

Влияние различных способов лечения на содержание цитокинов в слюне пациентов с хроническим сиаладенитом

Саид Зохраб оглы Алиев*

Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей
им. А. Алиева, г. Баку, Азербайджан

Реферат

Цель. Изучение основных цитокинов (интерлейкинов-1 β и -2, интерферона γ) в смешанной слюне у больных хроническим сиаладенитом в динамике базисного и комплексного лечения.

Методы. В период с 2014 по 2017 гг. нами проведено обследование и лечение пациентов с заболеваниями слюнных желёз. Из них выделили группу с хроническим неспецифическим сиаладенитом, состоящую из 45 больных, обратившихся в клинику в период обострения. Пациентам группы сравнения проводили базисное лечение. Больным основной группы дополнительно к традиционной терапии назначали локальную иммунотерапию. Изучение уровней цитокинов в ротовой жидкости проведено у 45 больных хроническим сиаладенитом в стадии обострения и 10 практически здоровых добровольцев.

Результаты. Исследование уровня интерлейкина-1 β в слюне выявило его значительное повышение до лечения ($p < 0,05$). После терапии было отмечено снижение содержания интерлейкина-1 β в слюне в обеих обследуемых группах, однако наиболее существенное снижение данного показателя отмечено в основной группе. При включении в комплекс лечения локальной иммунокоррекции регистрировалось динамическое снижение концентрации интерлейкина-2 до $14,7 \pm 0,4$ пг/мл, что, по всей вероятности, связано со стабилизацией иммунных процессов в полости рта. После лечения, проведённого по традиционной схеме, в группе сравнения уровень интерферона γ в слюне повышался до $7,2 \pm 0,2$ пг/мл, возрастая в 1,1 раза по сравнению с его величиной до лечения.

Вывод. У больных хроническим сиаладенитом в стадии обострения статистически достоверно увеличивается содержание интерлейкина-1 β в 1,3 раза ($p < 0,05$), интерлейкина-2 — в 2,1 раза ($p < 0,05$), снижается концентрация интерферона γ в 1,4 раза ($p < 0,05$), что свидетельствует о наличии иммунологических признаков воспалительной реакции; применение локальной иммунокоррекции способствует более выраженному снижению содержания интерлейкина-1 β (на 20,3% против 16,2% в группе сравнения; $p < 0,05$), интерлейкина-2 (на 38,8% против 26,6%; $p < 0,05$) и повышению концентрации интерферона γ (на 21,2% против 12,5% в группе сравнения; $p < 0,05$).

Ключевые слова: сиаладенит, цитокины, локальный иммунитет.

Для цитирования: Алиев С.З. Влияние различных способов лечения на содержание цитокинов в слюне пациентов с хроническим сиаладенитом. *Казанский мед. ж.* 2018; 99 (4): 593–597. DOI: 10.17816/KMJ2018-593.

Influence of various treatment methods on the content of cytokines in saliva of patients with chronic sialadenitis

S.Z. Aliev

Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A. Aliyev, Baku, Azerbaijan

Abstract

Aim. Study of the main cytokines (interleukin-1 β and -2, interferon γ) in the mixed saliva from patients with chronic sialadenitis on the basic and comprehensive treatment dynamically.

Methods. During the period of 2014 to 2017 we performed examination and treatment of patients with salivary gland diseases. Out of them we defined a group with chronic non-specific sialadenitis including 45 patients seen in the clinic in exacerbation. Patients in the comparison group received basic treatment. Patients in the study

group additionally to conventional treatment were administered local immunotherapy. Measurement of cytokine levels in the oral fluid was performed in 45 patients with chronic sialadenitis in exacerbation and in 10 practically healthy subjects.

Results. The level of interleukin-1 β in saliva was found to be significantly increased before treatment ($p < 0.05$). After the treatment interleukin-1 β level in saliva decreased in both groups but most significantly this parameter decreased in the study group. After including local immunocorrection into the treatment complex dynamic decrease of interleukin-2 to 14.7 ± 0.4 pg/ml was registered, which apparently is associated with stabilization of immune processes in the oral cavity. After the treatment conducted according to traditional scheme in the comparison group the level of interferon γ in saliva increased to 7.2 ± 0.2 pg/ml which is 1.1 times higher than before treatment.

Conclusion. In patients with chronic sialadenitis in exacerbation the level of interleukin-1 β statistically significantly increases by 1. times ($p < 0.05$), interleukin 2 — by 2.1 times ($p < 0.05$) and the level of interferon γ decreases by 1.4 times ($p < 0.05$) which is indicative of immunological signs of inflammatory reaction; use of local immunocorrection leads to more prominent decrease of interleukin-1 β (by 20.3 vs 16.2% in comparison group; $p < 0.05$), interleukin-2 (by 38.8 vs 26.6%; $p < 0.05$) and increase of interferon γ (by 21.2 vs 12.5% in comparison group; $p < 0.05$).

