-ингибитора и фактора H).

Ключевые слова: хронический генерализованный пародонтит, нарушения иммунитета, оксидантного статуса, иммуномодуляторы, мембранопротекторы, антигипоксанты.

CONDITION OF SYSTEM OF THE COMPLEMENT AND OF CYTOKINE STATUS AT THE CHRONIC GENERALIZED PERIODONTAL DISEASE; CORRECTION OF DISTURBANCES

Konoplya N. A., Uspenskaya M. N.

Kursk state medical university, Kursk, Russia (305048, Kursk, street K. Marksa, 3), ala-loc@yandex.ru

At patients with a chronic generalized periodontal disease before treatment in a blood plasma level rising IL-2, IL-4, IF α , pro-inflammatory (TNF α , IL-1 α , IL-6, IL-8, IL-18) cytokines, activation of system of a complement, but level depression IL-10 and a regulatory factor – С₁-inhibitor is established, at the normal contents IL-1Ra and С₅. In washout from a gingival pocket additional rising in comparison with a level blood plasma IL-1 Ra, С₅, but normal contents IF α and С₄ is taped. Standard treatment correction to 50 % of indicators at systemic and local level of parameters of the tsitokinovy status and complement system. Application in complex treatment of a combination of «Gepon» + «Gipoksen» + «Fosfogliv Forte» more expressed antiinflammatory effects, reducing systemic and local concentration of pro-inflammatory cytokines, components of system of a complement, correction the maintenance of antiinflammatory cytokines and raising level immunoregulatory IL-2, the receptor antagonist IL-1, regulators of system of a complement (С₁-ingibitor and a factor H).

Keywords: chronic generalized periodontal disease, disturbances of immunity, oksidant status, immunomodulators, membranoprotektor, antigipokasant.

Введение. Неоспоримым является тот факт, что хронический воспалительный процесс, протекающий при различных патологиях, вызывает развитие дистрофически-дегенеративных изменений в тканях, характеризующихся нарушением формирования врожденных и адаптивных форм иммунного ответа, процессов перекисного окисления липидов и нормальных процессов репаративной регенерации, что является основной причиной ремоделирования органа и, как следствие, нарушения его функции. Хронический генерализованный пародонтит (ХГП) не является исключением, так как при его развитии и

длительном прогрессировании создаются все предпосылки для гипоксии и нарушения трофики тканей пародонта, что повышает риск потери относительно здоровых зубов [1]. Значительную роль в процессах репаративной регенерации играют различные формы иммунного ответа, так как, с одной стороны, клетки иммунной системы способны поддерживать воспаление, в том числе и при отсутствии микроорганизмов, за счет перекрестной сенсбилизации, которая предположительно и развивается при ХГП, с другой стороны, без них невозможна миграция в патологический очаг фибробластов и эпителизация поврежденной ткани [2, 4, 8].

В связи с высказанным предположением, в комплексном лечении больных ХГП обоснованным является применение препаратов, обладающих не только иммуномодулирующими и мембранопротекторными, но и антигипоксическими свойствами, применение которых будет способствовать более быстрому восстановлению процессов микроциркуляции и, следовательно, репаративной регенерации при этой патологии. По данным литературы, большой интерес представляют комбинированные схемы фармакотерапии, позволяющие воздействовать сразу на несколько звеньев патогенеза заболевания, поэтому для исследования были избраны следующие препараты: «Гепон», проявляющий высокую эффективность в коррекции ослабленного иммунитета при иммунодефицитных состояниях, «Гипоксен», обладающий выраженными противоишемическими эффектами в условиях недостатка кислорода в тканях, и «Фосфоглив форте» – комбинированный лекарственный препарат, обладающий не только мембранопротективной, но и противовирусной активностью за счет входящей в его состав глицирризиновой кислоты [3].

