

УДК 616.314.18-002.4-039.36-085

ОПТИМИЗАЦИЯ КОМПЛЕКСА ЛЕЧЕБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С БЫСТРО ПРОГРЕССИРУЮЩИМ ПАРАДОНТИТОМ

Е.В. Агафонова¹, Л.Б. Фролова²,

¹ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет»,

²ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия»

Фролова Лола Бахрамовна – e-mail: frovalola@mail.ru

Причиной низкой эффективности лечения быстро прогрессирующего пародонтита является недостаточное знание механизмов развития данной патологии. Участвующие в иммунном ответе на бактериальную агрессию лейкоциты продуцируют различные цитокины, которые являются медиаторами деструкции пародонта. Разработанная нами схема комплексной иммунокорректирующей терапии позволяет существенно повысить эффективность лечения за счет санации пародонтальных карманов на фоне пролонгированной иммунокоррекции.

Ключевые слова: цитокины, интерлейкины, секреторный иммуноглобулин А, быстро прогрессирующий пародонтит, система Вектор.

The low efficiency of treatment of rapidly progressing periodontitis is caused by the insufficient knowledge of pathogenesis for this disease. White blood cells (leucocytes) participating in immune response to bacterial aggression produce various cytokines that are mediators of parodont destruction. We developed a comprehensive immune-correcting treatment regimen that allows a significantly improved treatment efficiency due to sanation of periodontal pockets with underlying durable immunocorrection.

Key words: cytokines, interleukins, secretory immunoglobulin A, rapidly progressive periodontitis, the Vector system.

В настоящее время прослеживается тенденция к увеличению частоты распространенности быстро прогрессирующего пародонтита (БПП). По мнению большинства ученых, тотальное поражение тканей пародонта при БПП объясняется комбинированным воздействием общих и местных факторов, определяющих развитие заболевания. Короткие периоды ремиссии не позволяют полноценно регенерировать костной ткани [1, 2, 3, 4, 5]. БПП развивается в результате сложного каскада воспалительных и иммунопатологических процессов в ответ на агрессию микроорганизмов зубного налета [6, 7, 8]. Исследования ведущих специалистов рассматривают этиопатогенез БПП с позиции нарушений местного и системного иммунного ответа [9]. Существенную роль отводят цито-

кинам, которые продуцируются активированными Т и В лимфоцитами, инфильтрированными в воспаленные ткани пародонта. Важнейшие провоспалительные цитокины – фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкины 1, 4, 6, 8, 10 (ИЛ) участвуют в регуляции ответа макроорганизма и индуцируют иммунную деструкцию тканей пародонта. Важную роль в формировании БПП отводят также системе секреторных иммуноглобулинов, в частности секреторному иммуноглобулину А (sIgA). Изменения активности местных факторов иммунитета при БПП являются одними из объективных критериев контроля эффективности терапии [10].

Традиционные методы лечения (антибактериальная терапия, хирургические методы) [11] при БПП не всегда позволяют

добиться стабильных результатов. Весьма обнадеживающим явилось появление системы «Вектор» (производитель Durg Dental, Германия). Модернизация традиционной ультразвуковой терапии позволяет значительно снизить количество продуктов жизнедеятельности бактериальной микрофлоры в пародонтальных карманах и активно воздействовать на иммунные механизмы контроля бактериальной инфекции для восстановления гомеостаза в тканях пародонта [12].

Формирование вторичной иммунологической недостаточности при БПП [13] требует принципиально новых подходов к терапии и свидетельствует о необходимости целенаправленного и дифференцированного включения современных иммуномодуляторов.

