

РЕЗЮМЕ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО КАТАРАЛЬНОГО ГИНГИВИТА У ПОДРОСТКОВ

Гриньох В.А.

Львовский национальный медицинский университет им. Даниила Галицкого

Было обследовано 30 подростков с интактным пародонтом и 95 с хроническим катаральным гингивитом (ХКГ), среди которых 47 - с легкой и 48 - со средней степенью тяжести в возрасте 14-16 лет. При комплексном лечении ХКГ использовали лазерную терапию. Эффективность лечения оценивали по составу микрофлоры и состоянием местного иммунитета полости рта подростков. В результате проведенного исследования установлено, что применение ЛТ при комплексном лечении подростков с ХКГ способствует снижению уровня общей колонизации поверхности десен и количества грамотрицательной флоры, восстановлению микробиоценоза десен по соотношению кокков и палочковидных бактерий. Установлено иммуностимулирующее влияние ЛТ на показатели местного иммунитета полости рта, а именно на уровень лизоцима и sIgA у подростков.

Ключевые слова: подростки, хронический катаральный гингивит, лазерная терапия, микрофлора, лизоцим, sIgA.

SUMMARY

THE EFFICACY OF USING LASER THERAPY IN THE TREATMENT OF CHRONIC CATARRHAL GINGIVITIS IN TEENAGERS

Hrynokh V.O.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

30 teenagers aged 14-16 with intact periodontal disease and 95 patients with chronic catarrhal gingivitis (CCG) (among them 47 – with mild form and 48 – with moderate severity) have been examined. Laser therapy was used in complex treatment of chronic catarrhal gingivitis (CCG). The efficacy of treatment has been estimated by microflora composition and the state of local immunity in teenagers' oral cavity.

By the results of conducted research it has been determined that using of laser therapy in complex treatment of chronic catarrhal gingivitis in teenagers promotes decreasing the level of general colonization of gums surface and the amount of gram-negative flora, restoration of gums' microbiocenosis by the correlation of cocci and rod-shaped bacteria. Immunostimulating influence of laser therapy on the indices of local immunity in the oral cavity, namely on the level of lysozyme and sIgA in teenagers has been established.

Keywords: teenagers, chronic catarrhal gingivitis, laser therapy, microflora, lysozyme, sIgA.

УДК 616.523-036.12-097:577.115

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА ПРИ РАЗНЫХ ПОДХОДАХ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

РУДЕНКО М.Ю.², КУРЧЕНКО А.И.¹, ДРИЯНСКАЯ В.В.³

Кафедра иммунологии и аллергологии с курсом медицинской генетики НМУ им. А.А.Богомольца (Киев, Украина)¹; клиника ЕвроДон (Ростов-на-Дону, РФ)²; ГНУ «НПЦПКМ» ГУД, Киев, Украина³

Вирусы герпетической группы (HSV1-2, CMV, EBV) обуславливают тяжелую патологию человека, тяжело поддающую лечению при развитии хронического течения [1-5]. За последние годы герпес-вирусную инфекцию воспринимают не только как дерматологическую проблему, потому что заражение вирусом простого герпеса (ВПГ) ведет к пожизненной персистенции вируса с возможностью реактивации вируса и перекрестного заражения другим серотипом. Для ВПГ характерен нейротропизм, по чувствительным нервам он проникает в нервные ганглии, где инфекция приобретает латентное течение и периодически реактивируется, транспортируется по аксону на периферию в слизистые и кожу [11].

Появлению клинических признаков рецидива способствуют такие факторы как УФО, ло-

кальная травматизация, стресс, что приводит к локальной гиперпродукции простагландинов или же системного повышения уровня гормонов [10]. Исследованиями последних лет показаны изменения иммунной системы при хронической вирусной инфекции [8, 9, 11-14], однако большой интерес вызывают особенности ее цитокинового звена.

Цель работы - исследовать особенности цитокинового звена иммунитета и влияние на него различных схем лечения у пациентов с персистирующей часто рецидивирующей герпесвирусной инфекцией (ПЧРГВИ) для оценки комплексного подхода к терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 800 больных в возрасте от 25 до 47 лет (34,8±1,2), страдающих

персистируючими, часто рецидивуючими (8,9±2,5 раз в год) герпесвірусними інфекціями. Исследования проводились на базе клиники ЕвроДон (Ростов-на-Дону, РФ) и кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом медицинской генетики НМУ им. А.А.Богомольца (Киев, Украина).