Целью исследования стала оценка системных и местных изменений состояния цитокинового статуса и системы комплемента, а также разработка фармакологических способов коррекции выявленных нарушений у больных хроническим генерализованным пародонтитом.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 58 пациентов 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 ортопантограммы и индексу вовлечения фуркации). Критериями включения в исследование были: возраст от 20 до 40 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 (28 пациентов) получала стандартное 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 (30 человек) – дополнительно в составе стандартного лечения получала сочетание препаратов «Гепон» (10 мг, внутрь, через 24 часа, №10), «Гипоксен» (по 3 капсулы, через 8 часов, №14), «Фосфоглив Форте» (по 2 капсулы, внутрь, через 8 часов, № 30).

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 Н, C₁-ингибитора) при помощи наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бэст» и НПО «Цитокин». В качестве контроля исследовали плазму крови и смыв из десневого кармана 20 пациентов, не страдающих воспалительными заболеваниями пародонта.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, используя непараметрические методы (критерии Вилкоксона, Манна – Уитни) и параметрический критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия с $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В плазме крови больных ХГП до лечения установлено существенное повышение концентрации ИЛ-2, ИФ α , провоспалительных (ФНО α , ИЛ-1 α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18), противовоспалительного (ИЛ-4) цитокинов при снижении уровня ИЛ-10. При этом содержание рецепторного антагониста ИЛ-1 Ra не отличалось от показателей здоровых доноров. Кроме того, установлена активация системы комплемента (повышение содержания C₃, C_{3a}, C₄, C_{5a}-компонентов комплемента) на фоне нормального уровня C₅-компонента, снижение концентрации C₁-ингибитора и повышение регуляторного фактора Н (табл. 1). Стандартное лечение ХГП нормализовало содержание в плазме крови ИЛ-8, ИФ α , ИЛ-10, корригировало, но не до уровня здоровых доноров, концентрацию ИЛ-6, C₃-компонента комплемента, повышало уровень ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-1 Ra и еще в большей степени фактора Н (табл. 1).

Таблица 1

Изменение цитокинов и показателей системы комплемента до и после различных способов лечения на системном и местном уровне у больных ХГП (M±m).

Показатели	Единицы измерения	1	2	3	4
		Здоровые	До лечения	Стандартное лечение	Стандартное лечение + «Гепон» + «Гипоксен» +

