

© Ю.В. Фазылова, 2009

УДК: 616.36-002.2:578.891:616.314.18-002.4-08

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ СИСТЕМНОЙ ЭНДОТОКСИНЕМИИ И АНТИЭНДОТОКСИНОВОЙ ЗАЩИТЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПАРОДОНТА НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ В И С

Ю.В. Фазылова

Казанский государственный медицинский университет

Патология пародонта занимает одно из ведущих мест среди актуальных проблем современной стоматологии.

В основе патогенеза заболеваний пародонта лежат серьезные нарушения микробиоценоза в сочетании с дисфункцией иммунной системы организма на фоне генерализованных воспалительных дистрофических и сосудистых изменений [6].

Известно, что на развитие патологии пародонта оказывают влияние сопутствующие хронические заболевания печени и гепатобилиарной системы, которые в настоящее время имеют преимущественно вирусную природу [1, 3, 9].

В качестве одного из патогенетических факторов способных индуцировать многочисленные клиничко-лабораторные феномены, описанные при хронических вирусных гепатитах (ХВГ) В и С, можно рассматривать эндотоксин грамотрицательных бактерий, вызывающий развитие комплекса патофизиологических, иммунологических и других биологических процессов [7, 11, 12]. Главным антиэндотоксиновым барьером является печень [1, 7].

При развитии дисбиотических процессов в полости рта, а также при других патологических процессах в желудочно-кишечном тракте поступление эндотоксина в системный кровоток повышается, что может быть причиной усиления синдрома интоксикации и усугубления хронического воспаления в тканях [7, 12].

Сохраняется актуальность комплексного подхода к патогенетическому лечению больных хроническими воспалительными заболеваниями пародонта (ХВЗП), особенно при наличии

сопутствующей патологии внутренних органов и систем [6, 9].

В последние годы в клинической практике широко используется отечественный препарат «Димефосфон», синтезированный в Институте органической и физической химии научного центра РАН имени А.Е. Арбузова и получивший клиничко-экспериментальное обоснование как средство метаболической терапии с мембраностимулирующей активностью.

Анализ результатов клинической апробации димефосфона, в том числе в стоматологической практике, подтверждает его многофакторные эффекты как универсального адаптогена и иммуномодулятора [4, 8].

Основным методом лечения хронических вирусных гепатитов на сегодня является α -интерферонотерапия. Однако наличие ряда противопоказаний и побочных эффектов ограничивают её применение [1, 7].

Цель исследования – оценка эффективности влияния комбинированной – патогенетической и противовирусной терапии на показатели эндотоксинемии и антиэндотоксиновой защиты на местном и системном уровне у больных хроническими воспалительными заболеваниями пародонта на фоне хронических вирусных гепатитов В и С.

Материал и методы исследования. Под наблюдением находилось 102 пациента с хроническими воспалительными заболеваниями пародонта (ХВЗП) на фоне ХВГ В и С в возрасте от 18 до 40 лет, из них 73 (71,6%) мужчины и 29 женщин (28,4%). Диагностика ХВЗП проводилась на основании данных комплексного клиничко-рентгенологического обследования. Структура пато-

логии пародонта у больных представлена хроническим гингивитом (катаральным) и хроническим пародонтитом различной степени тяжести и распространенности. Диагноз хронических вирусных гепатитов* основывался на клинико-эпидемиологических, биохимических, серологических данных, а также на результатах вирусной нагрузки и определения генотипа вируса С. В исследовании были включены пациенты с ХВГ в активной фазе.

Уровень эндотоксина (гликолипид) в сыворотке крови определяли в ЛАЛ-тесте (*Lytnulus amoebocytelysate-test*) [12]. Динамику суммарных специфических антител к гликолипиду (ГЛП) оценивали по результатам тонкослойного иммунного анализа с использованием коммерческих диагностикумов [10].

Колонизационную резистентность слизистой оболочки полости рта (СОПР), ее устойчивость к заселению (адгезии) «посторонними» бактериями у больных с ХВЗП изучали на модели буккального эпителия обследованных лиц. О естественной колонизации (ЕК) судили по числу клеток *Streptococcus salivarius* в пересчете на 1 эпителиоцит. Для изучения искусственной колонизационной резистентности (ИК) буккального эпителия в пробирку с материалом добавляли взвесь культуры *Staphylococcus aureus*. Результаты оценивали по балльной системе. Аналогичную схему исследования использовали и для изучения антиадгезивной активности слюны (ААС), окончательное значение которой в условных единицах определяли по формуле: АА слюны = 1 – N (количество адгезированных клеток в слюне) / N1 (количество клеток в контрольном материале).