Больные были разделены на 2 группы, в состав первой (контрольной) (1 гр.) входило 400 пациентов, которым проводилась противовирусная терапия препаратом валацикловир 500 мг перорально двукратно в течение 5 дней с одновременным применением плацебо (физиологического раствора) интраназально 2 раза в день по 3 капли в каждую ноздрю в течение 10 дней. В состав второй группы (2 гр.) входило 400 больных, которым проводилась комплексная терапия, включавшая в дополнение к стандартной схеме интерферон 2 альфа рекомбинантный 3 миллиона МЕ интраназально в разведениях на 5 и 10 мл физиологического раствора 2 раза в день в каждый носовой ход по 3 капли - 10 дней, затем по 2 капли - 10 дней, затем по одной капле - 10 дней с общей продолжительностью курса интерферонотерапии 6 недель.

Определение фенотипа лимфоцитов проводили с помощью непрямой иммунофлуоресценции с использованием МАт (АО «Сорбент», Москва). Результаты учитывали на проточном

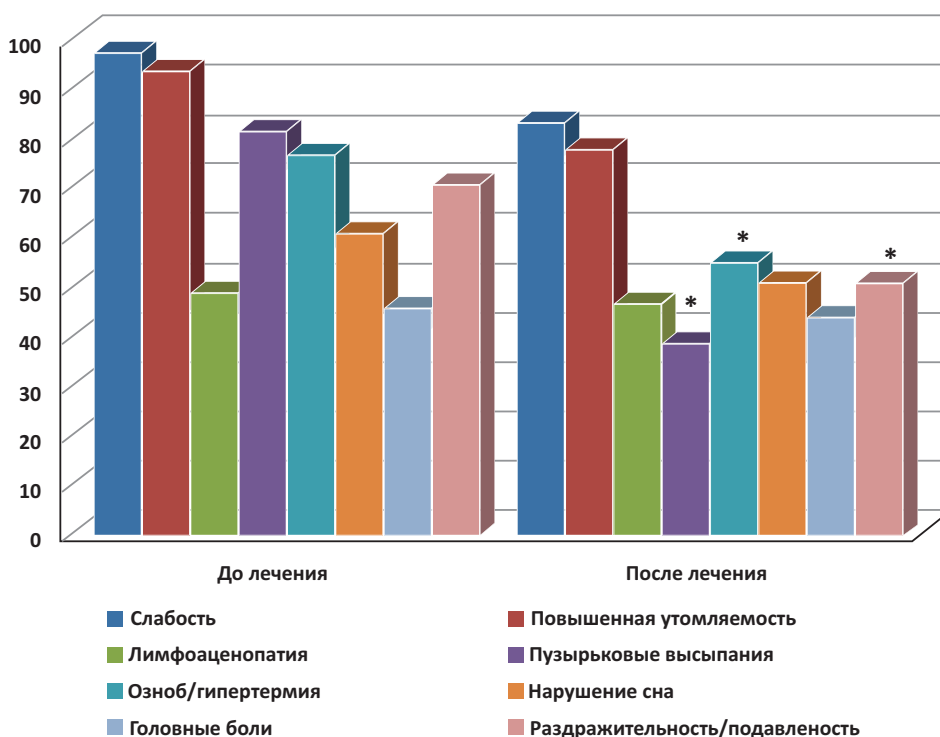
цитофлюориметре EPICS-XT фирмы COULTER (США) методом мультипараметрической двухцветной цитофлюориметрии. Интенсивность кислородозависимого метаболизма в нейтрофилах оценивали в НСТ-тесте по Пинегину Б.В. с соавт. (1989).

В сыворотке крови пациентов исследовали уровни IL-1 β, -4, -6, α-IFN, β-IFN, γ-IFN с помощью ИФА («SunRise TouchScreen») с использованием тест-систем «Вектор Бест», «Цитокин» (РФ), DRG (Германия). Нормальные значения показателей определяли при обследовании 25 здоровых доноров.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью одно- и многофакторного дисперсионного анализа (программы «Microsoft Excel», «SPSS» и «Statistica») с учетом проверки показателей на нормальное распределение. Оценивали средние значения показателей (M), их ошибки (m), среднее отклонение (sd), критерии Стьюдента и Вилкоксона, статистическую достоверность показателей (p). Отличия частот в группах оценивали с помощью критерия Хи-квадрат (χ²) Пирсона с поправкой Йетса [6].

