

КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ В НАРКОЗАЛЕЖНИХ, ХВОРИХ НА ТОКСИЧНИЙ ГЕПАТИТ

Резюме. Генералізований пародонтит (ГП) виникає і перебігає на тлі порушень показників місцевого імунітету порожнини рота у пацієнтів. Сучасні уявлення про причини виникнення запальних захворювань пародонта базуються на порушенні місцевих та загальних імунних механізмів, сенсibilізації організму до антигенів, що продукуються патогенними мікроорганізмами, наявністю соматичної патології. Приймання наркотичних засобів спричиняє порушення в роботі імунної системи. Для комплексного лікування запальних захворювань пародонта запропоновано використання препарату з імуномодулювальною активністю – "Нуклекс" та засобу, що зменшує кількість продуктів окиснюваного стресу, та має гепатопротекторну дію – "Мексидол".

Мета дослідження – вивчення динаміки показників загального та місцевого імунітету (за концентрацією цитокінів) у пацієнтів, хворих на генералізований пародонтит з токсичним гепатитом при опіоїдній залежності в ході комплексного лікування.

Матеріали і методи. Було обстежено 65 хворих на ГП у стадії нестійкої ремісії: 19 жінок (29,2 %) у віці від 20 до 45 років і 46 чоловіків (70,8 %) у віці від 19 до 47 років. Усі пацієнти перебувають на диспансерному спостереженні у нарколога з приводу опіоїдної наркоманії. При стоматологічному обстеженні встановлено ГП другого ступеня, токсичний гепатит. Для визначення цитокінового профілю використовували зразки сироватки крові та змішаної слини у наркоманів, хворих на ГП з токсичним гепатитом, та здорових донорів (для референтної норми).

Результати досліджень та їх обговорення. Розвиток ГП, особливо в осіб із токсичними ураженнями (наркоманія), супроводжується суттєвими змінами стану імунних механізмів захисту ротової порожнини, які проявляються в місцевих змінах складу клітин крові ясен, а також вмісту в слині імуноглобулінів та цитокінів. У результаті проведених досліджень до початку профілактичного лікування встановлено зростання рівня IL-6, IL-8 та IL-10 на тлі зниження γ -IFN. Після завершення лікування у хворих на ГП на тлі опіоїдної залежності з токсичним гепатитом відмічалось покращення показників вивчених цитокінів (IL-6, IL-8, γ -IFN та IL-10). При цьому більш виражена позитивна динаміка цих показників виявлялася у хворих, які додатково приймали комбінацію нуклексу та мексидолу.

Висновки. Для дослідження активності місцевого імунітету в наркозалежних хворих із токсичним гепатитом доцільно визначити рівень цитокінів неінвазивним методом. Дисбаланс прозапальних та протизапальних цитокінів розглядається як відображення запального та аутоімунного процесу. При терапії генералізованого пародонтиту із включенням комбінації нуклексу та мексидолу відновлюється продукція цитокінів. Використання означеної комбінації зменшує деструктивно-запальний процес у пародонті та вираженість імунодефіцитного стану.

Ключові слова: генералізований пародонтит; наркоманія; токсичний гепатит; місцевий імунітет; цитокіни; нуклекс; мексидол.

ВСТУП Генералізований пародонтит (ГП) виникає і перебігає на тлі порушень показників місцевого імунітету порожнини рота у пацієнтів. Слизова оболонка ротової порожнини заселена різноманітними мікроорганізмами, що володіють рівновагою між місцевою бактеріальною флорою і захисними силами організму [5, 20]. При послабленні захисних сил організму внаслідок надмірної проліферації бактерій або при зниженні загального та, особливо, місцевого імунного захисту рівновага порушується, що сприяє розвитку осередків запалення в слизовій оболонці порожнини рота. Сучасні уявлення про виникнення запальних захворювань пародонта базуються на таких факторах, як бактеріальна колонізація та порушення місцевих і загальних імунних механізмів [3], зокрема сенсibilізації організму до антигенів, які продукуються патогенними мікроорганізмами, причому кількість патогенної флори не завжди корелює з тяжкістю процесу [19]. При цьому багато в чому ці порушення пов'язані з наявністю різної соматичної патології, яка здатна впливати на стан імунної системи, зокрема місцевих механізмів імунної резистентності порожнини рота. Провідну роль у місцевому імунітеті відіграють цитокіни, що діють на біохімічні месенджери, які, у свою чергу, регулюють стимулювання і гальмування запальних реакцій, котрі ініціюють імунну відповідь [6, 21]. Цитокіни продукуються лімфоцитами і макрофагами, вбудованими в епітелій слизової оболонки, а джерелом цитокінів у слині є сироватковий трансудат і слинні залози [16]. Важливо відзначити, що вміст цитокінів в слині не корілюється з їх рівнем в крові, що вказує на аутономність

місцевого імунітету [1]. Цитокіни відіграють важливу роль у розвитку запальних процесів, регулюють синтез білків гострої фази відповіді (IL-6), спричиняють вивільнення хемокінів (IL-8), що передають сигнал запалення, і молекул адгезії з ендотеліальних клітин. Необхідно відзначити, що IL-6 є посередником нейрозапальної відповіді при ушкодженні мозку [15]. Запуск цитокінового каскаду при проявах ГП нерідко виявляється тим порочним колом, розірвати яке можна тільки із додаванням до комплексного лікування препаратів, що сприяють його мобілізації.

