



УДК 616.314.18-002.4-097  
ББК 56.6

## КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕДИКАМЕНТОЗНЫХ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ КОМПЛЕКСОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПАРОДОНТИТОМ ЛЕГКОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

*В.Ф. Михальченко, М.С. Патрушева, А.Т. Яковлев*

Проведен сравнительный анализ эффективности медикаментозных противовоспалительных комплексов с различным механизмом действия. Выявлены изменения цитокинового профиля десневой жидкости у больных пародонтитом легкой степени на фоне проводимого лечения.

**Ключевые слова:** пародонтит легкой степени тяжести, цитокины, десневая жидкость, лечебно-профилактические комплексы, местный иммунитет, воспаление.

Современный фармацевтический рынок предлагает огромный выбор лечебно-профилактических средств ухода за полостью рта при заболеваниях пародонта, предназначенных для домашнего использования. Эти препараты имеют различный состав и механизм воздействия на определенные звенья патогенеза. В связи с этим возникает необходимость дифференцированного подхода к их назначению в зависимости от состояния пародонта, тяжести поражения и активности воспалительного процесса.

Локальные патофизиологические механизмы заболеваний пародонта, запущенные бактериальной колонизацией, представляют собой цепь взаимоусиливающихся, взаимозависимых реакций, которые могут спровоцировать очаговые деструктивные процессы [4, с. 142; 5, с. 13].

Пусковым механизмом воспалительной реакции является повреждение клеток тканей и микрососудов ротовой полости. В результате локального повреждения происходит активация или высвобождение определенных био-

логически активных веществ, в том числе цитокинов, которые во многом определяют скорость развития, интенсивность и распространенность воспалительного процесса [3, с. 10; 6, с. 81; 8, с. 4]. Цитокины представляют собой гормоноподобные пептиды, синтезируемые в макрофагах, полиморфноядерных лейкоцитах и клетках тканей и регулирующие размножение клеток, их рост и активацию, воспаление, иммунитет и репарацию. Во время воспалительных реакций провоспалительные цитокины (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО $\alpha$ ) противостоят противовоспалительным молекулам (ИЛ-4, ИЛ-10). Токсическое действие цитокинов на ткани пародонта прежде всего связывают с их неблагоприятным воздействием на тканевую репарацию и особенно с подавлением нормального процесса ресинтеза соединительной ткани фибробластами. Они не только не благоприятно воздействуют на ткани, но и вызывают дальнейшую активацию синтезирующих их клеток, а также вовлечение в процесс новых клеточных масс. Следовательно, начавшийся процесс продукции цитокинов может автоматически поддерживаться постоянно на должном уровне [7, с. 165; 10, с. 60].

Цитокины действуют в очень низких пиколярных концентрациях, синтезируются по

мере надобности и не депонируются в тканях, в связи с чем исследование цитокинового профиля десневой жидкости, наряду с клиническим обследованием, при его неинвазивности является достоверным критерием оценки текущего состояния тканей пародонта и эффективности лечения [2, с. 28; 8, с. 4; 9, с. 118], что особенно важно при диагностике начальных форм парадонтита, характеризующихся скудностью клинической симптоматики [1, с.12].

Целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка эффективности применения лечебно-профилактических комплексов «Асепта», «Вивакс» и «Лесной бальзам. При воспалении десен» при пародонтите легкой степени тяжести на основании клинических и лабораторных показателей.

### *Материалы и методы*

Под нашим наблюдением находились пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени тяжести в возрасте 20–35 лет, без выраженной сопутствующей патологии. В зависимости от используемого препарата пациенты были разделены на 3 группы. В первой группе (38 человек) после стандартной начальной терапии, включающей обучение гигиене полости рта, удаление зубных отложений, устранение травматических супраконтактов путем избирательного шлифования, для домашнего использования назначались препараты серии «Асепта» (Вертекс, Россия), в состав которой входят лечебно-профилактическая зубная паста, ополаскиватель, адгезивный бальзам для десен и гель для десен с прополисом. Во второй группе (24 человека) пациентам назначался лечебно-профилактический комплекс «Вивакс. Помощь при обострении» (Вита, Россия), включающий зубную пасту, бальзам-ополаскиватель и гель для десен. Пациентами третьей группы (44 человека) использовался «Лесной бальзам. При воспалении десен» (зубная паста и ополаскиватель). Курс лечения составлял 14 дней. В контрольную группу входили 22 добровольца с интактным пародонтом.

