

УДК 616.311.2-06-022-036.12:615.37(045)

## ТОПИЧЕСКАЯ ИММУНОМОДУЛЯЦИЯ В ТЕРАПИИ ГИНГИВИТА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Соболева Л.А., Шульдяков А.А., Булкина Н.В., Рамазанова К.Х., Царева Т.Д.

*ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского» Минздрава России, Саратов, e-mail: meduniv@sgmu.ru*

С целью оценки клинико-патогенетической эффективности линимента циклоферона в комплексной терапии хронического генерализованного катарального гингивита у больных с хроническими инфекциями (бруцеллез, ВИЧ-инфекция, гепатит С) проведено обследование и лечение 42 больных. Установлено, что циклоферон, как средство топической иммуномодуляции, в комплексном лечении хронического гингивита у больных с хроническими инфекциями позволяет уменьшить инфекционную нагрузку в пародонте и выраженность местного воспаления, нормализовать показатели иммунитета, что обеспечивает ускорение процессов выздоровления, снижение частоты рецидивов.

**Ключевые слова:** гингивит, циклоферон, ВИЧ-инфекция, бруцеллез, гепатит

## THE TOPICAL IMMUNOMODULATION IN THE THERAPY OF PATIENT WITH GINGIVITIS ON THE BACKGROUND OF CHRONIC INFECTIOUS DISEASES

Soboleva L.A., Shuldyakov A.A., Bulkina N.V., Ramazanova K.Kh., Tsareva T.D.

*Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: meduniv@sgmu.ru*

For the purpose to determine the clinic-pathogenetic efficacy of Cycloferon liniment in the combined therapy of chronic gingivitis of patients with chronic infections (brucellosis, HIV-infection, hepatitis C) medical examination and treatment of 42 patients is carried out. It is established, that Cycloferon as the topical immunomodulator in the combined therapy of chronic gingivitis of patients with chronic infections allows to decrease infection load in periodont and evidence of local inflammation, to normalize immunity indices and reduce the level of endogenous intoxication what provides acceleration of recuperation processes, lowering of frequency of recurrence. It was determined that in the patients with gingivitis and chronic infectious diseases the development of local inflammatory reaction is characterized by increased frequency of recurrence of gingivitis with its prolongation. The endogenous intoxication which is caused primarily by the chronic infectious diseases, play the main role in the forming of clinical specificity of gingivitis in patients with co-morbidities.

**Keywords:** gingivitis, Cycloferon, HIV-infection, brucellosis, hepatitis C

В структуре всех поражений пародонта воспалительные заболевания, в том числе хронический генерализованный катаральный гингивит (ХГКГ), составляют наибольший удельный вес, а в основе их лежит комплекс патологических сдвигов, формирующихся в ротовой полости, связанных с воспалительными иммуно-микробиологическими нарушениями на фоне наследственной предрасположенности [1, 2]. Особенно актуальна проблема воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП) у лиц с коморбидностью, включая пациентов с хроническими инфекционными заболеваниями (ХИЗ). За последние годы доказано, что особенностями ВЗП у больных с ХИЗ являются более частые, тяжелые и пролонгированные рецидивы в сопоставлении с пациентами без инфекций, а в основе таких отличий лежат изменения локального иммунитета, воспаление, дисбиоз пародонта с избыточным микробным бременем пародонтальных карманов а также эндогенная интоксикация, связанная в основном с инфекционной патологией [3–6]. Констатировано также, что значительных различий в течении ВЗП у лиц

с различными хроническими инфекциями (гепатит, бруцеллез, ВИЧ-инфекция в субклинической форме) не определяется [4, 5].

Имеющиеся представления о механизмах развития ВЗП [1, 2] закономерно стимулируют интерес к исследованиям возможностей топических иммуностропных медикаментов с целью коррекции имеющихся сдвигов. Использование линимента циклоферона (ЛЦ) в комплексе лечебных мероприятий у иммунокомпрометированных, пациентов с различными страданиями, связанными с вирусно-бактериальными инфекциями [3–6], свидетельствуют о его больших возможностях и актуализируют дальнейшие исследования для расширения показаний для данного медикамента.

Целью работы было изучение клинико-лабораторной эффективности ЛЦ в комплексной терапии больных с ХГКГ на фоне ХИЗ.