Приймання наркотичних засобів спричиняє цілу низку порушень у роботі імунної системи. Зменшується кількість імунокомпетентних клітин, а лімфоцити стають більш млявими; знижується вміст антитіл у крові, тому організм стає більш схильний до зараження різними вірусами та інфекціями. Хронічна гіпоксія й оксидативний стрес, які розвиваються при даній патології, є факторами ризику розвитку розладів когнітивних функцій [15]. У результаті активації поверхні нейтрофілів у них відбувається сплеск окиснювальних реакцій (респіраторний вибух), накопичується ряд метаболітів і ферментів та ефективно знищуються мікроорганізми, але при цьому руйнуються і пародонтальні тканини. Таким чином, активовані мікробними продуктами нейтрофіли виконують не тільки захисні функції, але і можуть брати участь в ушкодженні тканин унаслідок виділення ними літичних ферментів. Захисна реакція спрямована на руйнування бактеріальних патогенів, проте одночасно приводить до запального і деструктивного ушкодження тканин пародонта.

На даний час доведено, що лікування запальних захворювань пародонта повинно бути комплексним, етіопатогенетичним, обґрунтованим, послідовним і динамічним. Ми для вирішення проблем, що виникли, запропоновували використання препарату з імуномодулювальною активністю – “Нуклеус”, та засобу, який зменшує кількість продуктів окиснювального стресу, – “Мексидол”.

Нуклекс відноситься до препаратів, що створені на основі дріжджової рибонуклеїнової кислоти, і володіє протизапальною, імуномодулювальною, антиоксидантною та органопротекторною активністю [10]. В основі фармакотерапевтичного ефекту препарату лежить стимуляція процесів клітинного метаболізму із посиленням біосинтезу ендogenous нуклеїнових кислот, специфічних ферментів і протеїнів. Необхідно зазначити, що застосування нуклеїнових кислот рекомендовано в терапії захворювань із спільними патогенетичними ланцюгами – запалення, інтоксикаційного синдрому, або при станах, що потребують репарації ушкоджених тканин [12, 14]. Імуномодулювальна активність нуклексу проявляється стимулюванням імунної реакції Т-імунітету за рахунок Th1-типу, активацією В-лімфоцитів, плазматичних дендритних клітин, макрофагів, натуральних кілерів із збільшенням продукції цитокінів IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, TNF- α , які координують місцевий і системний запальні процеси та продукцію імуноглобулінів. В основі противірусної дії нуклексу лежать механізми впливу на конформацію поверхневих антигенів, рецепторів вірусів, а також підсилення продукції інтерферону [12]. Протизапальна дія препарату забезпечується регуляцією аденозинового Ade1-рецептора, із нормалізацією NO-синтезної активності, інгібуванням окиснювальних процесів у клітинних мембранах, стабілізацією мембран клітин і оптимізацією окиснювально-відновних процесів у тканинах. Показана клінічна ефективність нуклексу в лікуванні інтоксикаційного синдрому внаслідок різних уражень гепатобіліарної системи, коли необхідний пластичний матеріал для відновлення клітин печінки і їх синтетичної функції. Нуклеїнові кислоти покращують функцію печінки, що проявляється перш за все підвищенням рівня захисту проти шкідливої дії продуктів ендogenous інтоксикації, що проявляється нормалізацією показників, які характеризують функціональний стан печінки – зниження загального білірубіну, АлАТ/АсАТ, також відбувається зниження рівня загального фібриногену, провідного показника активності запального процесу [14]. Все це дозволяє використовувати препарати на основі нуклеїнових кислот при захворюваннях гепатобіліарної системи, особливо в сполученні із запально-деструктивними процесами у пародонті.

Протизапальний механізм дії мексидолу зумовлений його антиоксидантним і мембранопротекторним ефектом. Препарат активізує внутрішньоклітинний синтез білка і нуклеїнових кислот, відновлює структуру і функції мембран, покращує метаболізм і кровопостачання мозку. Антиоксидантна дія мексидолу виражається у підвищенні активності супероксиддисмутази, каталази, ферментів системи глутатіону [2, 9]. Непряма протизапальна дія препарату реалізується за рахунок пригнічення вільнорадикальної стадії синтезу простагландинів і лейкотрієнів, що каталізуються циклооксигеназою і ліпоксигеназою.

Доведено гепатопротекторну активність мексидолу в експерименті на моделі гострого токсичного ураження печінки, що проявлялося зменшенням зони некрозу тка-

нини печінки й об'єму жирової дистрофії гепатоцитів, та нормалізацією енергетичного балансу гепатоцитів. При алкольному ураженні печінки використання мексидолу зменшувало кількість гепатоцитів з лізисом ядер і хроматину, прискорювало відновлення сумарного генома гепатоцитів і збільшенні вмісту нуклеїнових кислот в тканині печінки і ядрах гепатоцитів [4, 13].

Метою дослідження було вивчення динаміки показників загального та місцевого імунітету (за концентрацією цитокінів) у пацієнтів, хворих на генералізований пародонтит із токсичними гепатитом при опіюїдній залежності в ході комплексного лікування.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Було обстежено 65 хворих на ГП у стадії нестійкої ремісії: 19 жінок (29,2 %) у віці від 20 до 45 років і 46 чоловіків (70,8 %) у віці від 19 до 47 років. Усі пацієнти перебувають на диспансерному спостереженні у нарколога з приводу опіюїдної наркоманії не менше трьох років (в середньому стаж наркозалежності (3,7 \pm 1,1) року) і знаходяться на замісній терапії метадоном протягом останніх 1–2 років (у середньому (1,4 \pm 0,5) року).

