



ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ иммуномодулятора в комплексном лечении воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта

(Часть I)

И.А.Госыков

• врач-стоматолог хирург высшей категории, ГК "МЕДИ"; ассистент кафедры хирургической стоматологии, СПбИНСТОМ
Адрес: 191084, СПб, Московский пр., 79
Тел.: 8 (812) 324-00-05
E-mail: doc234@medi.spb.ru

Л.П.Кисельникова

• д.м.н., профессор, зав. кафедрой детской терапевтической стоматологии, МГМСУ
Адрес: 127206, Москва, ул. Вучетича, д. 9а
Тел.: 8 (495) 611-50-40
E-mail: LPKiselnikova@mail.ru

И.Г.Данилова

• д.б.н., зав.лаб. морфологии и биохимии, Институт иммунологии и физиологии УрО РАН
Адрес: г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106
Тел.: 8 (343) 374-00-70
E-mail: iip@iip.uran.ru

Е.В.Гольдштейн

• к.м.н., зав. кафедрой хирургической стоматологии, СПбИНСТОМ
Адрес: 191025, СПб, Невский пр., 82
Тел.: 8 (812) 324-00-54
E-mail: goldshtein@medi.spb.ru

М.Т.Абидов

• академик РАЕН, д.м.н., профессор, директор НИИ иммунопатологии РАЕН
Адрес: Москва, ул. Молодогвардейская, 46/1
Тел.: (095) 444-98-79
E-mail: info@abidov.ru

Резюме. В проведенном исследовании выявлено значительное улучшение клинических показателей в группе, в которой использовался иммуномодулятор, по отношению к контрольной. Положительное влияние иммуномодулятора на состояние тканей пародонта было подтверждено изучением рентгенологических исследований и морфологической картины.

Разработанная методика местного применения иммуномодулятора в комплексном лечении заболеваний пародонта позволила получить достоверное снижение показателей, характеризующих снижение воспалительных явлений в тканях пародонта.

Ключевые слова: пародонт, заболевания пародонта, хронический генерализованный пародонтит, комплексное лечение заболеваний пародонта, иммуномодулятор, агрессивный пародонтит.

Estimation of clinical efficiency of immunomodulator medicine in complex treatment of periodontal diseases.

Summary. In the spent research considerable improvement of clinical indicators in investigated group, in relation to the control is revealed. Also positive influence immunomodulator on a condition of fabrics parodontia has been confirmed by studying X-ray researches and a morphological picture.

The developed technique of local application of the immunomodulator Tamerit, allows for receive authentic decrease of indexes characterising a degree of inflammatory processes in periodontal tissues.

Key words: marginal periodontitis, periodontal diseases, complex treatment of periodontal diseases, an immunomodulator, aggressive marginal periodontitis.

Заболевания пародонта в последнее время приобрели значимость как общемедицинской, так и социальной проблемы [14,15,16]. Распространенность заболеваний пародонта, по данным разных авторов, составляет от 50% до 98%, в большей степени поражая лиц среднего и старшего возраста [16, 17, 18]. У лиц молодого возраста течение пародонтита отличается особенной агрессивностью и резистентностью к лечению [19, 27].

Несмотря на постоянное изучение данной темы, патогенез пародонтита до сих пор во многом неясен. Общепризнано, что в основе возникновения пародонтита лежит воспалительная реакция, возникающая в десне вследствие патогенного действия микроорганизмов. Развивающееся воспаление принимает со временем хронический характер, рецидивирует и приводит в конечном итоге к деструкции зубодесневое соединение, периодонтальной связки, резорбции альвеолярной костной ткани [20, 21].

При хроническом генерализованном пародонтите, особенно при тяжелом течении, больные жалуются на нарушение общего состояния. Описанные клинические симптомы свидетельствуют о наличии эндогенной интоксикации [2, 3, 4, 20, 22].

На развитие эндогенной интоксикации большое влияние оказывает иммунная система, в частности система фагоцитирующих мононуклеаров, клетки которой обладают способностью не только фагоцитировать чужеродные агенты и продукты клеточного метаболизма, но и расщеплять их с помощью набора гидролитических и окислительных ферментов [23, 24, 26].

Постоянно продолжается научный поиск методов лечения хронического пародонтита, путей воздействия на общие и местные проявления патогенеза заболевания, позволяющих добиться стабильной ремиссии. Достаточно активно разрабатываются и внедряются в клиническую практику варианты лечения пародонтита с использованием антимикробных препаратов. Известны схемы комплексного лечения пародонтита, включающие некоторые иммуномодулирующие препараты (В.В.Шупак, 2003; Е.О.Ковалевская, 2004). Однако коррекция иммунитета при пародонтите изучена недостаточно и требует внедрения новых иммуномодулирующих препаратов [25, 26].

