

## Иммуномодулирующие эффекты лейкоцитарного интерферона в комплексном лечении больных хроническим генерализованным пародонтитом

Т.М. Ахкамова, А.И. Булгакова, Ю.А. Медведев, И.В. Валеев

ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет», стоматологическая клиника «Санодент», г. Уфа

## The local immunomodulatory effects in oral cavity of leucocyte interferone use in complex therapy pathients with chronic parodontitis

T.M. Ahkamova, A.I. Bulgakova, Ju.A. Medvedev, I.V. Valeev

Bushkir goverment medical unirvesity, Dental Clinic «Sanodent», Ufa

### Аннотация

У 140 больных хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) разной степени тяжести и 50 здоровых лиц с помощью исследования слюны и ротовой жидкости оценено состояние местного иммунитета ротовой полости. Установлено, что ХГП протекает на фоне сниженных показателей фагоцитарной активности нейтрофильных лейкоцитов при активации в них кислородзависимого метаболизма и возрастания в ротовой жидкости содержания цитокинов (интерлейкины  $-1\beta$  и  $-4$ ; фактор некроза опухоли  $-\alpha$ , интерферон- $\gamma$ ) в ротовой полости. Включение в комплексную терапию больных ХГП местного использования лейкоцитарного интерферона привело к нормализации иммунологических показателей полости рта, сопровождавшуюся увеличением клинической эффективности лечения.

### Ключевые слова

Хронический генерализованный пародонтит, лейкоцитарный интерферон, местный иммунитет ротовой полости.

Хронический генерализованный пародонтит (ХГП) занимает ведущее место среди заболеваний стоматологического профиля. Одним из ведущих факторов, обуславливающих возникновение и определяющих течение ХГП, является состояние местных механизмов защиты слизистой оболочки ротовой полости [1, 2]. Ввиду этого весьма важным представляется поиск адекватных средств иммуномодуляции для

### Summary

The immune status of the oral cavity has been evaluated in 140 patients chronic genereyse parodontitis (CGP) and 50 healthy subjects using the findings of the saliva and oral liquid. Parodontitis has been shorvu to occur at the background of decreased neutrophile leucocytes phagocute activity, activation in at oxygendependent metabolism and the cytokins contens (interleukine- $1\beta$ ,  $-4$ , tumor- $\alpha$  necrosis factor, interpheron- $\gamma$ ) in the saliva depending on the severity degree was increased. The use in complex therapy pathients with CGP leucocyte interferone lead to normalisation the immunologic index, according to increase the clinical effectivity of treatment.

### Keywords

Chronic parodontitis, leucocyte interferone, immune status of oral cavity.

включения в комплекс лечебных мероприятий у пациентов с данными заболеваниями. С этой целью нами проведено клинико-иммунологическое исследование состояния тканей пародонта у больных ХГП с различными степенями тяжести данной патологии при комплексной терапии заболевания. Для иммунокоррекции в комплексное лечение больных местно использовалась глобулярная (свечевая) форма - препа-

рат лейкоцитарного интерферона (ЛИФ). Данный препарат, имеющий в основе альфа-интерферон и содержащий ряд других острофазовых цитокинов, достаточно хорошо проявил себя не только как противовирусное средство, но и в качестве иммуномодулятора при лечении гнойно-воспалительных заболеваний разной природы [2, 4].

### Материал и методы

В исследовании использован материал (слюна, ротовая жидкость), полученный от 140 больных ХГП разной степени тяжести и 50 здоровых лиц. Больные в соответствии с клиническими критериями [1, 3] подразделялись на группы с легким (54 пациентов), средним (50 пациентов) и тяжелым (36 пациентов) течением ХГП [2]. Состояние иммунной резистентности ротовой полости оценивали с помощью определения поглотительной активности нейтрофильных лейкоцитов - вычислением фагоцитарного числа при индукции фагоцитоза частицами латекса, и уровня активации в них кислородзависимого метаболизма в тестах спонтанного восстановления нитросинего тетразолия самопроизвольно (спонтанный НСТ-тест) и при фагоцитозе микросфер латекса (индуцированный НСТ-тест) [3, 4]. Содержание цитокинов - альфа-фактора некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкинов - ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, и гамма-интерферона (ИФ- $\gamma$ ) выявляли с помощью иммуноферментных тест-систем для определения ФНО- $\alpha$  человека, набора реагентов ProCon IL-1 $\beta$  и ProCon IL-4, набора реактивов «ИФА-IFN-gamma», предназначенного для количественного определения интерферона-гамма человека в исследуемых образцах методом твердофазного иммуноферментного анализа [5, 6].

Лечение 60 больных в группе сравнения (27 с легким, 18 среднетяжелым и 15 тяжелым ХГП) проводили с помощью общепринятых методов комплексной терапии ХГП. В исследованной группе (27 больных - с легким, 32 - среднетяжелым и 21 - тяжелым ХГП) пациентам помимо традиционной терапии назначали во время приема (3 раза через день) препарат лейкоцитарного интерферона (ЛИФ) в виде глобулярной формы «Суппозитоферон» с активностью 10000-30000 МЕ производства ФГУП «НПО «Микроген» МЗ и СР РФ «Иммунопрепарат» в г. Уфе по 10000 МЕ сублингвально вплоть до полного рассасывания. Статистическую обработку данных проводили на ПЭВМ с использованием средств MS Excel 4.0, MS Word 6.0.

