

ЕСТЕСТВЕННЫЙ КОМПЛЕКС ЦИТОКИНОВ В ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ

Хараева З.Ф.¹, Гендугова О.М.¹, Барокова Е.Б.¹, Камышова Е.А.¹

¹*Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, Нальчик, e-mail: irafe@yandex.ru*

Целью исследования было определить уровень интерлейкина-1 β , интерлейкина-10, нитрат-нитритов в крови и пародонтальных карманах у пациентов с генерализованным пародонтитом и влияние комплекса цитокинов «Суперлимф» в комплексной терапии пациентов с пародонтитом средней степени тяжести. Обследовано 102 пациента 38-54 лет с хроническим генерализованным пародонтитом разной степени тяжести. В сыворотке крови и содержимом пародонтальных карманов исследовали ИЛ-1 β , ИЛ-10 (тест-системы «Вектор-Бэст», РФ), концентрацию нитрат-нитритов (реактив Гриса). Дополнительно обследовали группу пациентов «Суперлимф» (25 человек в возрасте от 34 до 52 лет, 12 мужчин, 13 женщин) с пародонтитом средней степени тяжести, в комплексной терапии которых применялись аппликации естественным комплексом цитокинов «Суперлимф» («Иммунохелп», РФ). Статистическую обработку проводили с использованием пакета программы Statistica for Windows. У пациентов с пародонтитом средней и высокой степени тяжести достоверно увеличены показатели нитрат-нитритов не только в содержимом зубодесневых карманов, но и в сыворотке крови, что свидетельствует о системной реакции организма на пародонтальное воспаление. Аппликации препаратом «Суперлимф», состоящим из естественного комплекса цитокинов, способствовали быстрому и выраженному купированию воспалительного процесса в тканях пародонта.

Ключевые слова: иммуноцитокينات, нитрат-нитриты, пародонтит, суперлимф.

A NATURAL COMPLEX OF CYTOKINES IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH GENERALIZED PERIODONTITIS

Kharaeva Z.F.¹, Gendugov O.M.¹, Barokova E.B.¹, Kamyshova E.A.¹

¹*Kabardino-Balkarian State University. H. M. Berbekov's named, Nalchik, e-mail: irafe@yandex.ru*

The aim of the study was to determine the level of interleukin-1 β , interleukin-10, nitrate-nitrite in the blood and gingival pockets of patients with generalized periodontitis and the effect of cytokines complex "Syperlymph" in therapy of patients with periodontitis of moderate severity. 102 patients aged 38-54 with chronic generalized periodontitis of varying severity were examined. In the blood serum and the content of gingival pockets of the investigated IL-1 β , IL-10 (test system "Vector-best", Russia), the concentration of nitrate-nitrite (Gris reagent). Additionally 25 people with periodontitis of moderate severity in a comprehensive therapy which is applied an application of a natural complex of cytokines "Syperlymph" (Immunocap, Russia). Statistical processing was performed using the package Statistica for Windows. In patients with moderate and high severity periodontitis, nitrate-nitrite values were significantly increased not only in the content of gingival pockets, but also in blood serum, which indicates the systemic reaction of the organism to periodontal inflammation. Applications of the "Superlimf", consisting of a natural complex of cytokines, contributed to the rapid and pronounced relief of the inflammatory process in periodontal tissues.

Keywords: immunocytokine, nitrate-nitrite, periodontitis, syperlymph.

К первоочередным проблемам современной стоматологии относят воспалительные заболевания пародонта, которые занимают одно из основных мест по показателям распространенности среди всех стоматологических заболеваний [1-3]. Современные подходы к лечению пародонтита направлены не только на воздействие на микроорганизмы, но и на модуляцию ответной реакции макроорганизма, на патогенетические механизмы патологического процесса в десневой ткани. В поддержании хронического воспаления тканей пародонта участвуют преимущественно тканевые макрофаги, активные формы кислорода и азота, а также провоспалительные иммуноцитокينات, продуцирующиеся в

высоких концентрациях активированными клетками [4-6]. Несмотря на большое количество исследований, касающихся механизмов воспалительных заболеваний пародонта, до сих пор не совсем понятны причины неудовлетворительного лечения и рецидивирования заболевания [4]. Эффективная терапия пародонтита требует уточнения знаний о роли провоспалительных и противовоспалительных медиаторов в поддержании хронического воспаления десневой ткани. В связи с чем необходимы данные о роли различных механизмов видового и адаптивного иммунитета в развитии пародонтита разной степени тяжести.