Всем пациентам проводилась индексная оценка состояния пародонта: уровень гигиены оценивался по упрощенному индексу Грина-

Вермильона (ОНИ-S), наличие и степень воспаления десны – по пробе Шиллера – Писарева и йодному числу Свракова, уровень воспалительно-деструктивных изменений в пародонте – при помощи пародонтального индекса РI по Расселу, степень кровоточивости – по Мюлеману. Эффективность лечения оценивалась по индексу эффективности Улитовского.

Предметом лабораторного исследования служила десневая жидкость, которая использовалась для определения уровня провоспалительных цитокинов интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), фактора некроза опухолей (ФНО $\alpha$ ) и противовоспалительного цитокина – интерлейкина-4 (ИЛ-4). Забор десневой жидкости из десневой борозды производили по методике, разработанной Н.А. Чукаевой (рационализаторское предложение № 457 от 14 ноября 1988 г.). Оценку интерлейкинового профиля десневой жидкости проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа, используя соответствующие наборы фирм – «Цитокин» (г. Санкт-Петербург) и «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

Баланс в системе про- и противовоспалительных цитокинов оценивался по соотношению ИЛ-1 $\beta$ /ИЛ-4. Контрольные осмотры проводились через 1, 2 недели и 2, 4 и 6 месяцев после начала лечения.

### *Результаты и их обсуждение*

До лечения уровень гигиены полости рта у большинства больных пародонтитом оценивался как неудовлетворительный или плохой. Средние значения ОНИ-S в 1-й, 2-й и 3-й группах составили соответственно  $3,11 \pm 0,11$ ;  $3,01 \pm 0,14$  и  $2,86 \pm 0,13$  балла. Состояние тканей пародонта характеризовалось высокими значениями йодного числа Свракова ( $1,80 \pm 0,12$ ;  $1,84 \pm 0,13$  и  $1,72 \pm 0,10$  балла), индекса кровоточивости ( $1,55 \pm 0,11$ ;  $1,64 \pm 0,09$  и  $1,52 \pm 0,11$  балла) и пародонтального индекса ( $2,59 \pm 0,10$ ;  $2,45 \pm 0,08$  и  $2,59 \pm 0,06$  балла). В десневой жидкости содержание ИЛ-1 $\beta$  более чем в 3 раза превышало этот показатель у здоровых лиц и составило соответственно в трех группах  $303,9 \pm 2,76$ ;  $307,33 \pm 1,52$ ;  $304,18 \pm 1,76$  пг/мл, а в контрольной группе –  $90,64 \pm 4,13$  пг/мл. Содержание противовоспалительного ИЛ-4, напротив, было снижено в

3 раза и составило  $3,52 \pm 0,02$ ;  $3,57 \pm 0,04$  и  $3,58 \pm 0,02$  пг/мл при норме  $11,30 \pm 0,22$  пг/мл. Концентрация ФНО $\alpha$  в 17 раз превышала аналогичный показатель в группе здоровых лиц ( $810,0 \pm 5,0$ ;  $831,67 \pm 3,02$  и  $806,14 \pm 5,20$  при норме  $48,05 \pm 0,30$  пг/мл). Соотношение ИЛ-1 $\beta$ /ИЛ-4 у больных пародонтитом было смещено в сторону провоспалительного цитокина ( $86,41 \pm 0,7$ ;  $86,38 \pm 0,9$  и  $85,01 \pm 0,62$  при норме 8,06). Описанные изменения цитокинового профиля у больных хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени тяжести свидетельствуют об активном течении воспаления в тканях пародонта и о подавлении репаративных процессов в очаге поражения.