### Материалы и методы исследования

Клинической базой для работы послужила стоматологическая поликлиника 3-й клинической больницы г. Саратова. Для анализа эффективности ЛЦ в комплексной терапии пациентов с ХГКГ были

рандомизированы две равные группы (21 человек в каждой): в 1-й к проводимому общепринятому лечению ХГКГ [5] был добавлен ЛЦ, во 2-й – терапия осуществлялась традиционными способами. Курс медикамента составил 7 дней по 2 аппликации в сутки на область десны.

Дизайн работы: открытое рандомизированное, группы формировались методом случайной выборки. Объединение больных ХГКГ с различными ХИЗ в одну группу для оценки результативности нового метода терапии базировалось на наших исследованиях об общности патогенетических механизмов ВЗП у больных с ХИЗ и сходных клинических характеристиках развития ВЗП у лиц с инфекциями различного происхождения [3, 4].

Критерии включения в работу: пациенты с ХГКГ в возрасте 20–40 лет, мужчины и женщины с фоновыми инфекциями: хронический бруцеллез (ХБ) неактивная форма (14 человек), хронический гепатит С (ХГС) минимальной степени активности до начала курса противовирусной терапии (14 человек), ВИЧ-инфекция в латентной стадии (14 человек).

Критерии исключения: лица с другими ВЗП, хроническими заболеваниями внутренних органов в стадии обострения, острыми инфекционными заболеваниями, психическими и поведенческими расстройствами в анамнезе, онкологическими заболеваниями, беременность, период лактации.

«Хронический генерализованный катаральный гингивит» диагностировался в соответствии с классификацией, принятой XVI Пленумом Всесоюзного общества стоматологов (1983) с дополнениями Президиума секции пародонтологии Академии стоматологии (2001) с учетом стоматологических индексов: индекс гигиены полости рта (ИГ, Greene J., Vermillion J., 1969), индекс кровоточивости (ИК, Muhleman H., Son S., 1971), папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (ПМА, С. Parma, 1960), пародонтальный индекс (ПИ, А. Russel, 1967).

Диагнозы ХИЗ устанавливались врачом-инфекционистом по результатам эпидемиологического и клинико-лабораторного обследования с учетом актуальных классификаций [7].

Определение микробной флоры проводилось методом ПЦР (набор реактивов пр-во ГЕНЛАБ Россия). Набор тестов при анализе микробной нагрузки пародонта у больных ХГКГ включал *A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythensis*, *T. denticola*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *HSV<sub>1</sub>*, *CMV*, *C. albicans*.

Активность лактоферрина, IL-1 $\beta$  и sIgA в жидкости пародонтальных карманов (ЖПК) изучали иммуноферментным методом (тест системы ЗАО «Вектор-Бест»). Для оценки параметров лизоцима слюны была использована методика определения антилизосимной активности микроорганизмов (П.Г. Сторожух с соавт., 2000). Показатели молекул средней массы (МСМ) оценивали методом Н.И. Габриэлян, В.И. Липатовой (1984).

Статистический анализ осуществлялся с помощью компьютера Pentium IV и пакетов программ для статистической обработки «Microsoft Excel for Windows 4,0» («Microsoft Corp») и «Statistika 6,0» и включала определение следующих значений: стандартная ошибка среднего, доверительный интервал, при проверке достоверности разницы показателей использовались стандартные параметрические (критерий Стьюдента), методы при нормальном распределении выборки на гистограмме частот и непара-

метрические методы (критерий Манна – Уитни) при асимметрии.

### Результаты исследования и их обсуждение

При первичном осмотре у пациентов с ХГКГ на фоне ХИЗ клиническая картина заболевания характеризовалась типичными симптомами [1, 2], позволяющими поставить диагноз, а индексы (ИГ, ПМА, ПИ, ИК) объективизировали глубину патологических изменений у больных гингивитом. Клинические признаки и удовлетворенность больного являются основными критериями при оценке эффективности любого нового метода лечения. Стоматологические индексы, как интегральные параметры, позволяют оценивать характер поражения пародонта при ВЗП. У пациентов с ХГКГ в 1-й и 2-й группах существенных различий по индексным показателям до начала терапии не было (табл. 1). В процессе лечения (15–16 и 30–31 сутки) все индексы в 1-й группе у больных с ХГКГ на фоне инфекций нормализовались достоверно ( $p < 0,05$ ) динамичнее, чем во 2-й (табл. 1).