Keywords: sialadenitis, cytokines, local immunity.

For citation: Aliev S.Z. Influence of various treatment methods on the content of cytokines in saliva of patients with chronic sialadenitis. *Kazan medical journal*. 2018; 99 (4): 593–597. DOI: 10.17816/KMJ2018-593.

Хронический сиаладенит — воспалительное заболевание слюнных желёз с неясной этиологией и до конца не изученным патогенезом [1–3]. По статистическим данным В.В. Афанасьева, С.Ю. Иванова и соавт., на долю хронических сиаладенитов приходится 42,0–54,4% всех воспалительно-дистрофических заболеваний слюнных желёз [1–3]. К сожалению, несмотря на совершенствование методов лечения сиаладенитов, тенденции к сокращению их количества нет. Проблема лечения сиаладенитов остаётся актуальной и привлекает внимание многих исследователей, о чём свидетельствуют многие опубликованные научные работы [4, 5].

Исследования последних лет показывают, что использование только традиционных методов лечения недостаточно, так как в настоящее время чётко обозначена роль иммунной системы в развитии хронических воспалительных процессов [3, 6]. В свете этого включение в комплексное обследование больных хроническим сиаладенитом современных методов оценки иммунитета будет способствовать обоснованию иммунотерапии в комплексном лечении. В патогенетических механизмах сиаладенитов особое внимание исследователи уделяют изучению секреции различных молекулярных биологических маркёров, которые сопровождают хронический воспалительный процесс, в частности цитокинам [7]. Проведение таких исследований необходимо для изучения влияния различных схем терапии на локальный иммунитет и оценки эффективности проводимой терапии.

Целью исследования было изучение основных цитокинов — интерлейкинов (ИЛ), таких как ИЛ-1 β и ИЛ-2, и интерферона γ (ИФН γ) в ротовой жидкости у больных хроническим сиаладенитом в динамике базисного и комплексного лечения.

На кафедре стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Азербайджанского государственного института усовершенствования врачей им. А. Алиева в период с 2014 по 2017 гг. нами проведено обследование и лечение 123 пациентов с заболеваниями слюнных желёз. Из них выделили группу с хроническим неспецифическим сиаладенитом, состоящую из 45 больных, обратившихся в клинику в период обострения. Больные жаловались на припухлость околоушной железы, гноетечение из околоушного протока, болезненность в железе.

Обследование пациентов с заболеваниями слюнных желёз проводили, используя общие, специальные, микробиологические и иммунологические методы. Пациенты были распределены на две группы в соответствии с видом лечения.

Больным группы сравнения ($n=20$) проводили базисное лечение, состоявшее в назначении антибиотика широкого спектра действия (цефтриаксон; впоследствии, если была необходимость, его заменяли на антибиотик, соответствующий результатам чувствительности выделенной микрофлоры) и клемастина в таблетках 2 раза в день. Местно осуществляли промывание протока околоушной слюнной железы антибиотиком (цефтриаксоном), антисептическими средствами (нитрофуралом),

Таблица 1. Содержание интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) в смешанной слюне больных хроническим сиаладенитом до и после лечения (M \pm m)

Показатель	Практически здоровые (n=10)	Группа сравнения (n=20)		Основная группа (n=25)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ИЛ-1 β , пг/мл	45,2 \pm 4,8	56,7 \pm 1,6*	47,5 \pm 1,9 $^{\wedge}$	55,3 \pm 1,6*	44,1 \pm 1,7 $^{\wedge}$
Разница, %	—	16,2		20,3	

Примечание: *статистическая значимость различий относительно данных практически здоровых добровольцев ($p < 0,05$); $^{\wedge}$ статистическая значимость различий между данными до и после лечения ($p < 0,05$).

ферментом (трипсином), а также применяли компрессы с солевым раствором и мазью хлорамфеникола и метилурацила.

Больным основной группы (n=25) дополнительно к традиционной терапии назначали локальную иммунотерапию — 3–4-разовое введение олигопептидного иммуностимулятора аутолейкоцитов с интервалом 1–3 дня.

После того как у больных при массаже околоушной железы мы получали секрет без примесей гноя, мы вводили в проток околоушной железы активированные аутолейкоциты.