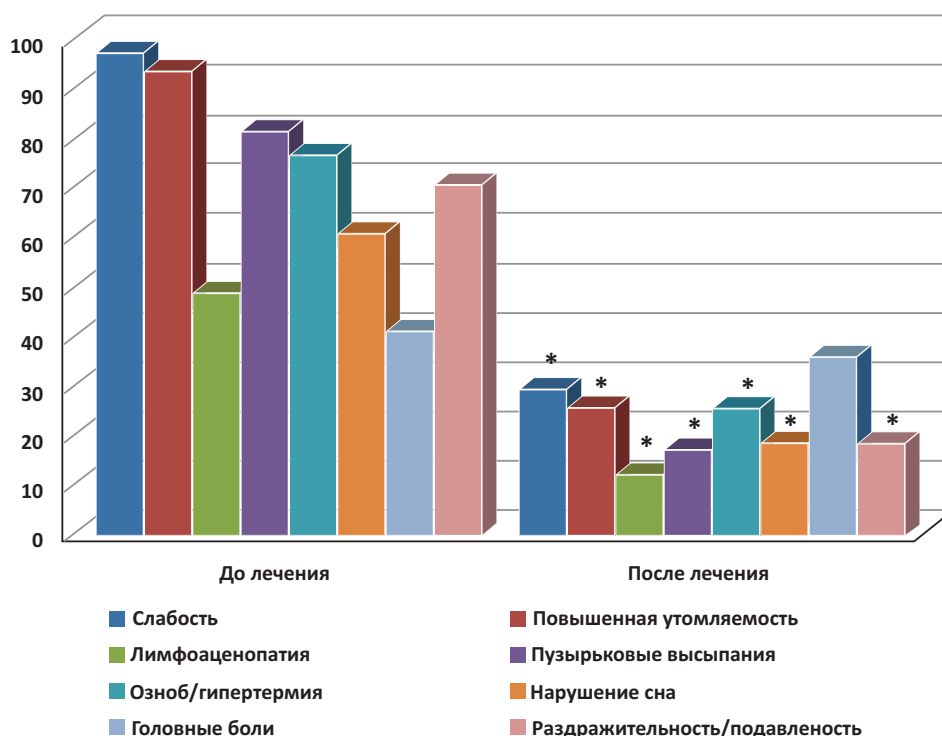
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Статистическая оценка данных общего состояния пациентов с ПЧРГВИ, представленная на рис. 1, 2, показала более выраженные клинические эффекты во 2 группе.



*-достоверные различия (p<0,05)

Рис. 1. Динамика показателей общего состояния больных ПЧРГВИ до и после лечения в 1 группе.

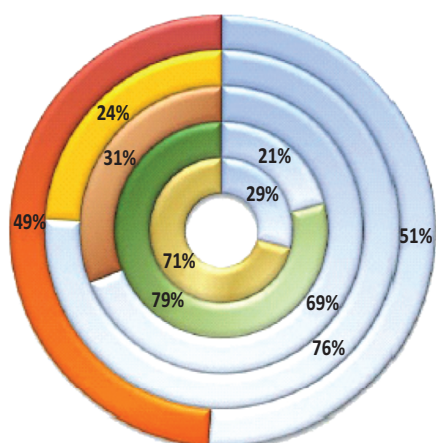


*-достоверные различия (p<0,05)

Рис. 2. Динамика показателей общего состояния больных ПЧРГВИ до и после лечения во 2 группе.

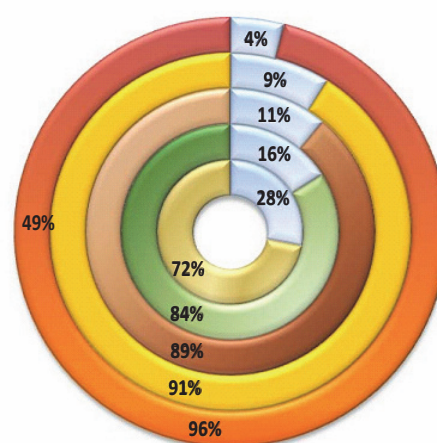
Клиническую эффективность лечения в первой группе можно характеризовать снижением степени тяжести и продолжительности острого эпизода герпесвирусных инфекций, что отражает эффект противовирусных препара-

тов, примененных совместно с плацебо, значимых изменений в количестве и тяжести последующих рецидивов не отмечено (рис. 3), тогда как во 2 гр. зарегистрированы более выраженные позитивные эффекты (рис. 4).