Склонность к обострениям является отличительной особенностью течения ХГКГ. Рецидивы гингивита в анамнезе за 12 месяцев у пациентов с ХИЗ в 1-й группе (ЛЦ) выявлены в 43% случаев со средней частотой  $1,45 \pm 0,15$  раза, во 2-й группе – в 76%, с частотой  $1,93 \pm 0,16$  раза ( $p < 0,05$ ), длительность обострений ХГКГ у больных с ХИЗ на фоне традиционных методов лечения была  $14,2 \pm 0,9$  дней, при назначении ЛЦ –  $11,8 \pm 0,8$  дней ( $p < 0,05$ ).

Большое значение имела оценка пациентами результатов терапии: через месяц в 1-й группе полную удовлетворенность терапией выразили 95,2% опрошенных, во 2-й – 71,4%. У всех больных, получавших ЛЦ, не было отмечено нежелательных явлений на проводимое лечение.

Перед началом терапии значимых различий между 1-й и 2-й группами больных с гингивитом на фоне ХИЗ по лабораторным маркерам воспаления, эндотоксикоза и локального иммунного ответа не установлено (табл. 2).

По окончании 2-й недели терапии показатели неспецифической резистентности (лизоцим, sIgA, лактоферрин), воспаления (IL-1 $\beta$ ) нормализовались достоверно быстрее в группе с ЛЦ. Важно отметить, что у больных с ХГКГ и ХИЗ, получавших ЛЦ, маркеры локального иммунитета и воспаления достигали уровня существенно не отличающегося от группы здоровых лиц, в то время как общепринятые методы лечения не позволяли корректировать в полной мере имеющиеся нарушения (табл. 2).

**Таблица 1**  
Динамика стоматологических индексов у больных ХГКГ на фоне ХИЗ в зависимости от метода терапии (M ± m)

|  | 1 группа (ЛЦ)<br>n = 21 |                |                | 2 группа (контроль)<br>n = 21 |                |                |
|--|-------------------------|----------------|----------------|-------------------------------|----------------|----------------|
|  | До<br>лечения           | 15–16<br>сутки | 30–31<br>сутки | До<br>лечения                 | 15–16<br>сутки | 30–31<br>сутки |
| Индекс гигиены                             | 2,63 ± 0,15             | 1,38 ± 0,09*   | 0,45 ± 0,04*   | 2,64 ± 0,14                   | 1,69 ± 0,08    | 1,12 ± 0,05    |
| Индекс кровоточивости                      | 1,49 ± 0,13             | 0,94 ± 0,05*   | 0,12 ± 0,02*   | 1,5 ± 0,17                    | 1,19 ± 0,06    | 0,43 ± 0,03    |
| Папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс | 24,5 ± 1,1              | 12,7 ± 0,61*   | 1,12 ± 0,08*   | 24,6 ± 1,2                    | 15,8 ± 0,77    | 1,54 ± 0,07    |
| Пародонтальный индекс                      | 0,7 ± 0,07              | 0,38 ± 0,04*   | 0,04 ± 0,01*   | 0,71 ± 0,03                   | 0,52 ± 0,03    | 0,14 ± 0,01    |

Примечание. \* – различия достоверны (p < 0,05) при сравнении 1-й и 2-й групп.

**Таблица 2**  
Динамика лабораторных показателей у больных ХГКГ на фоне ХИЗ в зависимости от метода терапии (M ± m)

| Группы<br>Исследуемые<br>показатели | Здоровые<br>лица<br>(n = 20) | 1 группа (ЛЦ)<br>n = 21 |                | 2 группа (контроль)<br>n = 21 |                |
|-------------------------------------|------------------------------|-------------------------|----------------|-------------------------------|----------------|
|                                     |                              | До<br>лечения           | 15–16<br>сутки | До<br>лечения                 | 15–16<br>сутки |
| sIgA, мг/мл                         | 32,3 ± 1,5                   | 24,5 ± 0,8*             | 31,2 ± 0,9**   | 24,3 ± 1,1*                   | 27,1 ± 0,9*    |
| Лизоцим, (%)                        | 36,5 ± 1,2                   | 26,4 ± 1,1*             | 34,2 ± 0,9**   | 26,7 ± 0,9*                   | 28,9 ± 1,1*    |
| Лактоферрин, нг/мл                  | 2279 ± 61                    | 1437 ± 49*              | 2114 ± 35**    | 1429 ± 55*                    | 1895 ± 43*     |
| IL-1β, пкг/мл                       | 1,13 ± 0,06                  | 2,22 ± 0,11*            | 1,26 ± 0,07**  | 2,2 ± 0,09*                   | 1,57 ± 0,08*   |
| MCM (опт. ед.)                      | 0,26 ± 0,01                  | 0,35 ± 0,02*            | 0,34 ± 0,01*   | 0,36 ± 0,02*                  | 0,35 ± 0,02*   |