### Результаты и обсуждение

При исследовании местных факторов иммунной реактивности полости рта была выявлена существенная разница в характере изменения их показателей у больных с ХГП разной степени тяжести. Изучение фагоцитарных механизмов местной защиты слизистой оболочки ротовой полости позволило установить, что показатели поглотительной активности нейтрофилов ротовой жидкости при всех степенях тяжести ХГП достоверно ниже, чем в норме (Табл. 1). При этом у больных со средним и тяжелым течением процесса они были ниже, чем у больных с легким течением. Результаты исследования спонтанного НСТ-теста, свидетельствующие об уровне самопроизвольной активации фагоцитарных клеток, у всех больных с ХГП были достоверно выше, чем у здоровых лиц, хотя в то же время и снижались по мере увеличения степени тяжести заболевания. Показатели активности фагоцитов в индуцированном НСТ-тесте у всех больных также были выше нормальных, более выражено - при легком, менее - при среднем и тяжелом течении заболевания. Обращает на себя внимание практическое отсутствие разницы в результатах спонтанного и индуцированного НСТ-теста у больных, страдающих ХГП (при существенной - у здоровых).

У пациентов с ХГП концентрация цитокинов в ротовой жидкости была выше нормальной, однако степень такого повышения для разных медиаторов существенно варьировала (Табл. 2).

Содержание ФНО- $\alpha$  - ведущего провоспалительного иммуоцитокина острой фазы, при ХГП возрастало в 6-10 раз, было примерно одинаково у больных с легкой и тяжелой, и существенно выше - средней степенью поражения пародонта. Количество ИЛ - 1 $\beta$  и ИЛ - 4 у больных ХГП было увеличено соответственно в 2-2,5 и 0,5- 3 раза и при разных степенях тяжести достоверно не различалось. Увеличение показателей содержания в ротовой жидкости ИФ- $\gamma$  при данной патологии разной степени тяжести превышали нормальные на 20 - 800 % их значений: у пациентов второй группы (средняя степень) они были достоверно ниже нежели у таковых первой (легкая степень) и третьей (тяжелая степень) групп.

Таким образом, ХГП развивается на фоне подавленных механизмов фагоцитарной защиты, при этом характер местной иммунной реакции в зависимости от степени тяжести процес-

Таблица 1

Показатели активности фагоцитов в ротовой жидкости до и после лечения больных хроническим генерализованным пародонтитом с разными степенями тяжести в группе с использованием интерферона (ЛИФ) и группе с традиционной терапией (ТТ)

Больные ХГП		Фагоцитарный индекс (%)	НСТ-спонтанный (% активации)	НСТ-индуцированный (% активации)
Легкой степени	До лечения	50.7±0.8	60.5±0.6	68.3±0.9
	ТТ	53.6±1.2*	58.0±1.1*	66.0±2.4
	ЛИФ	62.4±1.8*,**	56.7±1.2*	67.0±1.8
Средней степени	До лечения	43.3±1.6	51.6±1.1	48.6±1.1
	ТТ	52.3±3.2*	52.4±0.9*	58.9±2.3*
	ЛИФ	58.6±1.4*,**	54.1±2.1*	62.8±2.0*
Тяжелой степени	До лечения	43.30±1.6	42.6±1.3	45.6±1.8
	ТТ	47.8±2.4*	46,0±0.7*	53.2±1.4*
	ЛИФ	53.6±1.8*,**	49.3±2.3*,**	57.1±2.1*,**
Норма		71.5±0.1	29.2±0.1	36.0±0.2

Примечание.

\*- достоверное (p<0,05) различие с исходным уровнем

\*\* - достоверное (p<0,05) различие с группой традиционного лечения.

Таблица 2

Содержание в ротовой жидкости некоторых цитокинов (пкг/литр) до и после лечения больных хроническим генерализованным пародонтитом с разными степенями тяжести в группе с использованием интерферона (ЛИФ) и группе с традиционной терапией (ТТ)

Больные ХГП		ФНО-α	ИЛ - 1β	ИФ-γ	ИЛ-4
Легкой степени	До лечения	986.80±78.34	186.03±26.67	465.36±49.56	43.84±22.11
	ТТ	417,56±80,62*	360,20±47,37*	889,67±72,42*	122,49±38,64*
	ЛИФ	101,80±39,10*,**	440,64±71,45*,**	32.67±6.42*,**	108.76±18.66*
Средней степени	До лечения	3217.70±120.38	226.77±13.888	460.33±8.55	40.57±18.44
	ТТ	264,44±38,24*	228,30±36,24	584,67±102,64	97,87±22,77*
	ЛИФ	302,77±82,60*	256,54±76,82	31.01±3.66*,**	67.21±22.12*
Тяжелой степени	До лечения	744.66±78.22	239.77±7.85	793.32±122.11	70.27±31.16
	ТТ	164,30±24,18*	252,66±72,66	52,10±7,4*	24,89±18,65*
	ЛИФ	184,90±71,52*	245,36±38,77	50.17±14.82*	76.51±14.32**
Норма		34.90±10.42	93.02±21.65	117.82±35.22	38.45±7.34