- Без изменений
- уменьшение степени тяжести клинического течения эпизода
- уменьшение продолжительности эпизода
- удлинение периода ремиссии
- уменьшение тяжести последующих рецидивов
- улучшение общего состояния пациента

Рис. 3. Эффективность лечения больных ПЧРГВИ в 1 группе.

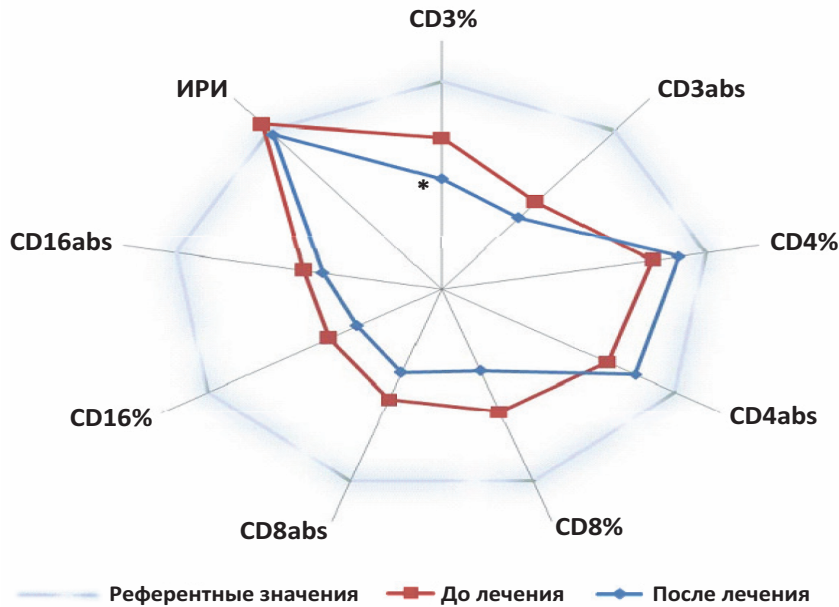


- Без изменений
- уменьшение степени тяжести клинического течения эпизода
- уменьшение продолжительности эпизода
- удлинение периода ремиссии
- уменьшение тяжести последующих рецидивов
- улучшение общего состояния пациента

Рис. 4. Эффективность лечения больных ПЧРГВИ во 2 группе

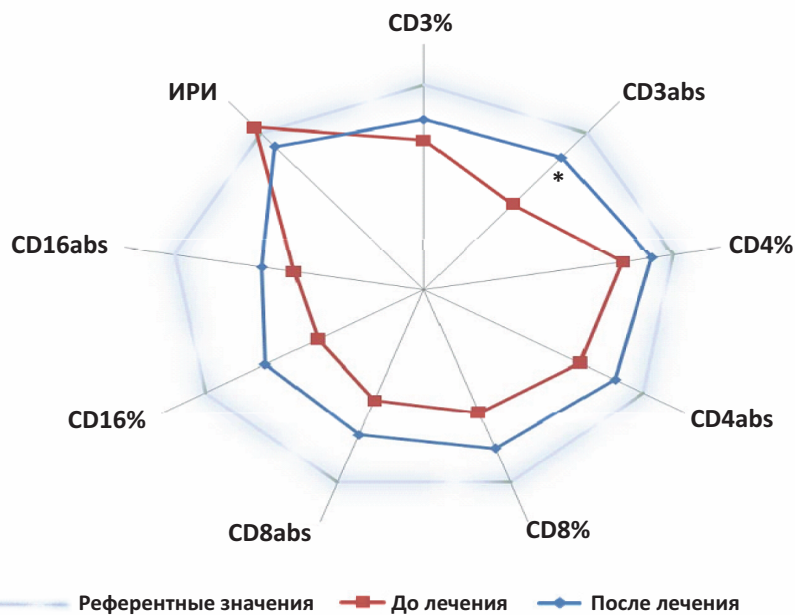
Перед характеристикою цитокинового звена провели аналіз особливостей системного імунітету в групах пацієнтів. При порівняльній оцінці параметрів клітинного звена імунної системи відмічено достовірне зниження кількості CD3-лімфоцитів по відношенню

до нормальних показателів ($p < 0,05$), що підтверджує усугублення стану противовirusної активності імунної системи пацієнтів з течією часу, відмічалась тенденція до збільшення кількості CD4+ і зниженню CD16+ кліток ($p < 0,1$) в обох групах (рис. 5, 6).