Цель исследования: комплексная оценка клинико-иммунологического статуса больных быстропрогрессирующим пародонтитом и разработка алгоритма диагностики и лечения.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 152 пациента, больных БПП. Преобладали лица среднего возраста (от 18 до 45 лет). На момент обследования пациенты предъявляли жалобы на кровоточивость десен, боли при накусывании, подвижность и выпадение зубов. Среди сопутствующих заболеваний ведущее место составляли заболевания желудочно-кишечного тракта (78%), бронхолегочные заболевания (17%), частые ОРВИ (более 4 раз в год) и патология ЛОР-органов (85%). В зависимости от объема терапии были выделены 3 группы больных БПП. В 1-й группе (N=50), больные получали реконструктивное хирургическое лечение, во 2-й группе (N=53) – консервативное лечение системой «Вектор», в 3-й группе (N=49) использовали разработанную нами схему комплексной поэтапной иммунокорректирующей терапии и хирургического лечения (КПИКХТ). На первом этапе проводилась терапия иммуномодулятором Рибомунил (производитель «Пьер Фабр», Франция) и ультразвуковой системой «Вектор» для уменьшения агрессии бактериальной флоры. Рибомунил нормализует содержание иммунокомпетентных клеток, регулирует фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов, обратимо ингибирует избыточный синтез провоспалительных цитокинов. Сочетание свойств вакцины и иммуномодулятора имеет выраженный профилактический эффект. На втором этапе проводилось хирургическое реконструктивное лечение. На третьем этапе – поддерживающая терапия системой Вектор с повторным назначением Рибомунила для восстановления иммунного гомеостаза. Контроль терапии осуществляли через 6, 12 и 18 месяцев.

Для объективизации оценки эффективности терапии во всех трех группах использовали общепринятые клинические индексы: индекс гигиенического состояния Грин-Вермилъон (ИГС), индекс кровоточивости Мюллемана (Икр), глубина пародонтального кармана (ПК), уровень десневой рецессии (РД), подвижность зубов и костный показатель Фукса (КПФ). Для оценки клинико-иммунологической эффективности терапии использовали показатели – sIg A, ФНО-α и ИЛ-8 в содержимом пародонтальных карманов. Материал для исследования получали по модифицированной нами методике забора содержимого пародонтальных карманов [6, 9]. Исследование проводилось методом ИФА с использованием наборов «Вектор-Бест» (Новосибирск) и

«Протеиновый контур» (С.-Пб.) согласно инструкциям фирм-производителей.

В контроле использовались показатели уровня ФНО-α, ИЛ-8, sIg A в группе условно здоровых доноров, сопоставимых с больными по возрасту и полу (N=25).

Достоверность результатов оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента. Полученные данные были статистически обработаны с помощью программного пакета Statistica-5,0.

Результаты и их обсуждение

Через 6 месяцев во всех трех группах отмечалось улучшение состояния пародонта за счет уменьшения явлений воспаления – ИГС уменьшался с 2,3 до 0,8, Икр с 1,8 до 0,3. При этом через 12 месяцев в 1-й группе у 87% пациентов отмечалось обострение заболевания. В целом по группе уровень РД увеличился на 1,5–2 мм. КПФ в динамике через 18 месяцев увеличился незначительно, прирост составил 10–15% от состояния костной ткани до лечения. Во 2-й группе через 6 месяцев отмечалось уменьшение глубины ПК на 1–2 мм, в течение года обострений заболевания не наблюдалось. Уровень РД и КПФ оставались без изменения, но к 12 месяцам на фоне обострения у 71% пациентов в целом по группе наблюдалась тенденция к убыли костной ткани, а к 18 месяцам – увеличение глубины ПК на 2–3 мм. В 3-й группе через 12 месяцев отмечались значительные изменения: уменьшение глубины ПК на 2–3 мм, уменьшение уровня РД на 2–3 мм. Прирост костной ткани через 12–18 месяцев составил в среднем 30% от состояния костной ткани до лечения, что превышало показатели во 2-й и 3-й группах в 2–3 раза. Применение КПИКХТ, таким образом, позволило добиться существенного улучшения клинических показателей – уменьшение глубины ПК на 2–3 мм, уровня РД на 2–3 мм, прироста костной ткани на 30%. Продолжительность клинической ремиссии у 91% больных увеличилась до 18 месяцев наблюдения. При исследовании содержимого пародонтальных карманов до начала терапии (таблица) выявлено значительное повышение уровней цитокинов ФНО-α (38,5 пкг/мл) и ИЛ-8 (301,7 пкг/мл) по сравнению с группой контроля, что согласуется с данными других авторов [14]. Через 6 месяцев после терапии в 1-й группе (рис. 1, 2) динамика изменений цитокинового профиля была следующей: уровень ФНО-α повысился в 1,8 раза, а уровень ИЛ-8 резко снизился в 2 раза соответственно.