Уровень секреторных (в смешанной слюне) и сывороточных опсонов (лизозим, S-IgA, IgM, IgG, IgA) определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле по G. Mancini с соавт. (1965). Содержание секреторного и плазменного фибронектина – методом ИФА с использованием коммерческих тест-систем. Концентрацию ЦИК в смешанной слюне и сыворотке крови определяли методом осаждения полиэтиленгликолем – 600 по M. Dyogeon с соавт. (1977).

Все больные в зависимости от терапевтической тактики были разделены на три группы. В I (основной) группе (n=44) в качестве патогенетической терапии ХВЗП на фоне ХВГ назначался 15,0% водный раствор димефосфона (ДМФ) местно в виде аппликаций на десну, турунд для введения в пародонтальные карманы и в качестве составляющих пародонтальных повязок в сочетании с инъекционной формой препарата внутривенно капельно (2,0 мл в 200,0 мл физиологического раствора) в течение 14 дней с последующим применением внутрь ежеквартально в течение 3-х недель по 30 мг 3 раза в день через 30 минут после еды на фоне противовирусной терапии препаратами α -интерферона: реафероном (n=20), интералем (n=14) и Интроном А (n=10) индукционным методом по 5 млн. ЕД ежедневно внутримышечно в течение 6 месяцев при ХВГВ и ХВГС (не-1 генотип), 12 месяцев – при

ХВГС (1 генотип) в сочетании с рибавирином. У 28 пациентов II группы (сравнения) проводилась противовирусная терапией ХВГ В и С в сочетании с традиционной патогенетической терапией ХВЗП. В III (контрольной) группе (n=30) больным назначалась традиционная патогенетическая терапия патологии пародонта и ХВГ. Общий курс лечения во всех группах, который учитывался для данного анализа, составил 6 месяцев, кроме ХВГ С 1 генотипа.

Статистическая обработка цифровых данных производилась на компьютере IBM PC «Pentium» с помощью стандартного пакета программ «Statistica». Использованы критерии Стьюдента (t), Фишера, χ^2 [2, 5].

Результаты. Показали, что у больных основной группы к концу 6-го месяца лечения нормализовался уровень эндотоксина в периферической крови, тогда как у пациентов группы сравнения он снизился на 24,0% ($1,90 \pm 0,46$ пг/мл при исходных данных $2,50 \pm 0,50$ пг/мл; $p < 0,05$), а в контрольной группе – на 12,0% ($2,20 \pm 0,35$ пг/мл; $p < 0,05$). Уровень специфических антител к ГЛП достоверно повысился по сравнению с исходными данными – на 11,7% ($1,81 \pm 0,07 \log_2$ /титр; $p < 0,05$), а по сравнению с показателями группы сравнения – на 16,0% ($1,56 \pm 0,08 \log_2$ /титр; $p < 0,05$) и на 22,3% ($1,48 \pm 0,06 \log_2$ /титр; $p < 0,01$) контрольной группы без выраженной динамики нарастания антител. Соответственно отмечалось повышение уровня сывороточного IgM на 25,0% ($2,50 \pm 0,12$ г/л; $p < 0,01$) – 51,5% ($p < 0,001$) – 16,3% ($p < 0,05$), сывороточного IgA – на 17,5% ($2,35 \pm 0,09$ г/л; $p < 0,05$) – 17,5% ($p < 0,05$) – 4,5% ($p < 0,05$), снижение уровня ЦИК в 1,5 раза ($p < 0,01$) – в 2,4 раза ($p < 0,001$) и нормализация уровня плазменного фибронектина у пациентов основной группы.