В патогенезе хронического воспаления в различных тканях существенную роль играют иммуоцитокнины, поэтому в последние годы активно применялись отдельные рекомбинантные иммуоцитокнины в терапии хронических заболеваний пародонта [7]. Однако отдельный иммуоцитокнин не всегда способен восстановить равновесие, поэтому, по нашему мнению, целесообразнее применение комплексов медиаторов.

Цель исследования: определить уровень интерлейкина-1 β , интерлейкина-10, нитрат-нитритов в крови и пародонтальных карманах у пациентов с генерализованным пародонтитом и влияние комплекса цитокинов «Суперлимф» в комплексной терапии пациентов с пародонтитом средней степени тяжести.

Материалы и методы

Было обследовано 102 пациента 38-54 лет с хроническим генерализованным пародонтитом разной степени тяжести (табл. 1). Стоматологическое обследование пациентов состояло в сборе жалоб и анамнеза жизни, осмотре врачом-пародонтологом, оценке пародонтальных клинических индексов. Гигиеническое состояние полости рта оценивали с помощью индекса Silness–Loe. Для оценки тяжести воспаления пародонта и разграничения групп пациентов использовали РМА (папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс) в модификации С. Parma. Для оценки степени кровоточивости использовали индекс Мюллемана (H.R. Muhlemann) в модификации Коуэлл (I. Cowell). Степень тяжести пародонтита зависела от глубины пародонтальных карманов, которую исследовали пародонтальным зондом с применением компьютерной диагностической системы Florida Probe (Florida Probe Corporation, США).

Биоматериалом для исследования являлось содержимое пародонтальных карманов (ПК) и периферическая венозная кровь, взятая натощак. Содержимое ПК исследовали дважды у каждого больного в области наиболее поврежденных тканей пародонта.

Таблица 1

Распределение пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом по полу и возрасту

Группа	Количество пациентов	Возраст	Пол	
			М	Ж
Пациенты с пародонтитом легкой степени тяжести	36	39-52	17	19
Пациенты с пародонтитом средней степени тяжести	46	38-54	24	22
Пациенты с пародонтитом тяжелой степени тяжести	20	42-52	8	12
Доноры (со здоровым пародонтом)	25	35-50	13	12

В сыворотке крови и содержимом пародонтальных карманов исследовали ИЛ-1 β , ИЛ-10 (тест-системы «Вектор-Бэст», РФ), концентрацию нитрат-нитритов (реактив Гриса). В качестве группы контроля исследовали 25 человек со здоровым пародонтом.

Дополнительно обследовали группу пациентов «Суперлимф» (25 человек в возрасте от 34 до 52 лет, 12 мужчин, 13 женщин) с пародонтитом средней степени тяжести, в комплексной терапии которых применялись аппликации естественным комплексом цитокинов «Суперлимф» («Имунохелп», РФ). Ватные турунды из стерильного материала пропитывали препаратом, длительность процедуры составляла 15 минут. Во время аппликации слюну собирали слюноотсосом. Повторное обследование проводили в динамике – на 7, 14, 45-е сутки с момента начала терапии. Группу сравнения «Контроль» составляли 17 пациентов с пародонтитом средней степени тяжести, получавшие стандартную комплексную терапию.