РИС. 1.
Содержание ФНО-α в динамике у пациентов трех групп.

Через 12 и 18 месяцев уровень ФНО-α практически не снижался, что было сопоставимо с обострением заболевания у подавляющего большинства пациентов. Ведущие исследователи [15] считают гиперпродукцию ФНО-α, индуцируемую микробными патогенами через активацию матричных

металлопротеаз, одним из цитокинзависимых механизмов деструкции внеклеточного матрикса при пародонтитах. ИЛ-8 при исследовании в динамике демонстрировал противоположный профиль изменений: по сравнению с уровнем, полученным в 6 месяцев, его содержание к 12 месяцам увеличилось на 15%, к 18 месяцам на 25%, что также коррелировало с динамическим наблюдением за клиническими показателями. ИЛ-8 является мощным хемокином, привлекающим нейтрофилы на ранней стадии развития пародонтита, его высокая концентрация отмечается в клетках прикрепленного эпителия и воспалительных клетках, инфильтрирующих ткани пародонта. По-видимому, резкое снижение ИЛ-8 на сроке 6 месяцев определяется оптимальной степенью санации пародонтальных карманов при хирургическом вмешательстве.

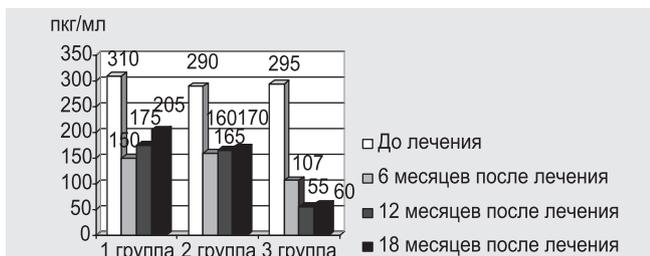


РИС. 2.
Содержание ИЛ-8 в динамике у пациентов трех групп.

Дальнейший профиль динамики провоспалительных цитокинов вполне объясняет короткий период ремиссии заболевания и незначительный прирост костной ткани в 1-й группе (10–15%). Во 2-й группе через 6 месяцев динамика изменений провоспалительных цитокинов была сходной, но не столь выраженной, как в 1-й группе. Так, уровень ФНО-α на данном сроке обследования составил 41,5 пкг/мл (47,5 пкг/мл в 1-й группе ($p < 0,05$)). Для уровня ИЛ-8 отмечена та же закономерность – 160,8 пкг/мл (150,5 пкг/мл в 1-й группе ($p < 0,05$)). Наши результаты подтверждают антимикробный и иммуномодулирующий эффект ультразвуковых волн во влажной среде [15], при этом данные цитокинового профиля свидетельствуют о том, что санация пародонтальных карманов ультразвуком, по сравнению с хирургической, является менее качественной. Динамическое исследование выявило нестабильную ситуацию уровня ФНО-α при исследовании через 12 и 18 месяцев (39,0 и 30,8 пкг/мл соответственно, $p > 0,05$) и уровня ИЛ-8 (160,8 и 165,1 пкг/мл соответственно, $p > 0,05$). Достоверное плавное повышение уровня ИЛ-8 и высокий уровень ФНО-α через 18 месяцев отражают клиническую динамику у 71% больных, демонстрируя начало реинфицирования пародонтальных карманов и не позволяя добиться оптимального контроля иммунной деструкции тканей пародонта. В 3-й группе на фоне КПКИХТ значение уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-8 в ранние сроки наблюдения (исследование через 6 месяцев) было ниже по сравнению с 1-й и 2-й группами (107,5 пкг/мл), а для ФНО-α этот уровень был выше приблизительно в 1,5 раза (80,5 пкг/мл). Динамическое наблюдение через 12 месяцев демонстрировало скачкообразное падение уровня ФНО-α (60,1 пкг/мл) и проградцентное уменьшение уровня ИЛ-8 (55,5 пкг/мл, $p < 0,001$ пкг/мл). Через 18 месяцев сохранялся стабильно низкий уровень ИЛ-8 (60,7 пкг/мл, $p < 0,05$) и имело место 2-кратное сниже-