Уже через 7 дней после начала лечения у пациентов всех групп отмечалось клиническое улучшение. Значительно повысился уровень гигиены полости рта. Индекс ОНI-S снизился более чем на 90 % без достоверных различий между группами, так как его значения не зависят от применяемого препарата. Наиболее выраженная положительная динамика отмечалась у пациентов 1-й группы. Значения йодного числа снизились на  $78,83 \pm 2,80$  % и оставили  $0,42 \pm 0,06$  балла, индекс кровоточивости уменьшился на  $84,66 \pm 3,45$  % ( $0,27 \pm 0,06$  балла), эффективность лечения составила  $78,89 \pm 2,81$  %. У пациентов 2-й группы значения индексов составили: йодное число –  $0,70 \pm 0,08$  балла (снижение на  $65,71 \pm 3,87$  %), индекс кровоточивости –  $0,55 \pm 0,09$  балла (снижение на  $69,39 \pm 4,56$  %), эффективность лечения –  $66,31 \pm 3,86$  %. У пациентов 3-й группы: йодное число –  $0,78 \pm 0,08$  балла (снижение на  $59,07 \pm 4,39$  %), индекс кровоточивости –  $0,62 \pm 0,07$  балла (снижение на  $66,84 \pm 3,37$  %), эффективность лечения –  $59,37 \pm 4,27$  %. У пациентов первой группы все обратимые клинические показатели нормализовались к 14 дню, эффективность лечения составила  $98,39 \pm 0,69$  %, у пациентов 2-й и 3-й групп –  $89,38 \pm 2,03$  и  $84,29 \pm 1,88$  % соответственно. Через 2 месяца по всех трех группах значения пародонтологических индексов находились в пределах нормы. Значения пародонтологического индекса за весь период наблюдения изменялись незначительно, так как резорбция костной ткани и формирование пародонтальных карманов яв-

ляется необратимым процессом и требует хирургического лечения.

При применении препаратов серии «Асепта» за шестимесячный период обострений не отмечалось. Десна сохраняла правильную конфигурацию и бледно-розовую окраску. У пациентов 2-й и 3-й групп признаки воспаления отмечались у 16,7 % (4 человека) и 18,2 % (8 человек) пациентов соответственно.

При исследовании цитокинов десневой жидкости у больных хроническим пародонтитом на фоне терапии с применением различных лечебно-профилактических комплексов видно, что через 1 неделю показатели практически не изменились (см. рис. 1, 2), это говорит о продолжающемся токсическом эффекте цитокинов на ткани пародонта и наличии остаточных воспалительных изменений на субклиническом уровне. Более того, отмечается небольшое увеличение содержания острофазного провоспалительного интерлейкина-1 $\beta$ , которое, вероятнее всего, связано с травмирующим воздействием на ткани пародонта процедуры профессиональной гигиены, в частности ультразвука. Следует также отметить слабовыраженное увеличение продукции ИЛ-4, что может быть расценено как иммобилизация защитных сил организма. Эти изменения нивелируют друг друга, так что соотношение ИЛ-1 $\beta$ /ИЛ-4 не изменяется. Положительная динамика отмечается со 2-й недели и проявляется наиболее выражено у пациентов 1-й группы. При применении препаратов серии «Асепта» к 14-му дню содержание ИЛ-1 $\beta$  снижается до  $258,55 \pm 4,7$  пг/мл, при применении препаратов «Вивакс» – до  $126,92 \pm 0,74$  пг/мл, при применении «Лесного бальзама» – до  $292,35 \pm 1,84$  пг/мл. Содержание ИЛ-4 увеличивается соответственно до значений  $5,39 \pm 0,10$ ;  $5,77 \pm 0,08$  и  $3,67 \pm 0,03$  пг/мл. Соотношение этих цитокинов смещается в сторону ИЛ-4 (см. рис.1). Отмечается также снижение продукции ФНО $\alpha$  до значений  $667,36 \pm 6,07$ ;  $745,63 \pm 11,13$  и  $690,82 \pm 9,31$  пг/мл. В 1-й группе нормализация лабораторных показателей наступает через 2 месяца, что характеризуется, в частности, более низким содержанием в десневой жидкости ИЛ-1 $\beta$ , который, по мнению ряда авторов, играет ключевую роль в повреждении тканей пародонта.