При стоматологічному обстеженні встановлено ГП другого ступеня (згідно з класифікацією М. Ф. Данилевського, 1994), з пародонтальними кишнями глибиною 2–3 мм, патологічною рухомістю зубів в межах I–II ступенів, окрім цього у більшості пацієнтів (46 осіб – 73,8 %) оголена шийка кореня зуба. На рентгенограмах відсутні ознаки активного процесу: осередків остеопорозу не виявлено, ущільнення кісткової тканини міжзубних перегородок, відновлення вертикальних пластинок. Стан гігієни порожнини рота визначали за допомогою індексу Федорова–Володкіної (Ю. А. Федоров, В. В. Володіна, 1971): у 33 хворих – незадовільний (2,1–2,5 бала), у 24 хворих – поганий (2,6–3,4 бала) і лише у 8 пацієнтів – задовільний (до 2-х балів). У частини обстежених (18 осіб) мали місце кровоточивість ясен при фізичному навантаженні (жуванні твердої їжі), швидка стомлюваність, дратівливість, у решти – скарги були відсутні.

У дослідження включили пацієнтів із токсичним гепатитом за даними ультразвукового дослідження органів черевної порожнини та біохімічного дослідження крові, яке характеризує функціональний стан печінки. Для виключення хронічної алкольної інтоксикації використовували індекс Де Рітиса, який у хворих на алколізм більше 2 [17], окрім цього були виключені хворі з наявністю інфікування вірусами гепатитів В і С, а також ВІЛ; на момент дослідження у всіх пацієнтів токсичний гепатит був у стадії нестійкої ремісії.

Усіх хворих, включених у дослідження, поділили на дві групи – основну (32 особи) і зіставлення (33 особи), які рандомізовані за віком, статтю, стажем наркозалежності та гігієнічним станом ротової порожнини.

Пацієнтам проводили профілактичне лікування, що включає зняття зубних відкладень, шліфування та полірування зубних поверхонь, за показаннями призначали препарати кальцію (глюконат кальцію, кальцій-Д₃ нікомед, кальцемін та ін.). Хворим групи зіставлення призначали медикаментозну обробку ротової порожнини 0,06 % розчином хлоргексидину біглюконату (ротові ванночки) і прийом загальнозміцнювальних препаратів (аскорутин, комплевіт, дуовіт, супрадин, ундевіт). Пацієнти основної групи використовували нуклекс по 250 мг (1 піг.) в комбінації з мексидолом по 125 мг (1 табл.) двічі на день після їжі. Тривалість лікування в обох групах становила 10–14 днів.

Для визначення цитокинового профілю використовували зразки сироватки крові та змішаної слини у наркоманів, хворих на ГП із токсичним гепатитом, та здорових донорів (для референтної норми). Слину отримували без стимуляції, спльовуванням в стерильні пробірки, з наступним центрифугуванням протягом 10 хв при 3000 об./хв, а надосадову частину центрифугату відсмоктували в пластикові пробірки і зберігали при температурі -20 °С. Досліджували концентрацію прозапальних (IL-6, IL-8, γ -IFN) та протизапального (IL-10) цитокінів на лабораторному обладнанні – спектрометрі “Labline-022” фірми “Labline Diagnostics” (Австрія) за допомогою методу імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням наборів реагентів ЗАТ “Вектор-Бест” (РФ).

Лабораторні дослідження проводили в динаміці – до початку курсу профілактичного лікування та після його завершення (через 20–24 дні).

Статистичну обробку результатів проводили із застосуванням програм Microsoft Excel 2007 (Microsoft © Windows © XP Professional, USA) та Statistic v. 6.0 (StatSoft, USA). Вираховували основні статистичні константи ($M \pm m$) [7, 8].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Розвиток ГП, особливо в осіб з токсичними ураженнями (наркоманія), супроводжується суттєвими змінами стану імунних механізмів захисту ротової порожнини, які проявляються в місцевих змінах складу клітин крові ясен, а також вмісту в слині імуноглобулінів та цитокінів. Інгібування імунних реакцій супроводжується не тільки запальними проявами, а й деструкцією тканин пародонта з втратою зубів. Провідну ж роль у патогенезі ГП відіграє дисбаланс місцевих імунних реакцій. У результаті проведених досліджень до початку профілактичного лікування встановлено різноспрямовані зміни концентрації цитокінів у сироватці крові хворих на ГП при опіоїдній залежності та токсичним гепатитом – зростання рівня IL-6, IL-8 та IL-10 на тлі зниження γ -IFN. В основній групі вміст IL-6 та IL-8 був вище норми в 1,36 раза (при нормі (37,4 \pm 4,6) пг/мл та (11,3 \pm 1,4) пг/мл відповідно; $p < 0,05$), IL-10 – в 1,54 раза (при нормі (12,4 \pm 1,7) пг/мл; $p < 0,05$). В групі зіставлення кратність зміни концентрації вивчених цитокінів становила 1,40 раза ($p < 0,05$), 1,44 раза ($p < 0,05$) та 1,48 раза ($p < 0,05$) відповідно. Відмічалось зменшення вмісту γ -IFN в основній групі в 1,48 раза і в групі зістав-

лення – в 1,57 раза (при нормі (18,7 \pm 0,7) пг/мл; $p < 0,05$). Отже, вірогідних розбіжностей між показниками сироваткових цитокінів в обох групах обстежених ($p > 0,05$) (табл. 1).