					«Фосфоглив форте»
Изменение показателей на системном уровне					
ФНОα	пкг/мл	10,5±0,7	31,4±3,2 ^{*1}	30,1±4,8 ^{*1}	20,4±1,9 ^{*1-3}
ИЛ-1α	пкг/мл	11,6±1,2	24,21±1,17 ^{*1}	25,06±1,62 ^{*1}	18,66±0,6 ^{*1-3}
ИЛ-2	пкг/мл	0,2±0,03	8,2±0,8 ^{*1}	12,4±1,1 ^{*1,2}	15,3±1,61 ^{*1-3}
ИЛ-6	пкг/мл	21,9±2,3	39,8±4,2 ^{*1}	26,1±1,4 ^{*1,2}	20,2±1,7 ^{*2,3}
ИЛ-8	пкг/мл	2,0±0,11	3,88±0,11 ^{*1}	1,94±0,04 ^{*2}	1,91±0,1 ^{*2}
ИЛ-18	пкг/мл	5,0±0,23	17,9±1,9 ^{*1}	15,7±1,8 ^{*1}	5,08±0,5 ^{*2,3}
ИФα	пкг/мл	8,3±0,8	12,4±1,1 ^{*1}	8,1±0,23 ^{*2}	8,0±0,91 ^{*2}
ИЛ-4	пкг/мл	0,3±0,02	3,45±0,27 ^{*1}	8,43±0,51 ^{*1,2}	6,17±0,43 ^{*1-3}
ИЛ-10	пкг/мл	12,5±1,4	7,39±0,41 ^{*1}	11,2±0,22 ^{*2}	15,36±0,45 ^{*1-3}
ИЛ-1 Ra	пкг/мл	52,0±8,1	52,65±2,14	123,6±4,98 ^{*1,2}	126,6±3,56 ^{*1,2}
С ₃	мг/дл	65,1±5,0	101,1±8,9 ^{*1}	80,4±5,9 ^{*1,2}	67,3±5,5 ^{*2,3}
С _{3α}	нг/мл	47,32±3,9	139,13±10,4 ^{*1}	158,1±13,6 ^{*1}	93,2±8,6 ^{*1-3}
С ₄	мг/дл	20,3±4,1	30,69±5,02 ^{*1}	30,74±4,08 ^{*1}	19,56±3,04 ^{*2,3}
С ₅	мг/мл	34,2±3,1	30,24±3,02	30,2±4,02	30,1±5,02
С _{5α}	нг/мл	4,0±0,06	6,1±0,87 ^{*1}	5,93±0,91 ^{*1}	4,2±0,98 ^{*2,3}
С ₁ -инг.	мкг/мл	250,1±12,3	154,69±10,8 ^{*1}	167,8±3,09 ^{*1}	165,8±4,55 ^{*1}
Фактор Н	мкг/мл	148,3±10,4	227,6±15,1 ^{*1}	300,6±16,8 ^{*1,2}	377,6±23,8 ^{*1-3}
Изменение показателей на местном уровне					
ФНОα	пкг/мл	5,3±0,7	21,8±2,2 ^{*1}	15,2±1,33 ^{*1,2}	10,8±1,21 ^{*1-3}
ИЛ-1α	пкг/мл	6,0±1,2	11,02±0,32 ^{*1}	11,49±0,41 ^{*1}	11,79±0,39 ^{*1}
ИЛ-2	пкг/мл	0,3±0,01	1,37±0,03 ^{*1}	1,94±0,02 ^{*1,2}	2,2±0,03 ^{*1-3}
ИЛ-6	пкг/мл	12,0±2,1	24,1±2,2 ^{*1}	19,3±1,8 ^{*1,2}	13,3±1,17 ^{*2,3}
ИЛ-8	пкг/мл	3,2±0,4	6,62±1,05 ^{*1}	7,29±0,5 ^{*1}	3,26±0,03 ^{*2,3}
ИЛ-18	пкг/мл	51,0±2,2	72,05±4,8 ^{*1}	69,3±5,3 ^{*1}	68,5±4,3 ^{*1}
ИФα	пкг/мл	3,1±0,6	3,3±0,12	2,9±0,19	3,27±0,47
ИЛ-4	пкг/мл	1,0±0,04	3,57±0,2 ^{*1}	1,46±0,23 ^{*1,2}	1,64±0,12 ^{*1,2}
ИЛ-10	пкг/мл	6,0±1,0	3,39±0,22 ^{*1}	3,6±0,16 ^{*1}	4,97±0,11 ^{*1-3}
ИЛ-1 Ra	пкг/мл	50,4±4,4	149,08±4,19 ^{*1}	199,1±9,93 ^{*1,2}	196,18±11,07 ^{*1,2}
С ₃	мг/дл	2,76±0,3	14,2±1,12 ^{*1}	8,31±1,15 ^{*1,2}	4,23±0,89 ^{*1-3}
С _{3α}	нг/мл	10,6±1,3	56,35±6,1 ^{*1}	62,4±5,8 ^{*1}	64,0±4,0 ^{*1}
С ₄	мг/дл	8,07±0,7	8,45±0,04	8,12±0,02	8,12±0,03
С ₅	мг/мл	5,2±0,41	12,8±1,2 ^{*1}	8,3±0,96 ^{*1,2}	5,9±0,87 ^{*2,3}
С _{5α}	нг/мл	0,41±0,04	2,07±0,02 ^{*1}	2,02±0,04 ^{*1}	1,01±0,01 ^{*1-3}
С ₁ -инг.	мкг/мл	23,4±3,9	16,4±2,0 ^{*1}	36,1±2,8 ^{*1,2}	55,8±7,6 ^{*1-3}
Фактор Н	мкг/мл	15,2±1,8	52,25±5,34 ^{*1}	81,9±3,5 ^{*1,2}	73,9±4,5 ^{*1-3}

Примечание: звездочкой отмечены достоверные отличия средних арифметических ($p < 0,05$); цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы даны эти различия.