Стандартная терапия состояла в удалении над- и поддесневых зубных отложений, обучении гигиене. В зависимости от тяжести пародонтита проводили соответствующее хирургическое лечение (кюретаж, открытый кюретаж). Местное медикаментозное противовоспалительное лечение включало обильное промывание пародонтальных карманов 0,06% раствором хлоргексидина биглюконата. В послеоперационном периоде назначали нестероидные противовоспалительные препараты, десенсибилизирующую, антибактериальную терапию. Местно применяли раствор хлоргексидина для полоскания.

Статистическую обработку проводили с использованием пакета программы Statistica for Windows. Результаты представляли как $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – стандартное отклонение. Достоверность различий между группами оценивали с помощью критерия Уилкоксона для связанных величин и U-теста или t-критерия Стьюдента для несвязанных величин. Достоверным считали отличие при $p < 0,05$. Проверка на нормальность выборки осуществлялась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова в системе STATISTIKA 6.5. В таблицах приведены среднеарифметические значения показателей, в

качестве разброса указаны среднеквадратичные отклонения.

Результаты и обсуждение

В ходе стоматологического обследования у пациентов исследованных групп отмечалась различная подвижность зубов, кровоточивость при зондировании, оголение корней. Все пациенты предъявляли жалобы на болевые ощущения и дискомфорт, степень субъективных ощущений коррелировала с тяжестью заболевания. При объективном стоматологическом исследовании больных обнаружена достоверная разница в клинических индексах пациентов разной степени тяжести (табл. 2). Микробный фактор, несомненно, является ведущим звеном в патогенезе развития пародонтита [1]. Вместе с тем вопрос о патогенетической значимости показателей редокс-воспаления при различной степени тяжести пародонтита до сих пор не до конца ясен. А именно эти показатели могут быть ранними лабораторными признаками при мониторинге подбора терапии и оценке эффективности проводимой профилактики.

Таблица 2

Значения клинических гигиенических и пародонтальных индексов в разных группах исследованных пациентов

Группа пациентов	индекс Мюллемана	индекс РМА	индекс Silness–Loe
Пациенты с пародонтитом легкой степени тяжести, n=36	1,40±0,15 ¹	6,5±1,5 ¹	1,75±0,25 ¹
Пациенты с пародонтитом средней степени тяжести, n=46	1,95±0,25 ^{1,2}	10,4±2,0 ^{1,2}	2,15±0,15 ^{1,2}
Пациенты с пародонтитом высокой степени тяжести, n=20	2,30±1,10 ^{1,2,3}	13,5±1,5 ^{1,2}	2,50±0,15 ^{1,2,3,1}
Доноры	0,9±0,1	2,0±0,5	1,12±0,25

¹ – p<0,01 по сравнению с показателями доноров;

² – p<0,01 по сравнению с показателями группы пациентов с пародонтитом легкой степени тяжести;

³ – p<0,01 по сравнению с показателями группы пациентов с пародонтитом средней степени тяжести.

Таблица 3

Показатели нитрат-нитритов в сыворотке крови и десневых карманах пациентов с пародонтитом разной степени тяжести, мкМ/мл

Группа пациентов	Концентрация нитрат-нитритов в сыворотке крови, мМ/мл	Концентрация нитрат-нитритов в десневых карманах, мМ/мл
Пациенты с пародонтитом легкой степени тяжести, n=36	10,0±3,5	29,0±4,0 ¹
Пациенты с пародонтитом средней степени тяжести, n=46	21,0±4,0 ^{1,2}	45,0±7,5 ^{1,2}
Пациенты с пародонтитом	36,0±9,0 ^{1,2,3}	58,0±11,0 ^{1,2,3}

высокой степени тяжести, n=20		
Доноры	8,0±3,0	15,0±2,5

¹ – p<0,01 по сравнению с показателями доноров;

² – p<0,01 по сравнению с показателями группы пациентов с пародонтитом легкой степени тяжести;

³ – p<0,01 по сравнению с показателями группы пациентов с пародонтитом средней степени тяжести.