До початку профілактичного лікування в обстежених хворих відмічали збільшення рівня IL-6 та IL-8 у змішаній слині на тлі недостатності γ -IFN, тоді як протизапальний цитокін IL-10 вірогідно від норми не відрізнявся. В основній групі вміст IL-6 збільшувався стосовно референтної норми в 2,29 раза і в групі зіставлення – в 2,33 раза (при нормі (4,2 \pm 0,9) пг/мл; $p < 0,01$), рівень IL-8 – в 1,48 раза та 1,39 раза відповідно (при нормі (19,5 \pm 2,8) пг/мл; $p < 0,05$). Рівень IL-10 в обох групах обстежених залишався в межах норми. В періоді нестійкої ремісії запально-деструктивного процесу в пародонті у наркоманів із токсичним гепатитом відмічалось помірне зниження γ -IFN у змішаній слині: основна група – в 1,50 раза (при нормі (0,42 \pm 0,11) пг/мл; $p < 0,01$), група зіставлення – в 1,45 раза ($p < 0,05$) (табл. 2).

Отримані результати свідчать про збереження порушень в системі загального та місцевого імунітету при запально-деструктивному процесі в пародонті у наркозалежних із токсичним гепатитом, які характеризувалися збільшенням прозапальних цитокінів (IL-6 та IL-8), що є активаторами запального процесу, на тлі зростання протизапального цитокіну (IL-10), тобто відбувалося зміщення цитокинового балансу в бік Th2-типу, що може бути зумовлено дією ендотоксину, викидом катехоламінів у ході відповідної реакції на стрес, індукований агресією бактеріальної та хімічної природи, що потребує відповідного лікування.

Після завершення лікування у хворих на ГП на тлі опіоїдної залежності з токсичним гепатитом відмічалось покращення показників вивчених цитокінів (IL-6, IL-8, γ -IFN та IL-10). При цьому більш виражена позитивна динаміка цих показників виявлялася у хворих, які додатково приймали комбінацію нуклексу та мексидолу (табл. 1). При повторному дослідженні рівень IL-6 у сироватці крові знижувався до (39,2 \pm 2,8) пг/мл, тобто в 1,30 раза ($p < 0,05$), досягаючи верхньої межі норми. У хворих групи зіставлення, пацієнти якої отримували традиційне лікування, вміст цього прозапального цитокіну зменшувався більш повільно (в 1,22 раза; $p < 0,05$), при цьому залишався невірогідно вище норми ((43,7 \pm 3,0) пг/мл проти норми (37,4 \pm 4,6) пг/мл; $p > 0,05$). Концентрація сироваткового IL-8

Таблиця 1. Динаміка цитокінів у сироватці крові наркозалежних із токсичним гепатитом при профілактичному лікуванні генералізованого пародонтиту ($M \pm m$)

Показник, норма	Основна група (n=32)		Група зіставлення (n=33)		p
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
γ -IFN (пг/мл) 18,7 \pm 0,7	12,6 \pm 1,2	18,1 \pm 1,2*	11,9 \pm 1,4	13,4 \pm 1,3	<0,05
IL-6 (пг/мл) 37,4 \pm 4,6	50,8 \pm 2,7	39,2 \pm 2,8**	52,3 \pm 2,5	43,7 \pm 3,0*	<0,05
IL-8 (пг/мл) 11,3 \pm 1,4	15,4 \pm 1,2	12,2 \pm 1,2*	16,3 \pm 1,5	14,9 \pm 1,4	>0,05
IL-10 (пг/мл) 12,4 \pm 1,7	19,1 \pm 2,0	13,0 \pm 1,4*	18,3 \pm 1,9	15,0 \pm 1,7	>0,05
IL-6/IL-10 3,01 \pm 0,2	2,66 \pm 0,1	3,02 \pm 0,2*	2,87 \pm 0,1	2,91 \pm 0,1	>0,05
γ -IFN/IL-10 1,53 \pm 0,1	0,66 \pm 0,09	1,39 \pm 0,1*	0,65 \pm 0,07	0,89 \pm 0,08*	<0,01

Примітка. Достовірність різниці показників у групі до і після лікування при значеннях: * – <0,05, ** – <0,01, *** – <0,001; p – достовірність різниці між показником в основній групі та в групі зіставлення після лікування.

Таблиця 2. Динаміка цитокінів у змішаній слині наркозалежних із токсичним гепатитом при профілактичному лікуванні генералізованого пародонтиту (M±m)

Показник, норма	Основна група (n=32)		Група зіставлення (n=33)		p
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
γ-IFN (пг/мл) 0,42±0,11	0,28±0,09	0,43±0,10*	0,26±0,10	0,31±0,11	<0,05
IL-6 (пг/мл) 4,2±0,9	9,6±1,4	4,6±0,8**	9,8±1,1	7,0±0,9*	<0,05
IL-8 (пг/мл) 19,5±2,8	28,8±2,2	20,3±1,9*	26,9±2,3	22,7±2,0*	>0,05
IL-10 (пг/мл) 7,5±0,9	11,1±1,0	8,1±0,5	10,3±1,0	9,5±0,9	>0,05
IL-6/IL-10 0,56±0,07	0,86±0,10	0,57±0,08*	0,95±0,11	0,74±0,12*	<0,05
γ-IFN/IL-10 0,056±0,008	0,025±0,003	0,053±0,002**	0,025±0,002	0,033±0,001	<0,05

Примітка. Достовірність різниці показників в групі до і після лікування при значеннях: * – <0,05, ** – <0,01, *** – <0,001; p – достовірність різниці між показником в основній групі та в групі зіставлення після лікування.