Примечание: * – достоверные различия ($p < 0,05$) по сравнению до и после лечения.

Рис. 5. Динамика показателей клеточного звена иммунной системы больных ПЧРГВИ до и после проведения лечения в 1 группе.

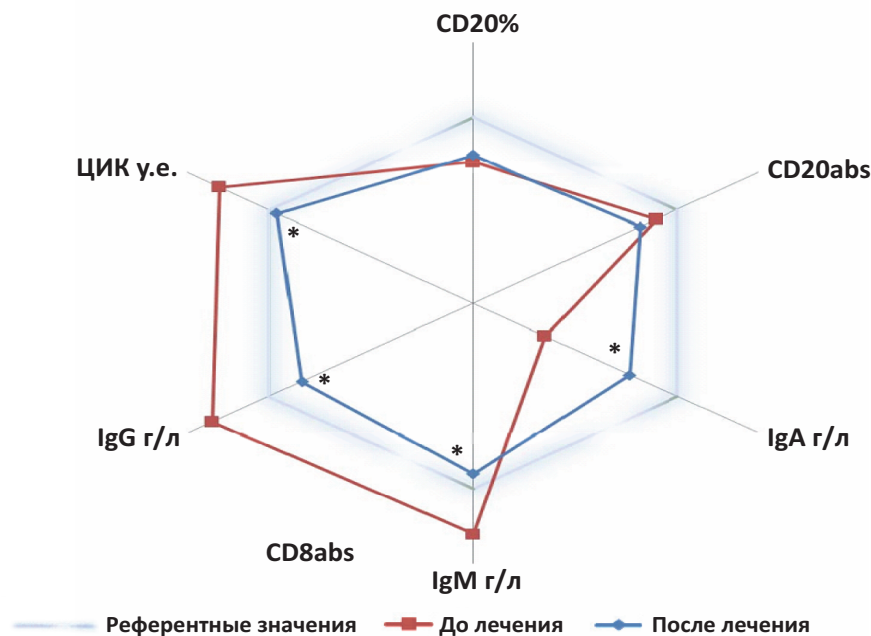


Примечание: * – достоверные различия ($p < 0,05$) по сравнению до и после лечения.

Рис. 6. Динамика показателей клеточного звена иммунной системы больных ПЧРГВИ до и после проведения лечения во 2 группе.

Все различия в показателях гуморально-го звена до и после лечения в 1 группе не были статистически достоверны ($p > 0,05$), что свидетельствует о сохранении нарушений, выявленных до лечения; во 2 гр. показано досто-

верное повышение содержания IgA и снижение IgM и IgG в сравнении с показателями до лечения, а также отмечалось достоверное снижение уровня ЦИК (рис. 7).



Примечание: * – достоверные различия ($p < 0,05$) по сравнению до и после лечения.

Рис. 7. Динамика показателей гуморального звена иммунной системы больных ПЧРГВИ до и после проведения лечения в 1 группе.

Как в 1, так и 2 группах не было отмечено значимых изменений параметров фагоцитарной активности в НСТ тесте до и после лечения (табл. 1).

Таблица 1

Показатели НСТ-теста у больных ПЧРГВИ до и после лечения

Параметр	До лечения	После 1 гр	После 2 гр	P
1	2	3	4	5
НСТ спонт. у.е.	111,7±39,4	113,1±40,9	103,1±32,1	P3,4-2>0,05
НСТ стим. у.е.	160,0±47,1	161,9±48,4	156,5±46,4	P3,4-2>0,05
Козф. стимуляции	1,51±0,42	1,51±0,59	1,52±0,17	P3,4-2>0,05