са существенно не различается. При легкой степени тяжести ХГП у больных на фоне умеренно подавленного фагоцитоза местная реакция характеризуется сбалансированным цитокинным ответом на заболевание. При средней степени тяжести данной патологии наблюдаются более глубокие нарушения местной иммунной реактивности, проявляющиеся сниженным фаго-

цитозом в сравнении с нормой и группой легкой степени. Цитокинный профиль слюны характеризуется более высоким содержанием острофазовых медиаторов - ФНО-α и ИЛ-1β, при резком (достоверном) снижении ведущего цитокина поддержки клеточных механизмов иммунитета - ИФ-γ. У больных с тяжелой степенью ХГП проявляется менее выраженная, чем

при средней тяжести течения заболевания, реакция с участием цитокинов острой фазы (ФНО- $\alpha$ ), и более выраженная – с участием ИФ- $\gamma$ .

Терапия с помощью традиционного метода приводила к частичному восстановлению подавленной поглотительной активности фагоцитов (Табл. 1.). При использовании в терапии ХГП любой степени тяжести ЛИФ, ее стимуляция была достоверно выше, чем при традиционной терапии. У больных с легкой степенью ХГП вызываемое традиционным лечением снижение активности кислородзависимого метаболизма фагоцитов в спонтанном НСТ-тесте при применении ЛИФ усиливается, а у пациентов при среднетяжелом и тяжелом течении данной патологии значения этих показателей после лечения, наоборот, возрастали. Вызванное лечением увеличение активности кислородзависимого метаболизма фагоцитов в индуцированном НСТ-тесте при средних и тяжелых степенях также усиливалось ЛИФ.

В результате лечения в ротовой жидкости больных всех степеней тяжести отмечено уменьшение содержания резко повышающегося при заболевании ведущего провоспалительного цитокина ФНО- $\alpha$  (Табл. 2.). В условиях легкой степени ХГП ЛИФ обеспечивает его достоверно более низкий уровень в сравнении с традиционным лечением. Также при легкой степени ХГП назначение ЛИФ увеличивает содержание в ротовой жидкости ИЛ-1 $\beta$ , который помимо участия в острофазовой реакции активно поддерживает регенеративно-пролиферативные процессы. Включение в лечебные мероприятия ЛИФ сопровождается резким (до 15-20

раз) снижением секреции другого ведущего провоспалительного цитокина - ИФ- $\gamma$ . По окончании лечения у больных с легким и среднетяжелым течениями ХГП отмечается достоверное возрастание содержания ведущего противовоспалительного цитокина – ИЛ-4, а при тяжелом ХГП, протекающем на фоне его повышенного уровня – снижение. ЛИФ, не влияя на величину показателей концентрации в ротовой жидкости ИЛ-4 при лечении легкой и средней степеней ХГП, при тяжелой – обеспечивал сохранение повышенного уровня этого цитокина.

Использование ЛИФ сопровождалось повышением клинической эффективности проводимого лечения больных ХГП. Среднестатистические сроки курсов лечения у больных при традиционной терапии составили  $32.2 \pm 9.4$  дня, а в группе дополнительно получавших ЛИФ была существенно меньше -  $19.3 \pm 8.4$  дней. Повторная обращаемость в поликлинику в течение года у пациентов после лечения с ЛИФ составила 3.2% при 24.4% в группе сравнения.

### Заключение

Приведенные данные позволяют заключить, что оценка местных механизмов иммунитета полости рта при ХГП позволяет определить потенциальные критерии дифференциальной иммунокоррекции для нормализации местного иммунитета в процессе комплексной терапии, а предложенная комплексная терапия с использованием ЛИФ способствует ускоренной нормализации показателей местного иммунитета полости рта и повышает эффективность проводимого лечения.

### Литература

1. Булгакова А.И. Обоснование местного применения иммуномодулирующих препаратов при комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита: Автореф. дис. док. мед. наук. М. 2004, 24 с.
2. Современные аспекты клинической пародонтологии. Под ред. Дмитриевой Л.А. Москва, 2001, 125 с.
3. Муфазалова Н.А. Фармакологическая коррекция иммуно- и гепатотоксических эффектов ксенобиотиков. Уфа: РИО ГУП «Иммунопрепарат», 2002, 118 с.
4. Новиков Д.К., Новикова В.И. Оценка иммунного статуса. М., Витебск, 1996, 281 с.
5. Медведев Ю.А., Алсынбаев М.М. Основы иммунных и иммунонаправленных методов терапии и профилактики. – Уфа: РИО ГУП «Иммунопрепарат», 2000, 81 с.
6. Хайтов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. М., ВНИРО, 1995, 220 с.