в групі хворих, які отримували комбінацію нуклексу та мексидолу (основна група), зменшувалася в 1,26 раза, що також досягало верхньої межі норми. Вміст IL-8 у сироватці крові хворих групи зіставлення в цей період обстеження знизився в середньому в 1,09 раза ($p>0,1$) відносно початкового значення, але залишався вище референтної норми в 1,32 раза ($p<0,05$).

Рівень сироваткового γ-IFN в ході лікування збільшувався в обох групах обстежених, однак у хворих, які застосовували комбінацію нуклексу та мексидолу, його вміст нормалізувався. Концентрація даного прозапального цитокіну в групі зіставлення після завершення загальноприйнятої терапії збільшувалася в 1,13 раза та досягала показника (13,4±1,3) пг/мл, який залишався менше референтної норми в 1,40 рази ($p<0,05$) (табл. 1). Необхідно зазначити, що зміна рівня досліджених цитокінів відображає стан імунної системи і вираженість запальної реакції в результаті проведеної терапії ГП у наркозалежних хворих із токсичним гепатитом.

Вміст протизапального цитокіну IL-10 у сироватці крові при повторному дослідженні (після завершення лікування) в основній групі під впливом лікування з використанням нуклексу та мексидолу зменшувався у середньому в 1,47 раза ($p<0,05$) і досягав (13,0±1,4) пг/мл – верхньої межі норми. У хворих з токсичним гепатитом на тлі опіоїдної залежності на момент завершення загальноприйнятого лікування ГП кратність зменшення IL-10 стосовно початкового рівня становила 1,22 раза ($p<0,05$), однак залишалася вище норми в 1,20 рази ($p>0,1$) (табл. 1). Стабільно високий рівень IL-10 асоційований з гіперчутливістю негайного типу (за рахунок стимуляції продукції імуноглобулінів E) і, окрім цього, стимулює збудливість підкіркових структур, що може провокувати пароксизмальну активність головного мозку [11].

Таким чином, загальноприйняте лікування ГП у хворих на тлі опіоїдної залежності з токсичним гепатитом покращує показники цитокінового профілю у сироватці крові, але максимальний імунорегуляторний ефект було досягнуто при застосуванні комбінації нуклексу та мексидолу. Введення нуклексу зумовлює підвищення рівня цитокінів, що виробляються переважно клітинами Th1-типу (γ-IFN), тобто сприяє розвитку клітинної імунної відповіді.

Застосування нуклексу для зрошування ротової порожнини при лікуванні запально-деструктивного процесу в пародонті хворих з опіоїдною наркозалежністю та токсичним гепатитом у комбінації з пероральним прийомом мексидолу довело свою ефективність, оскільки відбувалося покращення показників цитокінів у змішаній слині. В основній групі вміст вивчених цитокінів (IL-6, IL-8, γ-IFN та IL-10) нормалізувався (табл. 2). В групі зіставлення рівень IL-6 зменшувався в 1,40 рази ($p<0,05$), залишаючись вище норми в 1,67 рази ($P<0,01$). Відмічалось помірне зменшення вмісту IL-8 у змішаній слині в ході загальноприйнятої терапії; його показник при повторному дослідженні складав у середньому (22,7±2,0) пг/мл проти початкового (26,9±2,3) пг/мл, тобто в 1,19 рази ($p>0,05$) нижче, хоча зберігався невірогідно вище норми (в 1,16 рази; $p>0,05$). Необхідно відзначити тенденцію до позитивної динаміки γ-IFN у змішаній слині після професійної гігієни ротової порожнини ((0,31±0,11) пг/мл; при початковому рівні (0,26±0,10) пг/мл; $p>0,1$), тоді, як вміст цитокіну залишався менше норми в 1,35 рази ($p>0,05$). Нормалізація прозапальних цитокінів сприяла активації процесів регенерації слизової оболонки ротової порожнини при механічних ушкодженнях тканин пародонта, а IL-6 відновлював антитілогенез та зменшував алергічні прояви.

Під впливом лікування з включенням комбінації нуклексу та мексидолу (основна група) концентрація IL-10 у змішаній слині зменшувалася і досягала верхньої межі норми ((8,0±1,4) пг/мл; при нормі (7,5±1,9) пг/мл; $p>0,05$). В групі зіставлення показник IL-10 після проведеного загальноприйнятого лікування не досягав рівня референтної норми (залишався збільшеним в 1,08 рази; $p>0,05$). Поряд з пригніченням синтезу цитокінів, що стимулюють запалення, IL-10 розвиває гуморальну частину імунітету та посилює синтез IgE, що сприяє розвитку алергічної реактивності організму.

Отже, застосування антимікробних препаратів, зокрема хлоргексидину, у вигляді полоскань надає короточасний лікувальний ефект у зв'язку з вимиванням слиною, тоді як зрошування слизової оболонки нуклексом доводить імунотулювальний ефект, що проявлялося зменшенням рівня цитокінів, які активують запалення у ротовій порожнині.