У пациентов с пародонтитом средней и высокой степени тяжести достоверно увеличены показатели оксида азота (по концентрации нитрат-нитритов) не только в содержимом зубодесневых карманов, но и в сыворотке крови (табл. 3), что свидетельствует о системной реакции организма на пародонтальное воспаление.

Нарушения функции макрофагов десны предрасполагают к хроническому воспалению, прогрессирующему распаду тканей и уменьшению способности к репарации. Основным медиатором, поддерживающим постоянную активацию клеток в тканях при воспалении, являются ИЛ-1β [6]. При исследовании концентрации ИЛ-1β в сыворотке крови и десневых карманах пациентов с пародонтитом выявлено нарушение баланса уровня провоспалительного ИЛ-1β и количества противовоспалительного ИЛ-10 (табл. 4). Более значимые изменения отмечены в локальных показателях (пародонтальном содержимом) (табл. 4). Концентрация ИЛ-1β увеличивалась в зависимости от тяжести воспаления десневой ткани и максимальна в третьей группе (табл. 4). Концентрация ИЛ-10 минимальна в группе больных с легкой степенью тяжести заболевания. Коэффициент соотношения уровня провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1β/ИЛ-10) имел прямую корреляцию с тяжестью течения заболевания (к-0,9).

Таблица 4

Концентрации интерлейкина-1β и интерлейкина-10 в сыворотке крови и десневых карманах пациентов с пародонтитом разной степени тяжести, пг/мл

Группа пациентов	ИЛ-1β, пг/мл		ИЛ-10, пг/мл	
	В сыворотке крови	В пародонтальном кармане	В сыворотке крови	В пародонтальном кармане
Пациенты с пародонтитом легкой степени тяжести, n=36	42,0±8,0	27,0±4,0	7,0±2,0	6,0±2,0
Пациенты с пародонтитом средней степени тяжести, n=46	53,0±9,0	38,0±3,0	5,0±1,0	3,0±1,0
Пациенты с пародонтитом высокой степени тяжести, n=20	74,5±13,0	49,0±5,0	2,0±1,0	1,5±0,5
Доноры	15,0±3,0	13,0±3,0	10,0±3,0	14,0±3,0

¹ – p<0,01 по сравнению с показателями доноров;

² – p<0,01 по сравнению с показателями группы пациентов с пародонтитом легкой степени тяжести;

³ – p<0,01 по сравнению с показателями группы пациентов с пародонтитом средней степени тяжести.

Так как было обнаружено нарушение локального медиаторного баланса, на следующем этапе посчитали целесообразным подобрать иммунотерапию с целью коррекции иммуноцитокинового профиля десневой жидкости. Препарат «Суперлимф», состоящий из комплекса медиаторов, продуцируемых в физиологических концентрациях, был выбран для коррекции патологически измененного цитокинового профиля пародонта [8]. «Суперлимф» применяли местно, как бы замещая цитокиновую среду воспаленного пародонта.

Аппликации препаратом «Суперлимф» способствовали быстрому и выраженному купированию воспалительного процесса в тканях пародонта. В группе пациентов, получавших аппликации цитокиновым комплексом (табл. 5), к 7-му дню после начала терапии зарегистрированы достоверные изменения индексов, свидетельствующие об эффективности терапии.

Таблица 5

Динамика клинических гигиенических и пародонтальных индексов в группах пациентов в зависимости от терапии

Индексы	Группа «Суперлимф»				Группа «Контроль»			
	До	7 дней	14 дней	45 дней	До	7 дней	14 дней	45 дней
РМА	10,4 ±2,5	5,7 ±0,5 ¹	3,5 ±0,5 ¹	2,0 ±0,5 ¹	10,4 ±2,0	7,5 ±0,5	6,1 ±0,5	5,2 ±0,5
Индекс Силнесс – Лоэ	2,15 ±0,15	1,95 ±0,1 ¹	1,35 ±0,2 ¹	1,12 ±0,15 ¹	2,16 ±0,15	1,6 ±0,15	1,55 ±0,15	1,55 ±0,15
Индекс Мюллемана (Muhlemann)	1,94 ±0,15	1,18 ±0,15 ¹	1,1 ±0,15 ¹	0,9 ±0,15 ¹	1,95 ±0,15	1,65 ±0,15	1,75 ±0,15	1,75 ±0,15

¹ – p<0,01 по сравнению с показателями группы сравнения.