Включение в стандартное лечение комбинации «Гепон» + «Гипоксен» + «Фосфоглив форте» дополнительно к нему нормализовало концентрацию в крови ИЛ-6, ИЛ-18, С₃, С₄, С_{5α}-компонентов комплемента, корригировало, но не до нормы, содержание ФНОα, ИЛ-1α, С_{3α}-компонента комплемента, повышало уровень ИЛ-10, еще в большей степени ИЛ-2 и фактор Н (табл. 1).

Изменения показателей цитокинов и системы комплемента локально оказались еще более выраженными по сравнению с системным уровнем. В смыве из десневого кармана

оказались повышенными все провоспалительные (ФНО α , ИЛ-1 α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18), противовоспалительный (ИЛ-4) цитокины, иммунорегуляторный ИЛ-2, рецепторный антагонист ИЛ-1, C₃, C_{3a}, C₅, C_{5a}-компоненты системы комплемента, фактор Н, при нормальном уровне ИФ α , C₄-компонента комплемента и сниженных ИЛ-10 и C₁-ингибиторе (табл. 1).

Стандартное лечение только корригировало содержание ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-4, C₃, C₅-компонентов комплемента, еще больше повышало концентрацию ИЛ-2, ИЛ-1Ra и регуляторов системы комплемента (C₁-ингибитора и фактора Н). Применение комбинации «Гепон» + «Гипоксен» + «Фосфоглив форте» позволило дополнительно нормализовать уровень ИЛ-6, ИЛ-8, C₄, C₅-компонентов комплемента, скорригировать содержание ИЛ-10, C_{5a}-компонента комплемента, более существенно – ФНО α , C₃-компонента комплемента, еще больше повысить концентрацию ИЛ-2 и C₁-ингибитора (табл. 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 воспаления, с иммунным компонентом, 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, 9]. Привлекаемые в очаг воспаления нейтрофильные гранулоциты, клетки системы моноцитов/макрофагов, не только поглощают микроорганизмы, вирусные частицы либо нативные, либо опсонизированные системой комплемента или иммуноглобулинами, но и активируются в присутствии отдельных ее компонентов. При этом в интерстициальное пространство выделяются активные радикалы кислорода, инициирующие процессы перекисного окисления липидов, запуск каскада арахидоновой кислоты, проявляющийся картиной воспаления. Гибнущие в ходе этой реакции бактериальные клетки служат источником эндотоксина, попадающего в кровоток и вызывающего нарушения микроциркуляции, обуславливающие развитие тканевой гипоксии и нарушение процессов репаративной регенерации [5, 6, 9].

Дисбаланс противовоспалительных цитокинов (повышение уровня ИЛ-4 и снижение ИЛ-10), вероятно, обусловлено нарушением функции системы моноцитов/макрофагов, которые самостоятельно продуцируют ИЛ-10, тормозящий 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 [4, 7].

Стандартное лечение, включающее химиотерапевтические средства и физические методы санации ротовой полости, только частично корригирует нарушенные показатели систем цитокинов и комплемента как на системном, так и на местном уровне. Учитывая механизм развития ХГП, большую вероятность перекрестной аутосенцибилизации, это неблагоприятно может сказаться на результатах лечения обследуемых пациентов, привести в дальнейшем к усугублению патологического процесса и его частым рецидивам.

Эффективнее оказалась схема лечения, включающая сочетание «Гепон» + «Гипоксен» + «Фосфоглив форте». Выбор препаратов в настоящем исследовании базировался не только на предполагаемых механизмах развития патологии, но и на опыте предыдущих исследователей, которые установили необходимость фармакологического воздействия на три звена патогенеза, характеризуемые нарушениями иммунитета, оксидантного статуса и развитием тканевой гипоксии, как следствие, нарушением процессов репаративной регенерации. Предположение в отношении патогенетических механизмов подтвердилось и в настоящей работе, где были обнаружены изменения цитокинов и показателей системы комплемента, которые достаточно эффективно корригировались сочетанием «Гепон» + «Гипоксен» + «Фосфоглив форте».