Основні причини формування імунodefіцитних станів у хворих, особливо з наркозалежністю, пов'язані з розвитком синдрому системної запальної реакції, що проявляється порушенням імунорегуляторних процесів на рівні диференціювання хелперів Th1 і Th2 типів, тому співвідношення γ -IFN/IL-10 відображає баланс Th1/Th2 і має велике прогностичне значення. При аналізі коефіцієнтів, які відображають співвідношення прозапальних та проти-запальних цитокінів у сироватці крові встановлено, що до початку профілактичного лікування індекси γ -IFN/IL-10 та IL-6/IL-10 знижувалися ($p < 0,05$). Значення γ -IFN/IL-10 було менше в обох групах обстежених в 2,35 рази (при нормі $1,53 \pm 0,10$; $p < 0,01$). Менш виражено відмічалось зменшення показника IL-6/IL-10: в основній групі – в 1,13 рази та групі зіставлення – в 1,05 рази (при нормі $3,01 \pm 0,2$; $p > 0,05$) (табл. 1). Отримані результати показують, що співвідношення γ -IFN/IL-10 має важливе значення, оскільки є маркером вираженості синдрому системного запалення у хворих на ГП з опіоїдною залежністю та токсичним гепатитом, що необхідно враховувати в комплексному лікуванні.

Після завершення курсу лікування ГП у наркозалежних хворих із токсичним гепатитом із включенням комбінації нуклексу та мексидолу (основна група) відмічалось зростання вивченого співвідношення про- та протизапальних цитокінів у крові. Враховуючи нормалізацію рівня цитокінів у сироватці крові, індекс IL-6/IL-10 досягав норми; значення γ -IFN/IL-10 збільшувалося (в 2,11 рази; $p < 0,01$), але залишалось невірогідно менше норми ($p > 0,1$) (табл. 1). В групі зіставлення ми не виявили динаміки коефіцієнта IL-6/IL-10, який до початку лікування складав у середньому $2,87 \pm 0,1$, а при повторному дослідженні – $2,91 \pm 0,2$, тобто залишався на початковому рівні. Значення γ -IFN/IL-10 помірно збільшувалося (в 1,37 рази; $p < 0,05$), але зберігалось в 1,72 рази менше норми ($p < 0,01$). Опосередкована продукція γ -IFN відновлює функціональну активність клітин моноцитарно/макрофагального ряду і цитотоксичність Т-лімфоцитів і НК-клітин [18].

Для дослідження секреторного імунітету під впливом токсичних (наркотичних) речовин, а також впливом ендогенних факторів при різних захворюваннях (токсичний гепатит), найбільш інформативним є вивчення співвідношень показників. Співвідношення про- до протизапальних цитокінів у змішаній слині показало різноспрямовані зміни коефіцієнтів у хворих з опіоїдною залежністю та токсичним гепатитом із нестійкою ремісією запально-деструктивного процесу в пародонті. Значення IL-6/IL-10 в основній групі до початку терапії зростало в 1,54 рази, а в групі зіставлення – в 1,70 рази (при нормі $0,56 \pm 0,07$; $p < 0,05$). Показник γ -IFN/IL-10 суттєво зменшувався в обох групах обстежених в 2,24 рази (при нормі $0,056 \pm 0,008$; $p < 0,01$) (табл. 2). Високий рівень IL-10 інгібує синтез про-

запальних цитокінів та реактивних форм кисню макрофагами та моноцитами, що активує агресивну мікрофлору ротової порожнини та сприяє прогресуванню запально-деструктивного процесу у пародонті.

Аналіз динаміки індексів γ -IFN/IL-10 та IL-6/IL-10 після завершення лікування виявив покращення співвідношення про- до протизапальних цитокінів. При застосуванні комбінації нуклексу та мексидолу в комплексній терапії ГП у хворих з опіоїдною залежністю та токсичним гепатитом відбувалася нормалізація обох індексів. В групі зіставлення, хворі якої лікувалися загальноприйнятими засобами, індекс IL-6/IL-10 зменшувався в 1,28 рази ($p < 0,05$), однак залишався вищим за норму в 1,32 рази ($p < 0,05$). Значення γ -IFN/IL-10 збільшувалося в 1,32 рази ($p < 0,05$), але зберігався вірогідно нижче норми (в 1,70 рази; $p < 0,01$) (табл. 2).

Використання нуклексу для зрошування ротової порожнини в комбінації з пероральним прийомом мексидолу відновлювало баланс про- та протизапальних цитокінів у змішаній слині, що доводить значне зниження рівня IL-6, 8 та 10 і збільшення γ -IFN. У цілому встановлено відновлення не лише локального, а й системного імунітету, що проявлялося нормалізацією цитокінового профілю у крові та змішаній слині.

ВИСНОВКИ 1. Дослідження вмісту цитокінів у змішаній слині, як проявів активності місцевого імунітету, та у сироватці периферичної крові, як проявів порушення імунного гомеостазу, в наркозалежних хворих із токсичним гепатитом показали дисбаланс – зростання IL-6, IL-8 та IL-10 на тлі недостатності γ -IFN, тому доцільно визначати рівень цитокінів неінвазивним методом.

2. У період нестійкої ремісії генералізованого пародонтиту спостерігається зростання вмісту прозапальних (IL-6 та IL-8) і протизапального (IL-10) на тлі недостатності γ -IFN медіаторів запалення. Дисбаланс прозапальних та протизапальних цитокінів розглядається (індекси співвідношення γ -IFN/IL-10 та IL-6/IL-10) як відображення запального й аутоімунного процесу, що може підсилювати дисфункції центральних нервових структур у наркозалежних хворих із токсичним гепатитом.