ние уровня ФНО-α (22,3 пкг/мл, $p < 0,05$), что составило 50% от его исходных данных. Таким образом, применение КПКИХТ позволило добиться снижения уровней провоспалительных цитокинов при длительных сроках наблюдения (через 12 и 18 месяцев). Практически уровень ИЛ-8 приближался к показателям группы контроля, а уровень ФНО-α был в 2 раза ниже исходного (таблица). Остается неясным, является ли резкое повышение уровня ФНО-α транзиторной гиперреакцией от воздействия препарата «Рибомунил», представляет собой генетическую характеристику или предполагает влияние других факторов. Однако его высокая концентрация поддерживает воспалительный процесс, способствуя деструкции соединительной ткани и резорбции кости. Нами отмечено значительное снижение уровня sIg A у пациентов с БПП, по сравнению с контрольной группой (таблица).

ТАБЛИЦА.
Содержание некоторых цитокинов в зубодесневой жидкости больных БПП до лечения

Содержание	Контроль	1-я группа N=50	2-я группа N=53	3-я группа N=49	Больные БПП (N=152)
SigA (г/л)	151,3± 19,6*	40,1± 8,6*	40,1± 13,3*	41,1± 7,9*	40,4+ 5,9*
ИЛ-8 (пкг/мл)	50,8± 9,4*	310,1± 37,7*	290,8± 19,2*	295,5± 35,5*	301,7+ 23,6*
ФНО-α (пкг/мл)	5,2± 0,6*	36,2± 6,2*	39,8± 4,1*	40,2± 8,2*	38,3+ 6,4*

Примечания: * – различия достоверны по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$).

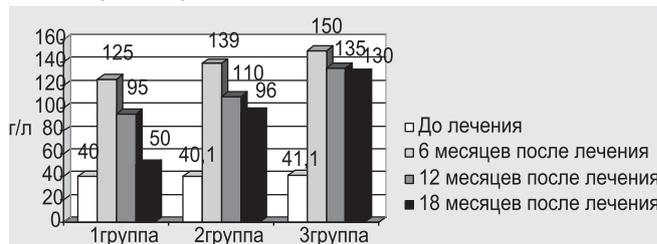


РИС. 3.
Содержание sIg A в динамике у пациентов трех групп.

В динамике наблюдения (рис. 3) в 1-й группе через 6 месяцев определялось 3-кратное повышение уровня sIgA до 125,2 г/л ($p < 0,05$). Через 12 и 18 месяцев было выявлено проградцентное снижение уровня sIgA до 95,5 и 50,2 г/л ($p < 0,05$; $p < 0,001$ соответственно, по сравнению с исследованием на сроке 6 месяцев). Таким образом, индуцированное микробными патогенами снижение sIgA [2, 9] коррелировало с обострением заболевания и отсутствием положительной динамики клинических индексов при проведении изолированного хирургического вмешательства. Во 2-й группе через 6 месяцев уровень sIgA также значительно возрос (до 139,3 г/л, $p < 0,001$ по сравнению с результатом до начала терапии), через 12 и 18 месяцев так же, как в 1-й группе, имело место проградцентное снижение его содержания (110 г/л и 96,33 г/л; $p < 0,05$, $p < 0,05$ по сравнению с 1-й группой). Необходимо отметить, что это снижение не было столь выраженным, как в 1-й группе, что, по-видимому, связано с иммуномодулирующим эффектом системы «Вектор» и более пролонгированной санацией пародонтальных карманов,