Анализ состояния местного иммунитета у больных при различных методах лечения показал в целом их корректирующее влияние на все факторы колонизационной резистентности и опсонофагоцитарной защиты СОПР в динамике лечения и динамического наблюдения до 48 недель. Однако у больных основной группы достоверная коррекция всех показателей с их нормализацией отмечалась на ранних сроках (в первые 3 месяца) по сравнению с исходными данными и показателями у больных группы сравнения и в контрольной группе соответственно: повышение ЕК активности клеток буккального эпителия на 55,2% ($40,00 \pm 3,00$ отн.ед; $p < 0,01$), 38,6% ($48,50 \pm 3,00$ отн.ед; $p < 0,01$) и 50,9% ($40,00 \pm 3,00$ отн.ед; $p < 0,05$), снижение ИК на 38,8% ($20,50 \pm 3,41$ отн.ед; $p < 0,01$), 47,8% ($p < 0,001$) и 31,7% ($p < 0,05$), повышение ААС на 82,2% ($0,82 \pm 0,13$ отн.ед; $p < 0,05$), 71,0% ($p < 0,05$) и 36,7% ($p < 0,05$), уровня секреторного лизоцима на 29,5% ($2,85 \pm 0,20$ г/л; $p < 0,05$), 21,2% ($p < 0,05$) и 19,7% ($p < 0,05$), S-IgA в 2,2 раза ($0,35 \pm 0,04$ г/л; $p < 0,01$), на 40,0% ($p < 0,05$) и на 40,0% ($p < 0,05$), уменьшение концентрации секреторных ЦИК на 40,0% ($0,012 \pm 0,004$ ед. опт. пл.; $p < 0,05$), 60,0% ($p < 0,01$) и на 57,1% ($p < 0,01$).

Следует отметить, что у больных группы сравнения на всех сроках лечения и динамического

наблюдения сохранялись сниженные показатели ЕК и соответственно высокие – ИК-активности на фоне сниженных ААС, лизоцима, потребления фибронектина и формирования высокого уровня ЦИК даже по сравнению с больными контрольной группы. Это обстоятельство указывает на высокий иммуносупрессивный эффект препаратов α -ИФН, когда на фоне длительного их применения активизируется УПФ в сочетании с дисбиотическими процессами, в частности, в полости рта, что поддерживает хронический воспалительный процесс в тканях пародонта, несмотря на достижение противовирусного ответа.

Таким образом, если при сравнительном анализе влияния различных методов лечения больных ХВЗП на фоне ХВГ В и С достоверное снижение уровня эндотоксинемии, нарастание специфических антител к ГЛП и повышение местных и системных факторов антиэндотоксиновой защиты СОПР наблюдалось только у больных основной группы, получавших комбинированную терапию (ДМФ + α -ИФН), то у пациентов группы сравнения и контрольной группы эти процессы при динамическом наблюдении имели торпидный характер, особенно в группе контроля.

Выводы

1. Уровень специфических антиэндотоксиновых антител у больных ХВЗП на фоне ХВГ В и С является интегральным показателем иммунологической недостаточности и свидетельствует о развитии системной эндотоксинемии как результате микробной агрессии, связанной со степенью тяжести и распространенностью патологии пародонта и активностью вирусного гепатита.

2. Активация специфических антиэндотоксиновых антител, других местных и системных факторов антиэндотоксиновой защиты и снижение уровня эндотоксинемии у больных ХВЗП в сочетании с ХВГ В и С свидетельствуют об эффективности комбинированной терапии димефосфоном (местно, внутрь и парентерально) и противовирусными препаратами.

Литература

1. Балаян, М.С. Вирусные гепатиты с парентеральной передачей возбудителя (гепатиты В, С, D, G, TTV и SEN) / М.С. Балаян, М.И. Михайлов // Мир вирусных гепатитов. – 2003. – №2. – С. 3-11.
2. Большев, Л.Н. Таблицы математической статистики / Л.Н. Большев, Н.В. Смирнов. – М.: Наука, 1983. – 416 с.
3. Васильев, А.Ю. Стоматологический статус больных с хроническими диффузными заболеваниями печени / А.Ю. Васильев, Л.М. Шевченко, В.Ю. Майчук [и др.] // Стоматология. – 2004. – №3. – С. 64-67.
4. Гиниятуллин, И.И. Димефосфон в профилактике и лечении стоматологических заболеваний. Методические рекомендации для субординаторов, врачей-интернов и слушателей ФПК // Н.А. Горячев, Р.М. Сафина, С.Л. Блашкова. – Казань, 1994. – 8 с.
5. Гублер, Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е.В. Гублер. – Л.: Медицина, 1978. – 296 с.
6. Данилевский, Н.Ф. Заболевания пародонта / Н.Ф. Данилевский, А.В. Борисенко. – К.: Здоровья, 2000. – 464 с.
7. Еналеева, Д.Ш. Хронические вирусные гепатиты В и С / Д.Ш. Еналеева, В.Х. Фазылов, А.С. Созинов. – Казань: МЕДпресс-информ, 2003. – 144 с.
8. Зиганшина, Л.Е. Влияние димефосфона на процессы пролиферации и экссудации / Л.Е. Зиганшина, И.А. Студенцова, И.В. Заиконникова [и др.] // Фармакология и токсикология. – 1990. – Т. 53. – №1. – С. 57-59.
9. Кардынова, Т.Н. Клинико-функциональные особенности поражения слизистой оболочки полости рта при вирусных гепатитах с парентеральным механизмом заражения у наркоманов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.Н. Кардынова. – Пермь, 2001. – 27 с.
10. Клиническая оценка лабораторных тестов: Пер. с англ. / Под. ред. Н.У. Тица. – М.: Медицина, 1986. – 480 с.
11. Созинов, А.С. Системная эндотоксинемия в патогенезе повреждения и регенерации печени при ХВГ «В» и «С»: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. / А.С. Созинов. – СПб, 2004. – 35 с.
12. Созинов, А.С. Возможность участия эндотоксина грамотрицательных бактерий в патогенезе повреждения печени при вирусных гепатитах / А.С. Созинов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2002. – №3. – С. 327-330.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ СИСТЕМНОЙ ЭНДОТОКСИНЕМИИ И АНТИЭНДОТОКСИНОВОЙ ЗАЩИТЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПАРОДОНТА НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ В И С