На предварительном этапе была выявлена прямая корреляция соотношения уровня провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1β/ИЛ-10) и нитрат-нитритов с тяжестью заболевания, поэтому именно эти показатели использовали в дальнейшем в качестве лабораторных параметров эффективности проводимой терапии комплексов цитокинов «Суперлимф».

Клинико-лабораторные данные по оценке интерлейкинового профиля и концентрации нитрат-нитритов показали достоверную разницу в показателях групп сравнения (p<0,01), начиная с 5-го дня от начала терапии. Так, в группе «Суперлимф» на 5-е сутки концентрация нитрат-нитритов в пародонтальном кармане составляла 25,0±3,0 мкМ/мл по сравнению с 32,0±7,0 мкМ/мл в группе «Контроль». Уровень ИЛ-1β в пародонтальном кармане на 5-е сутки составлял 18,0±3,0 пг/мл (ИЛ-1β в соответствующий срок в группе

«Контроль» $26,0 \pm 5,0$ пг/мл). Показатели ИЛ-1 β и ИЛ-10 в пародонтальных карманах группе «Суперлимф» достоверно не отличались от нормальных концентраций на 45-е сутки наблюдения ($p > 0,01$).

Выводы. У пациентов с пародонтитом средней и высокой степени тяжести достоверно увеличены показатели нитрат-нитритов в содержимом зубодесневых карманов и в сыворотке крови, что свидетельствует о системной реакции организма на пародонтальное воспаление.

Вследствие хронического воспаления тканей пародонта происходит устойчивое нарушение баланса провоспалительного ИЛ-1 β и противовоспалительного ИЛ-10.

При подключении естественного комплекса цитокинов «Суперлимф» в комплексную терапию пациентов с пародонтитом корректируется медиаторный профиль, нормализуется концентрация активных форм азота, что способствует более быстрому купированию воспаления и репарации тканей пародонта.

Список литературы

1. Зорина О.А., Грудянов А.И., Ребриков Д.В. Микробиоценоз пародонтального кармана и воспалительные заболевания пародонта // Уральский медицинский журнал. - 2011. - № 3 (81). - С. 9-13.
2. Кречина Е.К., Белоруков В.В. Применение фитопрепарата *Artemisia absinthium* L. в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта // Стоматология. - 2012. - № 4. - С. 20-23.
3. Сафонова А.В., Арутюнов С.Д., Петрин А.Н., Зорина О.А. Ассоциация аллелей генов цитокинов с заболеваниями пародонта у человека // Акта Натура. - 2011. - № 1. - С. 123-129.
4. Slotwinska S.M. Cytokines and periodontitis // Central European Journal of Immunology. 2012. - №37 (2). - P. 173-177.
5. Хараева З.Ф. Свободно-радикальные процессы в живых системах в норме и при инфекционных заболеваниях стафилококковой этиологии. - Нальчик: КБГУ, 2012. - 165 с.
6. Кравченко Е.В., Кравченко Д.С. Ронколейкин в комплексном лечении заболеваний пародонта // Фундаментальные исследования. - 2012. - № 7-2. - С. 355-358.
7. Мустафаев М.Ш., Хараева З.Ф., Тарчокова Э.М. Соотношение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в крови и ране больных с одонтогенными флегмонами // Стоматология. - 2007. - Т.86, № 5. - С. 40-43.
8. Ковальчук Л.В., Ганковская А.В., Мороз А.Ф. Подходы к разработке нового лекарственного препарата на основе противомикробных пептидов и цитокинов // Аллергия,

астма и клиническая иммунология. - 2003. – Т. 7, № 8. - С. 64-68.