3. При терапії генералізованого пародонтиту із включенням комбінації нуклексу та мексидолу продукція цитокінів відновлювалася, долаючи імунологічну толерантність у наркозалежних хворих із токсичним гепатитом. Використання зазначеної комбінації патогенетично обґрунтоване, оскільки зменшує деструктивно-запальний процес у пародонті та вираженість імунodefіцитного стану.

Перспективи подальших досліджень У подальших дослідженнях планується вивчення тривалості клініко-лабораторної ремісії генералізованого пародонтиту у наркозалежних хворих із токсичним гепатитом.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Уровень цитокинов в секрете ротовой полости у детей с бронхиальной астмой / М. А. Абаджиди, Е. Ф. Лукушкина, И. В. Маянская [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 3. – С. 9–14
2. Воронина Т. А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов / Т. А. Воронина // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 12. – С. 86–90.
3. Дмитриева Л. А. Современные представления о роли микрофлоры в патогенезе заболеваний пародонта / Л. А. Дмитриева, А. Г. Крайнова // Пародонтология. – 2004. – № 1(30). – С. 8–15.
4. Затолокин В. Д. Оценка эффективности применения мексидола и актовегина в комплексном лечении острого токсического гепатита / В. Д. Затолокин, Н. В. Лунева, С. М. Яцун //

Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2010. – Т. 3, № 3. – С. 273–274.

5. Микрофлора полости рта: норма и патология / Е. Г. Зеленова, М. И. Заславская, Е. В. Салина, С. П. Рассанов. – Нижний Новгород : Издательство НГМА, 2004. – 156 с.

6. Козлов В. А. Некоторые аспекты проблемы цитокинов В. А. Козлов // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 5–8.

7. Лапач С. Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2002. – 160 с.

8. Лях Ю. И. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat / Ю. И. Лях, В. Г. Гурьянов, В. Н. Хоменко. – Донецк, 2006. – 214 с.

9. Мексидол: інструкція для медичного застосування препарату / Затверджено МОЗ України від 2014-08-22 р. № 594.

10. Нуклекс: інструкція для медичного застосування препарату / Затверджено МОЗ України від 2015-07-15 р. № 432.

11. Содержание интерлейкина-6 и интерлейкина-10 при различных типах организации биоэлектрической активности головного мозга у подростков 15–17 лет / Л. В. Поскотинова, О. Е. Шевченко, Д. Б. Демин, Е. В. Кривоногова // Экология человека. Вопросы экологической иммунологии. – 2010. – № 5. – С. 46–50.

12. Русинова Т. В. Механизм влияния препаратов нуклеиновых кислот на продукцию провоспалительных цитокинов *in vitro* в норме и при инфекционном процессе / Т. В. Русинова // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 3. – С. 20.

13. Спасенников Б. А. Мексидол: 30-летний опыт экспериментального и клинического изучения / Б. А. Спасенников, М. Г. Спасенникова // NovalInfo.Ru. – 2016. – Т. 2, № 52. – С. 258–270.

14. Труфанов С. Ю. Выраженность синдрома эндогенной “метаболической” интоксикации у больных с хроническим пародонтитом, сплеченій з хронічною патологією гепатобіліарної системи, та його корекція з використанням нуклеїнату / С. Ю. Труфанов // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – 2013. – Вип. 3. – С. 165–171.

15. Интерлейкин-6, показатели оксидативного стресса и характеристика когнитивных процессов при гипоксии / Л. Н. Цветикова, Ю. Н. Черных, Н. В. Лобеева, С. Р. Хатипов // Успехи современного естествознания. – 2015. – № 9. – Ч. 2. – С. 253–255.

16. Cytokine profiles in parotid saliva from HIV-1-infected individuals: changes associated with opportunistic infections in the oral cavity / K. P. Black, K. W. Merrill, S. Jackson, J. Kats // Oral Microbiol. Immunol. – 2000. – Vol. 15. – No 2. – P. 74–81.

17. Botros M. The de ritis ratio: The test of time / Mona Botros, Kenneth A. Sikaris // Clin. Biochem. Rev. – 2013. – No. 34 (3). – P. 117–130.

18. Brandstadter J. D. Natural Killer Cell Responses to Viral Infection / J. D. Brandstadter, Y. Yang // J. Innate Immun. – 2011. – Vol. 3 (3). – P. 274–279.

19. Brook I. Microbiology and management of periodontal infections / I. Brook // Gen. Dent. – 2003. – Vol. 51, No. 5. – P. 424–428.

20. Marsh P. Oral Microbiology. Fifth edition / Philip Marsh, Michael V. Martin. – Elsevier, 2009. – 222 p.

21. Steele C. Cytokine and chemokine production by human oral and vaginal epithelial cells in response to *Candida albicans* / C. Steele, P. L. Fidel // Infect. Immun. – 2002. – Vol. 70. – No. 2. – P. 577–583.

Отримано 02.04.18

©O. V. Patalakha, I. V. Loskutova
Luhansk State Medical University

EFFICIENCY OF TREATMENT OF GENERALIZED PARODONTITIS IN DRUG-DEPENDENT PATIENTS WITH TOXIC HEPATITIS

Summary. Generalized parodontitis (GP) occurs and proceeds against a background of violations of the indices of local immunity of the oral cavity of patients. Modern ideas about the causes of inflammatory parodontal diseases are based on the violation of local and general immune mechanisms, sensitization of the organism to antigens produced by pathogenic microorganisms, the presence of somatic pathology. The use of narcotic drugs causes disturbances in the functioning of the immune system. For the complex treatment of inflammatory parodontal diseases, the use of a drug with immunomodulating activity - nuklex and agents, which reduces the amount of oxidized stress products and has a hepatoprotective effect – mexidol is suggested.