В последние годы появился новый отечественный иммуномодулятор тамерит (аминодигидрофталазиндион натрия) (рег. удост. 2000/113/5 от 03.04.2000). Он представляет собой синтетическое производное фталгидрозида, обладает противовоспалительным, иммуномодулирующим и антиоксидантным действием. Его основные фармакологические эффекты обусловлены способностью воздействовать на функционально-метаболическую активность макрофагов, а также нейтрофильных гранулоцитов. Противовоспалительное действие препарата обусловлено его способностью обратимо на 10-12 часов ингибировать избыточную продукцию гиперактивированными макрофагами фактора некроза опухоли, интерлейкина-1, нитросоединений, активных форм кислорода и других провоспалительных факторов, определяющих степень местных и общих воспалительных реакций и выраженность интоксикации. Антиоксидантное действие реализуется за счет уменьшения потребления кислорода гиперактивированными макрофагами с последующим снижением генерации кислородных радикалов. Иммуномодулирующие свойства проявляются в восстановлении нормальной антиген-

презентирующей и секреторной функций клеток моноцитарно-макрофагального ряда, стимуляции микробцидной системы нейтрофильных гранулоцитов и цитотоксической активности естественных киллеров, а также иммунокорректирующим действием в отношении клеточного и гуморального иммунитета. В результате препарат повышает резистентность организма к инфекционным заболеваниям и псевдотуморозным состояниям. Кроме того, он стимулирует репарацию тканей, активизирует рост грануляций и эпителия, ускоряет очищение и эпителизацию инфицированных ран, заживление язвенных поражений кожи и слизистых.

Данный иммуномодулятор в течение нескольких лет успешно применяется в общехирургической практике (в том числе у онкологических больных) для борьбы с проявлениями эндогенной интоксикации при острых и хронических воспалительных заболеваниях [6, 7, 8], а также при инфекционных заболеваниях [9, 10, 11, 12, 13]. Ранее проводилось исследование по применению его при пародонтите в виде внутримышечных инъекций, была отмечена положительная динамика (Е.О.Ковалевская, 2004). Однако необходимость проведения длительного курса лекарственной терапии путем внутримышечного введения водного раствора данного препарата приводит к увеличению сроков лечения пародонтита, требует обязательного включения в алгоритм лечения врача-иммунолога. Поэтому весьма перспективно изучить эффективность его местного применения. Кроме того, требует дальнейшего изучения вопрос о проявлениях эндотоксикоза при заболеваниях пародонта, использовании основных его параметров при проведении оценки эффективности комплексного лечения, включающего иммуномодулятор.

В ранее проведенных нами экспериментальных биохимических и морфологических исследованиях [2, 3] было доказано положительное действие препарата на течение экспериментального пародонтита с проявлениями эндотоксикоза у животных. В группе животных, которым моделировался пародонтит на фоне иммунокоррекции, не возникает классической воспалительной реакции в тканях пародонта, в связи с чем не обнаруживаются признаки эндогенной интоксикации организма. Процессы повреждения тканей пародонта на фоне иммунокоррекции развивались практически без участия макрофагальной реакции и клеток воспалительного инфильтрата.

Исследования показали возможность использования основных показателей эндотоксикоза (уровень молекул средней массы и проницаемость эритроцитарных мембран наряду с общепринятым исследованием — лейкоцитарная формула крови) для оценки выраженности воспалительного процесса при пародонтите и контроля лечения пародонтита. Полученные результаты свидетельствуют о снижении воспалительного процесса в тканях пародонта и эндогенной интоксикации в целом в организме под действием тамерита и целесообразности его использования в качестве противовоспалительного средства при пародонтите.

На основании этих данных аминодигидрофталазиндион натрия был включен в схему комплексного лечения заболеваний пародонта в клинике.