Анализ показателей цитокинового профиля, определяющего регуляторные механизмы межклеточных взаимоотношений, показал достоверное снижение у больных уровней IL-6, α -, β - и γ -IFN (табл. 2). Статистическая оценка содержания IL-1 β как фактора активации лимфоцитов и макрофагов в 1 гр. не показала значимых различий средних показателей до и после лечения (табл. 2). Выявлено достоверное увеличение содержания IL-4 как фактора стимуляции В-клеток и тенденция к снижению IL-6, который определяет рост и дифференцировку

В клеток и Т клеточную пролиферацию (табл. 2). Изменения в интерфероновом профиле не были статистически достоверны (табл. 2), однако индивидуальный анализ показал позитивную тенденцию к увеличению содержания интерферонов- α , - β , - γ у ряда больных, чем можно объяснить позитивную динамику клинического состояния в этой группе (рис. 1, 3). Полученные улучшения являются неполными и нестабильными, что свидетельствовало о целесообразности дополнительного применения препаратов, влияющих на иммунную систему.

Таблиця 2

Средний уровень цитокинов (M±m) у больных персистирующей часто рецидивирующей герпесвирусной инфекцией до и после лечения

Параметр	Норма	До лечения	После 1 гр.	После 2 гр.
IL-1 β	48,1±5,4	47,2±1,5	49,8±1,0	42,1±2,0*
IL-4	17,6±1,4	16,3±0,4	20,4±0,7*	14,6±0,3
IL-6	57,2±2,8	34,4±0,9^	29,6±0,8^	53,0±1,0*
α-IFN	25,2±1,3	13,7±0,3^	15,5±1,1^	29,2±0,5*
β-IFN	17,0±0,6	8,8±0,1^	9,3±0,1^	16,5±0,2*
γ-IFN	40,3±2,4	34,0±0,7^	37,4±0,6	39,6±0,7*

^ - достоверные различия при сравнении с нормой (p<0,05);

* - достоверные различия при сравнении до и после лечения (p<0,05)

Анализ цитокинов во 2 гр. показал более значимые изменения, что обосновывает выраженный клинический эффект интерферонотерапии. Так, отмечено достоверное снижение содержания провоспалительного IL-1β и увеличение IL-6, влияющего на пролиферацию Т- и дифференцировку В-клеток (табл. 2). Выявлена тенденция снижения уровня IL-4, отвечающего за переключение плазматических клеток на синтез, IgG, и хотя эти изменения не были статистически достоверны (табл. 2), однако ранее выявлено снижение содержания общего IgG в этой группе, что можно считать позитивным эффектом рекомбинантного ИФ. При оценке интерфероновой профили показано, что интраназальное введение препарата с дозировкой по патентованной ступенчатой схеме снижает количество вводимого препарата стимулирует эндогенное образование интерферонов, что подтверждается достоверным повышением содержанием α- и β-IFN (табл. 2), которые повышают противовирусную резистентность как путем прямого действия на пораженные вирусом клетки, так и защищая неинфицированные клетки от заражения. Достоверно возросло содержание γ-INF (табл. 2), влияющего на рост и дифференциацию Т- и В-лимфоцитов, НК клеток, макрофагов, а также усиливающего эффекты интерферонов α и β.

Таким образом, при персистирующих герпесвирусных инфекциях выявлен ряд изменений иммунного статуса, в том числе Т-клеточного звена за счет супрессорно-цитотоксической субпопуляции, натуральных киллеров, нарушение межклеточных взаимодействий, определяемое снижением содержания IL-6, α-, β- и γ-IFN на фоне повышения нагрузки на фагоцитарное звено, приводящее к истощению адаптационных резервов.

Нашими исследованиями подтверждается эффективность включения в комплексную схему лечения больных ПЧРГВИ одновременно с

противовирусными препаратами рекомбинантного альфа 2 интерферона, который обладает свойством регуляции клеточного и гуморального иммунитета, в том числе посредством оптимизации цитокинового баланса и стимуляции эндогенного синтеза всех трех классов ИФ, которые имеют, наряду с прямым противовирусным действием, протективное влияние на незараженные вирусом клетки [7]. Считаем логичным, что наиболее высокий клинический эффект (длительность ремиссии, снижение количества рецидивов, снижение тяжести и длительности обострений, улучшение общего состояния больных и др.) был получен у больных, в комплексное лечение которых была включена интерферонотерапия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айзятулов Р. Ф. Вирусные заболевания кожи и слизистых оболочек (этиология, патогенез, диагностика, лечение, профилактика). – К.: Блиц-принт., 2003. – С. 6-30.
2. Драннік Г. М., Свідро О. В. TORCH-інфекції: герпес // Клінічна імунологія. Алергологія. Інсектологія. – 2006. - № 1 (02). – С. 68-72.
3. Исаков В. А., Сафронова М. М., Аспель Ю. В. Современная терапия герпесвирусных инфекций : Руководство для врачей. – Спб-М.: СОТИС., 2004. – 168 с.
4. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим з імунодефіцитними порушеннями з проявами герпесвірусної інфекції ½ типу // Наказ МОЗ України №626 від 8.10.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим з імуноними захворюваннями».
5. Кускова Т. К., Белова Е. Г., Семейство герпесвирусов на современном этапе // Лечащий врач. – 2004. - № 5. - С. 7-11.