что позволяет более эффективно контролировать формирование индуцированной иммунологической недостаточности системы мукозального иммунитета полости рта. В 3 через 6 месяцев отмечалось более выраженное повышение уровня sIg A (в 3,75 раза), этот показатель был достоверно выше, чем в 1-й и 2-й группах ($p < 0,05$, $p < 0,05$ соответственно) и практически соответствовал показателям контрольной группы. Исследование через 12 месяцев показало некоторое снижение уровня sIg A по сравнению с уровнем, полученным в 6 месяцев, однако в количественном выражении его значения значительно превышали показатели в 1-й и 2-й группах (рис. 3) на этих же сроках наблюдения ($p < 0,001$; $p < 0,001$ соответственно). Через 18 месяцев уровень sIg A практически сохранялся на том же уровне. Таким образом, использование КПКИХТ оказывает пролонгированный иммуномодулирующий эффект на уровень важнейшей составляющей мукозального иммунитета полости рта sIg A.

Методы математической статистики подтвердили достоверность полученных клинических результатов у пациентов всех трех групп и позволили создать математическую модель:

$Y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + b_4x_1x_2 + b_5x_1x_3 + b_6x_2x_3 + b_7x_1 + b_8x_2 + b_9x_3 + b_{10}x_1x_2 + b_{11}x_1x_3 + b_{12}x_2x_3 + b_{13}x_1 + b_{14}x_2 + b_{15}x_3 + b_{16}x_1x_2 + b_{17}x_1x_3 + b_{18}x_2x_3 + b_{19}x_1 + b_{20}x_2 + b_{21}x_3 + b_{22}x_1x_2 + b_{23}x_1x_3 + b_{24}x_2x_3$, где Y – целевая функция; x_1, x_2, x_3, x_4, x_5 и т. д. – факторы, определяющие изучаемый процесс. Обозначение b есть коэффициент детерминации математического уравнения (числовые значения) для каждой группы пациентов при решении целевых функций, в качестве которых могут быть различные иммунологические параметры. Высокое значение коэффициента детерминации (0,99284) во всех трех группах говорит об адекватности полученной модели.

При помощи математической модели изучено взаимовлияние исследуемых иммунологических показателей (функций) на состояние тканей пародонта. Анализ показал, что наиболее значимым является ФНО- α (процент значимости 78%), что определило его как целевую функцию. Проведенные клинические исследования и последующая их математическая обработка позволили получить графические взаимозависимости всех трех иммунологических параметров (рис. 4).

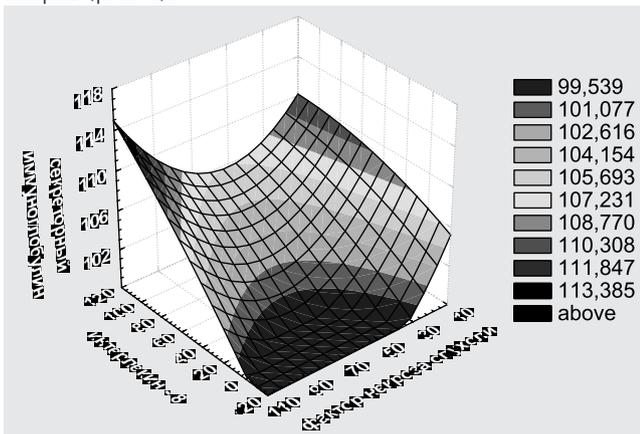


РИС. 4.
Изменение секреторного иммуноглобулина А, интерлейкина-8 и ФНО- α после 18 месяцев проведения лечебных мероприятий в третьей группе пациентов.

Решение уравнения математической модели (Y), когда целевой функцией является уровень ФНО- α , дает возможность определять сочетание «критических областей» уровней ИЛ-8 и sIg A. В 1-й группе пациентов минимально возможное значение ФНО- α – 80 пкг/мл, sIg A – 0 г/л, ИЛ-8 – 140 пкг/мл. Во 2-й группе минимальное значение ФНО- α – 40 пкг/мл, sIg A – 60 г/л, ИЛ-8 – 40 пкг/мл. Самое низкое значение ФНО- α – 28 пкг/мл оказалось возможным только у пациентов 3-й группы, sIg A – 98 г/л, ИЛ-8 – 0 пкг/мл. Определение «критического значения» ФНО- α у каждой группы пациентов позволило скорректировать лечение и определить выбор необходимых дополнительных лечебных манипуляций, позволяющих пролонгировать процесс ремиссии заболевания.