донта и поддержании воспаления (в 1-й группе –  $115,93 \pm 0,92$  пг/мл, во 2-й группе –  $126,92 \pm 0,74$ , в 3-й –  $137,83 \pm 1,64$  пг/мл). Во 2-й и 3-й группах нормализация показателей наступает к 4-му месяцу. Через 6 месяцев отмечается незначительное изменение показателей и сохранение положительной динамики. Следует отметить, что содержание провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО $\alpha$ ) при выраженном его снижении на фоне лечения (ИЛ-1 $\beta$  – в 3 раза, ФНО $\alpha$  – в 10 раз) полностью не возвращается к норме, это косвенным образом свидетельствует о необратимости деструктивных изменений в

пародонте. Концентрация ИЛ-4, напротив, несколько превышает аналогичный показатель у лиц с интактным пародонтом. Это связано с активизацией защитных функций тканей пародонта и местного иммунитета и восстановлением баланса в системе про- и противовоспалительных цитокинов. Так, соотношение ИЛ-1 $\beta$ /ИЛ-4 после лечения во всех группах составляет 9,00, что практически соответствует значению у здоровых лиц (8,00). Кроме того, даже через 6 месяцев после профессиональной гигиены значения индекса гигиены и, следовательно, активность микробной инвазии ниже, чем в контрольной группе.

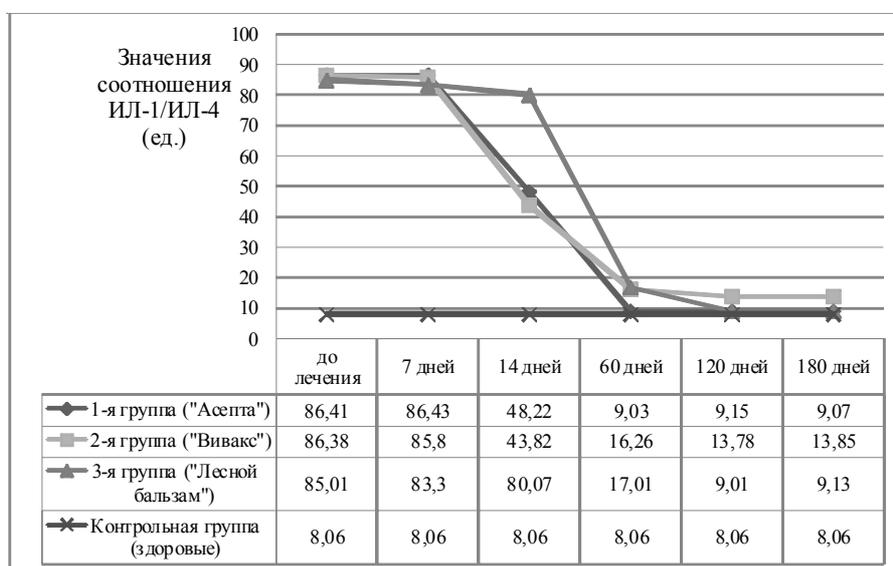


Рис. 1. Изменение соотношения ИЛ-1 $\beta$ /ИЛ-4 в десневой жидкости на фоне лечения