В случае ХГП эффективность предложенной комбинации лекарственных средств связана с тем, что «Гепон» способен мобилизовать и активировать макрофаги, ограничивает выработку провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО α), стимулирует выработку антител к различным антигенам инфекционной природы, простого герпеса 1 и 2 типа, энцефаломиокардита, ВИЧ, повышает резистентность в отношении инфекций, вызванных вирусами, бактериями и грибами. В свою очередь «Гипоксен» относится к классу антигипоксантов и антиоксидантов, которые снижают потребление кислорода и увеличивают работоспособность организма в экстремальных ситуациях. Препарат оказывает антигипоксическое действие за счет повышения эффективности тканевого дыхания в условиях гипоксии, особенно в органах с высоким уровнем обмена веществ. Эффективность «Фосфоглива форте» обусловлена не только его мембранопротекторными эффектами за счет входящих в состав эссенциальных фосфолипидов, но и наличием глицерризиновой кислоты, которая обладает выраженной интерферогенной активностью и дополнительно модулирует активность системы моноцитов/макрофагов.

Клинически у больных ХГП при применении комбинации «Гепон» + «Гипоксен» + «Фосфоглив форте» отмечалось более быстрое купирование симптоматики по сравнению с

группой больных, получавших стандартное лечение, что отражает динамика пародонтальных индексов (табл. 2).

Таблица 2

Динамика пародонтальных индексов у больных хроническим генерализованным пародонтитом до и после различных схем лечения

Индекс	Группа	1	2	3
		До лечения	После стандартного лечения	Стандартное лечение + «Гепон» + «Гипоксен» + «Фосфоглив форте»
PMA		49,7±13,2	31,7±20,9 ^{*1}	10,4±13,4 ^{*1,2}
SBI		1,93±0,58	1,67±0,91 ^{*1}	0,88±0,50 ^{*1,2}
Грина – Вермиллиона		1,90±0,87	1,37±0,71 ^{*1}	0,54±0,69 ^{*1,2}

В связи с этим можно констатировать, что применение сочетаний иммуномодуляторов, мембранопротекторов и антигипоксантов эффективно в комплексной фармакотерапии ХГП.

Список литературы

1. Безрукова И. В. Основные факторы риска, прогноз течения и результатов лечения быстро прогрессирующего пародонтита / И. В. Безрукова // Пародонтология. – 2004. – №1. – С.15-19.
2. Земсков А. М., Земсков В. М., Караулов А. В. Клиническая иммунология: учебник для вузов. – «ГЭОТАР-Медиа», 2008. – 432 с.
3. Конопля А. А. Применение иммуномодуляторов, антиоксидантов и мембранопротекторов в традиционном лечении обострения хронического сальпингоофорита / А. А. Конопля // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2010. - №2. – С.64-69.
4. Структурно-функциональные свойства эритроцитов в норме и при патологии / А. И. Конопля, Л. Г. Прокопенко, С. А. Долгарева и др. – Курск, 2011. – 199 с.
5. 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.
6. Успенская М. Н., Лунев М. А., Блеканова В. А. и др. Недостаточная эффективность стандартного лечения в коррекции иммунометаболических нарушений при хроническом катаральном генерализованном гингивите, генерализованном пародонтите и одонтогенном остеомиелите челюстно-лицевой области // Фундаментальные исследования. – 2012. – №7, Ч. 1. – С. 204-207.

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. Юдина Н. А., Конопля Н. А. Использование лонгидазы в комплексной фармакотерапии хронического генерализованного пародонтита // Фундам. исслед. – 2010. – № 10. – С. 100-107.
9. Ярилин А. А. Иммунология: учебник. – ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.

Рецензенты:

Снимщикова И. А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой иммунологии и специализированных клинических дисциплин Медицинского института Орловского государственного университета, г. Орел.

Шевченко Л. В., д.м.н., профессор кафедры стоматологии ФГАОУ ВПО Белгородский государственный национальный исследовательский университет Министерства образования и науки РФ, зав. отделением ЧЛХ ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Св. Иосифа», г. Белгород.