Выводы

1. Выявлены особенности состояния мукозального иммунитета и цитокинового профиля у больных с БПП. В содержимом пародонтального кармана зарегистрирован высокий уровень ИЛ-8 ($310,1 \pm 37,7$ пкг/мл) и ФНО- α ($39,8 \pm 4,1$ пкг/мл ($p < 0,001$)), а также снижение показателя sIg A ($40,1 \pm 8,6$ г/л) по сравнению с группой контроля ($151,3 \pm 19,6$ г/л ($p < 0,001$)).

2. Применение комплексного метода лечения дает эффективные результаты (снижает ФНО- α ($10,0 \pm 1,9$ пкг/мл) и ИЛ-8 ($20,0 \pm 2,1$ пкг/мл), повышает sIg A ($108,0 \pm 15,4$ г/л ($p < 0,05$)) и пролонгирование периода ремиссии на отдаленных сроках наблюдения.

3. Разработанная математическая модель взаимовлияния иммунологических параметров выявила наиболее значимый критерий – ФНО- α – как прогностический ориентир, определяющий последовательность и частоту лечебных мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Безрукова А.И. Быстропрогрессирующий пародонтит. Москва. 2004. С. 12-15.
2. Кабаков Б.Д., Бельчиков Э.В. Вопросы иммунологии пародонтоза. Медицина, 1972. 189 с.
3. Михалева Л.М., Шаповалов В.Д., Бархина Т.Д. Хронический пародонтит. Клиническая иммунология и морфология. М.: Триада-фарм, 2004. 96 с.
4. Page R. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: Inversion of a paradigm. Annals of periodontol. 1998. № 3. P. 108-120.
5. Gemmell E., Yamazaki K, Seymour GJ. Destructive periodontitis lesions are determined by the nature of the lymphocytic response. Crit Rev Oral Biol Med. 2002. № 13. P. 17-34.
6. Ковальчук Л.В. и соавт. Роль цитокинов в механизмах развития хронического воспаления в тканях пародонта. Иммунология. 2004. № 4. С. 24-26.
7. Меленберг Т.В. Состояние местного иммунитета полости рта у больных хроническим пародонтитом. Медицинская иммунология. 2005. № 2. 312 с.
8. Matsuki Y., Yamamoto T., Hara K. Detection of inflammatory cytokine messenger RNA (mRNA)-expressing teils in human inflamed gingiva by combined in situ hybridization and immunohistochemistri. Immunol. 1992. № 76. P. 42-47.
9. Антонио Басконес, Мария Гомес, Марианна Вильяроль Дорrego Разрушение тканей пародонта. Кто виноват: бактерии или цитокины? Perio IQ № 5. С. 14-24.
10. Булгакова А.И. Изменения показателей местного иммунитета десны и ротовой полости больных при лечении хронического пародонтита. Пародонтология. 2002. № 1-2 (23). С. 55-59.
11. Шумский А.В. Коррекция иммунных нарушений при заболеваниях пародонта. Медицина и фармация. 2005. № 20 (107). С. 31.
12. Hahn Rainer Die Vector Methode: Klinische Anwendung und wissenschaftliche Grundlagen, D-rr Dental GmbH & Co. KG (Hrsg.). 2000. P. 16.
13. Коробкова Л.И., Вельшер Л.З., Германов А.Б., Гришина Т.И., Станулис А.И., Гене Г.П., Щепеляева Д.О., Израиллов Р.Е. Роль иммуномодулятора галавит в онкологической и хирургической практике. Российский биотерапевтический журнал. 2000. № 6. С. 87-92.
14. Matsuki Y., Yamamoto T., Hara K. Detection of inflammatory cytokine messenger RNA (mRNA)-expressing teils in human inflamed gingiva by combined in situ hybridization and immunohistochemistri. Immunol. 1992. № 76. P. 42-47.
15. Фролова Л.Б., Агафонова Е.В. и соавт. Роль нарушений местного иммунитета в формировании атипичных форм пародонтита. Иммунология. 2005. № 5. С. 48.