The aim of the study – to learn the dynamics of general and local immunity indices (for the concentration of cytokines) in patients with generalized parodontitis with toxic hepatitis in opioid dependence during complex treatment.

Materials and Methods. 65 patients with GP were examined in the stage of unstable remission: 19 women (29.2 %) aged 20 to 45 years and 46 men (70.8 %) aged 19 to 47 years. All patients are on dispensary supervision with an expert in narcology about opioid addiction. At the stomatologic examination, GP of the second degree, toxic hepatitis is established. To determine the cytokine profile, samples of blood serum and mixed saliva were used in drug addicts, patients with Hepatitis B with toxic hepatitis, and healthy donors (reference norm).

Results and Discussion. Development of GP, especially in persons with toxic lesions (drug addiction), is accompanied by significant changes in the state of immune mechanisms of oral protection, which are manifested in local changes in the composition of gum cells, as well as the content of immunoglobulins and cytokines in the saliva. As a result of the conducted studies, before the beginning of preventive treatment, an increase in the level of IL-6, IL-8 and IL-10 was observed against the background of a decrease in γ -IFN. After finishing the treatment in patients with GP with opioid dependence with toxic hepatitis, there was an improvement in the indices of the studied cytokines (IL-6, IL-8, γ -IFN and IL-10). At the same time, a more pronounced positive dynamics of these indices was manifested in patients, an additional combination of nucleax and mexidol was taken.

Conclusions. To study the activity of local immunity in drug-dependent patients with toxic hepatitis, it is expedient to determine the level of cytokines by a non-invasive method. Imbalance of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines is considered as a reflection of the inflammatory and autoimmune process. In the treatment of generalized parodontitis with the inclusion of a combination of nucleic acid and mexidol, the production of cytokines is restored. The use of this combination reduces the destructive-inflammatory process in the parodontium and the severity of immunodeficiency.

Key words: generalized parodontitis; drug addiction; toxic hepatitis; local immunity; cytokines; nuklex; mexidol.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА У НАРКОЗАВИСИМЫХ, БОЛЬНЫХ ТОКСИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ

Резюме. Генерализованный пародонтит (ГП) возникает и протекает на фоне нарушений показателей местного иммунитета полости рта пациентов. Современные представления о причинах возникновения воспалительных заболеваний пародонта базируются на нарушении местных и общих иммунных механизмов, сенсбилизации организма к антигенам, продуцируемым патогенными микроорганизмами, наличием соматической патологии. Употребление наркотических средств вызывает нарушения в работе иммунной системы. Для комплексного лечения воспалительных заболеваний пародонта предложено использование препарата с иммуномодулирующей активностью – "Нуклеус" и средства, уменьшающего количество продуктов окисляемого стресса и оказывающего гепатопротекторное действие – "Мексидол".

Цель исследования – изучение динамики показателей общего и местного иммунитета (по концентрации цитокинов) у пациентов с генерализованным пародонтитом с токсичным гепатитом при опиоидной зависимости в ходе комплексного лечения.

Материалы и методы. Было обследовано 65 больных ГП в стадии нестойкой ремиссии: 19 женщин (29,2 %) в возрасте от 20 до 45 лет и 46 мужчин (70,8 %) в возрасте от 19 до 47 лет. Все пациенты находятся на диспансерном наблюдении у нарколога по поводу опиоидной наркомании. При стоматологическом обследовании установлено ГП второй степени, токсический гепатит. Для определения цитокинового профиля использовали образцы сыворотки крови и смешанной слюны у наркоманов, больных ГП с токсическим гепатитом, и здоровых доноров (референтной нормы).

Результаты исследований и их обсуждение. Развитие ГП, особенно у лиц с токсическими поражениями (наркомания), сопровождается существенными изменениями состояния иммунных механизмов защиты ротовой полости, которые проявляются в местных изменениях состава клеток крови десны, а также содержания в слюне иммуноглобулинов и цитокинов. В результате проведенных исследований до начала профилактического лечения установлено повышение уровня IL-6, IL-8 и IL-10 на фоне снижения γ -IFN. После завершения лечения у больных ГП на фоне опиоидной зависимости с токсическим гепатитом отмечалось улучшение показателей изученных цитокинов (IL-6, IL-8, γ -IFN и IL-10). При этом более выраженная положительная динамика этих показателей проявлялась у больных, которые дополнительно принимали комбинацию нуклеуса и мексидола.

Выводы Для исследования активности местного иммунитета у наркозависимых больных с токсическим гепатитом целесообразно определять уровень цитокинов неинвазивным методом. Дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов рассматривается как отражение воспалительного и аутоиммунного процесса. При терапии генерализованного пародонтита с включением комбинации нуклеуса и мексидола восстанавливается продукция цитокинов. Использование указанной комбинации уменьшает деструктивно-воспалительный процесс в пародонте и выраженность иммунодефицита.

Ключевые слова: генерализованный пародонтит; наркомания; токсический гепатит; местный иммунитет; цитокины; нуклеус; мексидол.