Для получения аутолейкоцитов у пациентов из локтевой вены в пробирки с гепарином забирали 5 мл крови. После центрифугирования при 1500 об./мин при помощи микродозатора из пробирок забирали две верхние фракции — плазму крови и слой лейкоцитов. В полученные образцы в количестве 50 мкг/мл добавляли раствор олигопептидного иммуностимулятора (аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин; 0,1 мл на 5 мл крови) и инкубировали в пробирке в течение 1 ч в термостате при 37 °С. После инкубации добавляли изотонический раствор натрия хлорида в соотношении 1:3. Полученные стимулированные лейкоциты делили на три аликвоты и хранили до использования в холодильнике.

Изучение уровней цитокинов в смешанной слюне проведено у 45 больных хроническим сиаладенитом в стадии обострения и 10 практически здоровых добровольцев. Забор слюны осуществляли до лечения и на 10-й день после начала терапии. В среднем возраст больных составил 44,6 \pm 2,5 года (от 15 до 77 лет). Среди обследованных больных были 19 (42,2%) мужчин и 26 (57,8%) женщин.

Забор слюны для исследования цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-2 и ИФН γ проводили утром. Перед сбором слюны пациент полоскал ротовую полость водой. После этого в течение 15–20 мин больной собирал слюну в контейнер в количестве 7–10 мл. Содержание цитокинов в слюне (ИЛ-1 β , ИЛ-2 и ИФН γ) определяли методом

иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы «Вектор-Бест» (Россия).

Основные статистические характеристики описания результатов исследования включают количество наблюдений (n), среднюю арифметическую величину (M), стандартную ошибку средней величины (m), уровень статистической значимости (p). Проведён корреляционный анализ с расчётом коэффициентов парной корреляции Пирсона (r) [8].

Исследование уровня ИЛ-1 β в слюне выявило значительное повышение его количества до лечения ($p < 0,05$). После терапии было отмечено снижение содержания ИЛ-1 β в слюне в обеих исследуемых группах, однако наиболее существенное снижение данного показателя зарегистрировано в основной группе (табл. 1). Снижение концентрации ИЛ-1 β в слюне в основной группе происходило на 20,3% ($p < 0,05$), а в группе сравнения — на 16,2% ($p < 0,05$) относительно данных до лечения.

Зарегистрировано снижение содержания ИЛ-1 β после лечения и в группе сравнения, и в основной группе, но более выраженное в основной группе ($p < 0,002$).

Результаты исследования содержания ИЛ-2 в исследуемых группах представлены в табл. 2. Среднее значение уровня ИЛ-2 в слюне после лечения в группе сравнения составило 17,7 \pm 0,5 пг/мл (минимум — 13,2 пг/мл, максимум — 22,1 пг/мл), в основной группе — 14,7 \pm 0,4 пг/мл (минимум — 10,4 пг/мл, максимум — 17,5 пг/мл). После лечения уровень ИЛ-2 в группе сравнения снизился на 26,6%, в основной группе — на 38,8% относительно данных до лечения ($p < 0,05$).

Наряду с этим после лечения были выявлены статистически значимые различия между группами ($p < 0,05$). При включении в комплекс лечения локальной иммунокоррекции зарегистрировано динамическое снижение уровня ИЛ-2 до 14,7 \pm 0,4 пг/мл, что, по всей вероятности, связано со стабилизацией иммунных процессов в полости рта.

Таблица 2. Содержание интерлейкина-2 (ИЛ-2) в смешанной слюне больных хроническим сиаденитом до и после лечения (M±m)

Показатель	Практически здоровые (n=10)	Группа сравнения (n=20)		Основная группа (n=25)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ИЛ-2, пг/мл	11,4±2,1	24,1±0,6*	17,7±0,5 [^] *	24,0±0,6*	14,7±0,4 [^]
Разница, %	—	26,6		38,8	

Примечание: *статистическая значимость различий относительно данных практически здоровых добровольцев (p < 0,05); [^]статистическая значимость различий между данными до и после лечения (p < 0,05).

Таблица 3. Содержание интерферона γ (ИФНγ) в смешанной слюне у больных хроническим сиаденитом до и после лечения (M±m)

Показатель	Практически здоровые (n=10)	Группа сравнения (n=20)		Основная группа (n=25)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ИФНγ, пг/мл	8,8±0,8	6,3±0,2*	7,2±0,2 [^] *	6,3±0,1*	8,0±0,1 [^]
Разница, %	—	12,5		21,2	

Примечание: *статистическая значимость различий относительно данных практически здоровых добровольцев (p < 0,05); [^]статистическая значимость различий между данными до и после лечения (p < 0,05).

Нами также установлено, что в слюне у больных группы сравнения и в основной группе до лечения было значительно снижено количество ИФНγ (табл. 3). После лечения, проведенного по традиционной схеме, в группе сравнения уровень ИФНγ в слюне повысился до 7,2±0,2 пг/мл — на 12,5% по сравнению с его величиной до лечения (p < 0,05). В то же время при включении в схему лечения локальной иммунокоррекции повышение содержания ИФНγ в основной группе было более значимым и в среднем составило 8,0±0,1 пг/мл, что превышало исходный уровень более чем на 21,2% (p < 0,05).