**Таблица 3**  
Динамика микробиоты пародонта у больных ХГКГ на фоне ХИЗ в зависимости от метода терапии (% , ДИ)

| Группы<br>Исследуемые<br>показатели | Здоровые<br>лица<br>(n = 20) | 1 группа (ЛЦ)<br>n = 21 |                     | 2 группа (контроль)<br>n = 21 |                     |
|-------------------------------------|------------------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------------|---------------------|
|                                     |                              | До<br>лечения           | 15–16<br>сутки      | До<br>лечения                 | 15–16<br>сутки      |
| HSV <sub>1</sub>                    | 20<br>(11,1–28,9)            | 42,3<br>(31,5–53,1)     | 19,1<br>(10,5–27,7) | 38,1<br>(27,5–48,7)           | 28,6<br>(18,7–38,5) |
| C. albicans                         | 10<br>(3,3–16,7)             | 33,3<br>(23–43,6)       | 0                   | 33,3<br>(23–43,6)             | 9,5<br>(3,1–15,9)   |
| A. actinomycetemcomitans            | 5<br>(0,1–9,9)               | 52,4<br>(41,5–63,3)     | 9,5<br>(3,1–15,9)   | 47,6<br>(36,7–58,5)           | 19,1<br>(10,5–27,7) |
| P. gingivalis                       | 5<br>(0,1–9,9)               | 47,6<br>(36,7–58,5)     | 9,5<br>(3,1–15,9)   | 47,6<br>(36,7–58,5)           | 28,6<br>(18,7–38,5) |
| B. forsythus                        | 10<br>(3,3–16,7)             | 47,6<br>(36,7–58,5)     | 4,8<br>(0,1–9,5)    | 52,4<br>(41,5–63,3)           | 14,3<br>(6,7–21,9)  |
| P. intermedia                       | 5<br>(0,1–9,9)               | 57,1<br>(46,3–67,9)     | 9,5<br>(3,1–15,9)   | 52,4<br>(41,5–63,3)           | 19,1<br>(10,5–27,7) |
| T. denticola                        | 10,7<br>(3,3–16,7)           | 47,6<br>(36,7–58,5)     | 0                   | 42,9<br>(32,1–53,7)           | 9,5<br>(3,1–15,9)   |

Примечание: \* – различия достоверны (p < 0,05) при сравнении 1-й и 2-й групп.

Параметры MCM уменьшились в процессе лечения ЛЦ до 0,34 ± 0,01 опт. ед. и до 0,35 ± 0,02 при использовании традиционных способов (табл. 2) без существенных различий между группами. Топическая иммуно-

модуляция обладает лишь незначительным потенциалом влияния на интегральные показатели эндогенной интоксикации при ВЗП у больных с ХИЗ, что закономерно, учитывая патогенез данных коморбидных страданий.

Одну из ведущих ролей в патогенезе ВЗП играет пародонтопатогенная микрофлора, а в ее составе наибольшее значение имеют такие инфекты, как *A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythensis*, *T. denticola*, *P. gingivalis*, и *P. intermedia*. Объективизируя развивающийся при ВЗП на фоне ХИЗ иммунодефицит (табл. 3), в пародонте у пациентов с ХГКГ чаще, чем у здоровых, определялись и нерезиденты: HSV<sub>1</sub>, *C. albicans*. В последние годы показано, что у больных с ВЗП и ХИЗ отмечается четкая корреляция между инфекционной нагрузкой пародонта и выраженностью местного воспаления процесса [3–5]. При сопоставлении пациентов с ХГКГ 1-й и 2-й групп по частоте детекции нуклеиновых кислот микроорганизмов до начала терапии значимых различий как по отдельным микрограммам (табл. 3), так и по удельному весу многокомпонентных ассоциаций установлено не было.