Ю.В. ФАЗЫЛОВА

Проведена оценка эффективности влияния комбинированной патогенетической и противовирусной терапии на показатели эндотоксинемии и антиэндотоксиновой защиты на местном и системном уровне у 102 пациентов хроническими воспалительными заболеваниями пародонта (ХВЗП) на фоне хронических вирусных гепатитов (ХВГ) В и С.

Уровень эндотоксина (гликолипида) в сыворотке крови определяли в ЛАЛ-тесте, специфические антитела к гликолипиду – методом тонкослойного иммунного анализа. Колонизационную резистентность слизистой полости рта изучали по естественной и искусственной колонизации буккального эпителия. Концентрацию гуморальных опсонов в ротовой жидкости и сыворотке крови определяли методами радиальной иммунодиффузии и ИФА.

Все пациенты получали противовирусную терапию препаратами α -интерферонового ряда, при ХВГ С – в комбинации с рибавирином. Для патогенетической коррекции системной эндотоксинемии включался димефосфон.

Результаты исследования показали достоверное снижение уровня эндотоксинемии при нарастании титра специфических антител к ГЛП на фоне повышения концентрации местных и системных факторов антиэндотоксиновой защиты у пациентов с сочетанным активным процессом ХВЗП на фоне ХВГ В и С, получавших комбинированную терапию противовирусными средствами и димефосфоном.

Ключевые слова: заболевания пародонта, хронический вирусный гепатит, системная эндотоксинемия, лечение

THERAPEUTIC CORRECTION OF SYSTEMIC ENDOTOXEMIA AND ANTIENDOTOXIC PROTECTION IN PATIENTS WITH CHRONIC INFLAMMATORY PARODONTIUM DISEASES ON THE BACKGROUND OF CHRONIC VIRAL HEPATITES B AND C

FAZYLOVA Yu.V.

The estimation of efficiency of influence of combined pathogenetic and antiviral therapy on parameters of endotoxemia and antiendotox protection at a local and system level in 102 patients with chronic inflammatory parodontium diseases on a background of chronic viral hepatitis (CVH) B and C is carried out.

The endotoxin (glycolipid) level in blood serum was determined in the LAL-test, specific antibodies to glycolipid - by the method of the thin layer immune analysis. Colonization resistency of a mucous oral cavity was studied on natural and artificial colonization of buccal epithelium. Concentration of humoral opsonins in the oral liquid and blood serum was determined by methods of radial immune diffusion and IFA.

All patients received antiviral therapy of preparations α -interferons, at CVH C - in a combination with ribavirin. Dimephosphon was included for pathogenetic correction of systemic endotoxemia.

Results of research have shown authentic decrease in endotoxemia level at increase of a credit of specific antibodies to GLP on the background of increase of concentration of local and systemic factors of antiendotox protection in patients with combined active process of chronic inflammatory parodontium diseases on the background of chronic viral hepatitis B and C, receiving the combined therapy of antiviral preparations and dimephosphon.

Key words: parodontium diseases, chronic viral hepatitis, systemic endotoxemia, treatment