Проведённые исследования позволяют предположить, что в патогенезе хронического сиаденита важную роль играют локальные иммунные реакции. На этом фоне в большинстве случаев применения только антибактериальной терапии и санации слюнных желёз бывает недостаточно. Очевидно, что локальная иммунокоррекция оказывает выраженное иммуномодулирующее влияние благодаря воздействию на местный иммунитет полости рта. Это служит основанием для применения локальной иммунокоррекции в лечении больных хроническим сиаденитом.

ВЫВОДЫ

1. У больных хроническим сиаденитом в стадии обострения статистически достоверно увеличивается содержание интерлейкина-1β в 1,3 раза (p < 0,05), интерлейкина-2 — в 2,1 раза (p < 0,05) и снижается концентрация интерфе-

рона γ в 1,4 раза (p < 0,05), что свидетельствует о наличии иммунологических признаков воспалительной реакции.

2. Применение локальной иммунокоррекции способствует более выраженному снижению содержания интерлейкина-1β (на 20,3% против 16,2% в группе сравнения; p < 0,05), интерлейкина-2 (на 38,8% против 26,6%; p < 0,05) и повышению концентрации интерферона γ (на 21,2% против 12,5% в группе сравнения; p < 0,05).

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов С.Ю., Царёв В.Н., Фасхутдинов Д.К. и др. Микрофлора слюнных желёз при обострении хронического неспецифического сиаденита и обоснование тактики антибактериального лечения. *Рос. стоматол. ж.* 2007; (5): 11–13. [Ivanov S.Yu., Tsarev V.N., Faskhutdinov D.K. et al. Microflora of salivary glands in exacerbation of chronic non-specific sialadenitis and evidence for antibacterial treatment. *Rossiyskiy stomatologicheskii zhurnal.* 2007; (5): 11–13. (In Russ.)]
2. Алексеева С.Р. Комплексная этиотропная терапия сиаденитов, осложнённых пародонтитом. *Рос. стоматол. ж.* 2014; (7): 22–24. [Alekseeva S.R. Complex etiotropic therapy of sialadenitis complicated periodontitis. *Rossiyskiy stomatologicheskii zhurnal.* 2014; (7): 22–24. (In Russ.)]
3. Афанасьев В.В. *Слюнные железы. Болезни и травмы.* Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2012; 296 с. [Afanas'ev V.V. *Slyunnye zhelezy. Bolezni i travmy.* (Salivary glands. Diseases and traumas.) A guide

for physicians. Moscow: GEOTAR-Media. 2012; 296 p. (In Russ.)]

4. Рунова Н.Б. Современные принципы диагностики и лечения заболевания слюнных желёз. *Соврем. технол. в мед.* 2011; (3): 122–156. [Runova N.B. Present-day principles of diagnosis and treatment of salivary gland diseases. *Sovremennye tekhnologii v meditsine.* 2011; (3): 122–156. (In Russ.)]

5. Лобейко В.В., Иорданашвили А.К. Характеристика диагностических и лечебных мероприятий среди взрослых людей разного возраста, страдающих заболеваниями слюнных желёз. *Курский науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье».* 2014; (1): 81–84. [Lobeyko V.V., Iordanashvili A.K. Description of diagnostic and therapeutic measures among adults of different ages, suffering from the salivary glands diseases. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik «Chelovek i ego zdorov'e».* 2014; (1): 81–84. (In Russ.)]

6. Flbänder J.M., Denardin A.M. Associations of serum

concentration of IgG, IgA, IgM and interleykin-1beta with early-onset periodontitis classifications and race. *Clin. Periodontol.* 2002; 29 (5): 421–426. DOI: 10.1034/j.1600-051X.2002.290506.x.

7. Алейников А.С. Исследование провоспалительных цитокинов: ФНО- α и ИЛ-6 в слюнном секрете больных хроническим сialодохитом. *Вестн. Тамбовского ун-та.* 2015; (1): 137–139. [Aleynikov A.S. Measurement of pro-inflammatory cytokines TNF- α and IL-6 in saliva from patients with chronic sialodochitis. *Vestnik Tambovskogo universiteta.* 2015; (1): 137–139. (In Russ.)]

8. Трухачева Н.В. *Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica.* М.: ГЭОТАР-Медиа. 2012; 384 с. [Trukhacheva N.V. *Matematicheskaya statistika v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s primeneniem paketa Statistica.* (Mathematical statistics in medico-biological research with application of Statistica program.) Moscow: GEOTAR-Media. 2012; 384 p. (In Russ.)]