6. *Реброва О. Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М. : Медиасфера, 2003. – 312 с.
7. *Шульженко А. Е., Хутиева Л. М., Абрамов И. Г.* Роль эндогенного интерферона в патогенезе рецидивирующей герпетической инфекции // Рус. ж. ВИЧ/СПИД и родственные проблемы. – 1998. - № 2. – С. 25.
8. *Barber D. L., Wherry E. J., Masopust D., Zhu B., Allison J. P., Sharpe A. H., Freeman G. J., Ahmed R.* : Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection // *Nature*. – 2006. – 439. – P. 682-687.
9. *Gill N., Rosenthal K. L., Ashkar A. A.* NK and NKT cell-independent contribution of interleukin-15 to innate protection against mucosal viral infection // *J. Virol.* - 2005. - V.79. - P. 4470-4478.
10. *Khanna K. M.* Immune control of herpes simplex virus during latency // *Curr. Opin. In Immunol.* – 2004. - V. 16. - P. 463-469.
11. *Pereira P. A.* Herpes simplex : evolving concepts // *J. Am. Acad. Dermatol.* - 1996. - V. 35 - P. 503-529.
12. *Prechtel A. T., Turza N. M., Kobelt D. J. et al.* Infection of mature dendritic cells with herpes simplex virus type 1 dramatically reduces lymphoid chemokine-mediated migration // *J. Gen. Virol.* – 2005. – 86. – P. 1645-57.
13. *Shin H., Wherry E. J.* CD8 cell dysfunction during viral infection // *Current Opinion in Immunology.* - 2007. - V.19. - P. 408-415.
14. *Trautmann L., Janbazian L., Chomont N., Sait E. A., Gimmig S., Bessette B., Boulassel M. R., Delwart E., Sepulveda H., Balderas R. S. et al.* Upregulation of PD-1 expression on specific CD8+ T cells leads to reversible immune dysfunction // *Nat. Med.* – 2006. – 12. – P. 1198-1202.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВ ПРИ РАЗНЫХ ПОДХОДАХ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Руденко М.Ю., Курченко А.И., Дряньська В.В.

Показані позитивні клінічні і імунологічні ефекти рекомбінантного α -2-ІФ у хворих на хронічну рецидивуючу герпесвірусну інфекцію. Лікування з використанням цього препарату разом зі стандартними методами антивірусної терапії (валацикловір) призводило до зниження рівнів в крові ІgG, ІgM, підвищення - ІgA, ІL-6, α -, β - і γ -ІFN, що свідчило про оптимізацію показників імунної системи. Отримані дані дозволяють вважати доцільним використання інтерферонотерапії у хворих на хронічну рецидивуючу герпесвірусну інфекцію.

Ключові слова: хронічна рецидивуюча герпесвірусна інфекція, цитокіни, α -2-інтерферон.

SUMMARY

CLINICAL EFFECTS AND FEATURES OF CYTOKINES AT DIFFERENT APPROACHES TO TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HERPES VIRUS INFECTIONS

Rudenko M.Yu., Kurchenko A.I., Driyanska V.V.

The positive clinical and immunological effects of α -2 IFN in patients on chronic herpes virus infections are shown. Treatment by means of this medicament along with standard methods of antiviral therapy (valacyclovir) in patients resulted in the decrease of IgG, IgM, increase of IgA, IL-6, α -, β - and γ -IFN, that indicates the optimization of the immune system data. The data received allow to regard IFN- therapy advisable for patients with chronic herpes virus infections.

Key words: chronic herpes virus infection, cytokines, α -2 IFN.