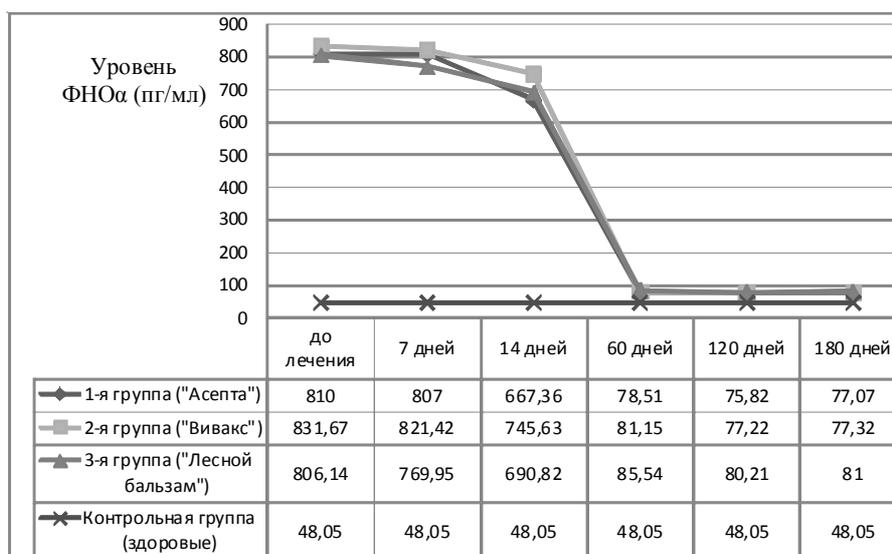


Рис. 2. Изменение содержания ФНО $\alpha$  в десневой жидкости на фоне лечения

**Выводы**

На основании проведенного исследования можно сделать вывод, что при использовании в комплексном лечении медикаментозных лечебно-профилактических комплексов у пациентов с хроническим пародонтитом легкой степени тяжести наблюдается выраженный противовоспалительный эффект, заключающийся, наряду с клиническим улучшением, в снижении уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО $\alpha$ ) и увеличении ИЛ-4. Применение линейки препаратов серии «Асепта» приводит к наиболее быстрому и длительному купированию воспалительного процесса и нормализации местного иммунитета тканей пародонта. Совместное использование средств линейки позволяет достичь комплексного эффекта.

В ходе исследования было выявлено, что уменьшение клинических признаков воспаления и снижение значений пародонтальных индексов происходит уже через 7–14 дней, в то время как для нормализации цитокинового профиля требуется не менее 2 месяцев. Исследование цитокинового профиля десневой жидкости является эффективным критерием диагностики воспалительно-деструктивных изменений и контроля эффективности на субклиническом уровне.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Григорьян, А. С. Морфофункциональные основы клинической симптоматики воспа-

лительных заболеваний пародонта / А. С. Григорьян, О. А. Фролова // *Стоматология*. – 2006. – № 3. – С. 11–17.

2. Десневая жидкость – объективный критерий оценки состояния тканей пародонта / Г. М. Барер [и др.] // *Стоматология*. – 1987. – № 1. – С. 28–29.

3. Железнякова, Г. Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций / Г. Ф. Железнякова // *Цитокины и воспаление*. – 2009. – № 1. – С. 10–17.

4. Заболевания пародонта / под ред. Л. Ю. Ореховой. – М.: Поли Медиа Пресс, 2004. – 432 с.

5. Комплексное изучение механизмов развития хронического воспаления при пародонтите / Т. П. Иванюшко [и др.] // *Стоматология*. – 2000. – № 4. – С. 13–16.

6. Мозговая, Л. А. Роль цитокинов в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта / Л. А. Мозговая, О. В. Беляева, Д. В. Шмидт // *Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины: материалы Науч. сессии 2007 года*. – Пермь: Ред. изд. отд. ГОУ ВПО «ПГМА Росздрава», 2007. – С. 81–82.

7. Ройт, А. Иммунология / А. Ройт, Дж. Брострофф, Д. Мейл. – М.: Мир, 2000. – 592 с.

8. Шмидт, Д. В. Цитокины десневой жидкости; их роль в патогенезе и контроле лечения хронического пародонтита: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Шмидт Дарья Валерьевна. – Пермь, 2009. – 21 с.

9. Armitage, G. C. Analysis of gingival crevice fluid and risk of progression of periodontitis / G. C. Armitage // *Periodontology 2000*. – 2004. – Vol. 34. – P. 109–119.

10. Deo, V. Pathogenesis of periodontitis: role of cytokines in host response / V. Deo, M. L. Bhongade // *Dent Today*. – 2010. – Vol. 29, № 9. – P. 60–62.

**CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL EFFICACY ASSESSMENT OF MEDICAMENTAL ANTI-INFLAMMATORY COMPLEXES IN PATIENTS WITH MILD PERIODONTITIS**

*V.F. Mikhailchenko, M.S. Patrusheva, A.T. Yakovlev*

The effectiveness of anti-inflammatory complexes with different mechanism of action was studied. The investigation of cytokine profile of gingival crevicular fluid was carried out in patients with mild periodontitis before and during the treatment.

**Key words:** *mild periodontitis, gingival crevicular fluid, cytokines, anti-inflammatory complexes, local immunity, inflammation.*