На 15–16 день при обследовании в пародонте и в 1-й и во 2-й группе зафиксировано уменьшение выделения как пародонтопатогенов (*A. actinomycetemcomitans*, *V. forsythensis*, *T. denticola*, *P. gingivalis*, и *P. intermedia*), так и HSV и *C. albicans*, однако при применении в комплексном лечении ЛЦ данная динамика была более выраженной (табл. 3). И если по частоте выявления отдельных микробов достоверных различий между группами не установлено, то очень важным представляется достоверное снижение многокомпонентных пулов инфектов в пародонте под влиянием ЛЦ, так как именно ассоциации условно-патогенных микроорганизмов ответственны за воспаление в этом эпителии [1, 2, 5]. На 15–16 день число пулов микробов в ЖПК, содержащих более 3 инфектов, в 1-й группе составило 13,3% (ДИ – 5,9–9,7), то время как во 2-й группе – 40% (ДИ – 29,3–50,7) с существенными различиями между группами.

На настоящем этапе в арсенале специалистов различного профиля имеется достаточно узкий спектр препаратов, обладающих потенциалом топической иммуномодуляции, в связи с чем наличие у циклоферона такой формы выпуска, как линимент, дает возможность клиницистам использовать все положительные средства препарата при заболеваниях, в патогенезе которых значительную роль играет инфекционный фактор и имеется локальный иммунодефицит.

Как было показано в работе, топическая иммуномодуляция циклофероном позволила существенно улучшить динамику выздоровления больных, уменьшить число рецидивов болезни, что имеет крайне важное значение в связи с хроническим характером

течения данной патологии и возможностью ее трансформации в более тяжелые варианты патологии пародонта. Также существенным моментом можно признать отсутствие клинически значимых нежелательных явлений у больных гингивитом при локальном нанесении препарата, и положительную оценку результатов терапии собственно больными, что косвенно свидетельствовало об улучшении качества их жизни.

Механизмы позитивных клинических эффектов циклоферона при его местном применении нуждаются в дальнейшем изучении, вместе с тем динамичное восстановление параметров неспецифической резистентности и снижение уровня воспалительных процессов в пародонте, сопровождающееся редуцированием микробного бремени данного эпителии, свидетельствуют в позитивном влиянии препарата на ключевые звенья патологического процесса в пародонте при ХГКГ на фоне различных ХИЗ.

### Выводы

Использование линимента циклоферона в комплексном лечении больных ХГКГ на фоне ХБ, ХГС и ВИЧ-инфекции в качестве средства топической иммуномодуляции позволяет ускорить купирование воспалительного процесса в пародонте, а также обеспечить более стойкую и длительную ремиссию.

Локальные эффекты от применения линимента циклоферона в лечении больных ХГКГ с ХИЗ характеризуются снижением активности медиаторов воспаления, а также микробной нагрузки пародонтопатогенами и транзиторными инфектами в пародонте, на фоне восстановления потенциала факторов неспецифической резистентности. Данные результаты свидетельствуют о патогенетической направленности лечебных воздействий циклоферона в виде линимента у больных гингивитом на фоне хронических инфекций.

### Список литературы

1. Данилевский Н.Ф., Борисенко А.В. Заболевания пародонта: учеб. для вузов. – Киев: Здоровье, 2000.
2. Курякина Н.В., Кутепова Т.Ф. Заболевания пародонта: учеб. для вузов. – Н. Новгород, 2000.
3. Современные представления об этиологии и патогенезе быстропрогрессирующего пародонтита / Карпенко И.Н., Булкина Н.В., Понукалина Е.В., Bulycheva I.V. // Архив патологии. – 2009. – № 1. Т. 71. – С. 57–59.
4. Соболева Л.А., Осеева А.О., Шульдяков А.А., Булкина Н.В. // Стоматология. – 2010. – № 2, Т. 89. – С. 26–28.
5. Соболева Л.А., Хламова О.Г., Шульдяков А.А., Лиско О.Б. // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 2. – С. 358–362.
6. Шульдяков А.А., Ляпина Е.П., Решетников А.А. // Инфекционные болезни. – 2011. – № 3. – С. 49–52.
7. Юшук Н.Д., Венгеров Ю.Я. // Инфекционные болезни: национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 1040.