Нами разработана схема местного его применения (патент №2332998, дата публикации 10.09.2008). На этапе проведения закрытого или открытого кюретажа, лоскутной операции после удаления гра-

■ Таблица 1. Динамика индекса зубного налета на аппроксимальных поверхностях API-Approximal Plaque-Index (в %)

Время наблюдения	До начала лечения	Через 6 мес. после окончания лечения	Через 1 год после окончания лечения	Через 2 года после окончания лечения
Исслед. гр./ ХГП ср. тяж.	68,36±18,92	61,32±19,45 ($p^* < 0,05$; $p^{**} > 0,05$)	65,88±15,39 ($p^* > 0,05$; $p^{**} > 0,05$)	64,00±18,20 ($p^* > 0,05$; $p^{**} > 0,05$)
Исслед. гр./ ХГП тяжелый	75,84±15,84	59,81±20,49 ($p^* > 0,05$; $p^{**} < 0,05$)	64,67±18,32 ($p^* < 0,05$; $p^{**} > 0,05$)	67,54±12,92 ($p^* > 0,05$; $p^{**} > 0,05$)
Контрольн. гр./ ХГП ср. тяж.	67,75±7,61	64,48±16,37 ($p^* < 0,05$)	66,76±34,71 ($p^* > 0,05$)	66,89±21,47 ($p^* > 0,05$)
Контрольн. гр./ ХГП тяжелый	74,48±21,63	66,75±09,98 ($p^* < 0,05$)	65,55±23,74 ($p^* < 0,05$)	68,43±29 ($p^* < 0,05$)

нуляций, проведения поддесневого скейлинга и выравнивания поверхности корня проводилось орошение раневых поверхностей раствором данного иммуномодулятора (0,1 г в 2 мл).

Цель исследования: изучение клинической эффективности местного применения иммуномодулятора аминодигидрофалазина натрия в комплексном лечении воспалительно-деструктивных заболеваний тканей пародонта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для исследования было отобрано 96 пациентов, отрицательных в анкете о здоровье наличие хронических общесоматических заболеваний [ХОСЗ] либо имеющих ХОСЗ в стадии стойкой ремиссии, в возрасте от 18 до 50 лет, с диагнозом *хронический генерализованный пародонтит [ХГП] средней тяжести и ХГП тяжелой степени тяжести [код МКБ-10 K05.3]*.

В исследуемую группу были включены 58 пациентов (33 женщины и 25 мужчин), из них 42 пациента (26 женщин и 16 мужчин) с диагнозом ХГП средней тяжести и 16 пациентов (7 женщин и 9 мужчин) с диагнозом ХГП тяжелой степени тяжести. Контрольную группу составили 44 пациента (49 женщин и 19 мужчин) с тем же диагнозом: ХГП средней тяжести — 27 пациентов (19 женщин и 8 мужчин), ХГП тяжелой степени тяжести — 17 (6 женщин и 11 мужчин).

При планировании лечения и для оценки его эффективности и стабильности результата использовались следующие методы.

Для фиксации клинического состояния тканей пародонта использовалась «Карта пародонтологического обследования», принятая в системе клиник МЕДИ (Санкт-Петербург), в которой, кроме паспортных данных (Ф.И.О., дата рождения пациента) и даты обследования, в определенных графах в числе других показателей фиксировались:

- 1) глубина пародонтальных карманов в шести точках по периметру каждого зуба в мм (3 точки вестибулярно и 3 — язычно);
- 2) кровоточивость в баллах от 0 до 4 в соответствии с индексом РВІ;
- 3) наличие зубного налета на аппроксимальных поверхностях «+/-» в соответствии с индексом API.

В карте также фиксировались особенности архитектоники мягких тканей в области отдельных зубов (количество прикрепленной десны, тип прикрепления уздечек верхней и нижней губ, языка, наличие слизистых тяжей, глубина преддверия полости рта) и ортодонтические особенности пациента (тип смыкания зубов, атипичное положение отдельных зубов, скученность).

Для объективной оценки клинического состояния пародонта пациентов была изучена динамика основных гигиенических и пародонтологических параметров:

- 1) Уровень гигиены контролировали с помощью упрощенного индекса зубного налета на аппроксимальных поверхностях API-Approximal Plaque-Index (D.E. Lange, H. Plagmann, 1977). Значения API < 35% свидетельствуют об активном участии пациента в лечебных мероприятиях.
- 2) Степень воспаления десны оценивалась с помощью индекса кровоточивости десневых сосочков РВІ-*parilla bleeding index* (U.P. Saxer, M.R. Muhiemann, 1975). Оценка кровоточивости осуществлялась в баллах через 30 сек. после зондирования по 5-балльной системе. Значение индекса вычис-

ляется путем суммирования показателей всех зубов и деленное на количество зубов.

- 3) Оценка потери пародонтального прикрепления (величина рецессии и глубина пародонтального кармана в мм). Измерение глубины пародонтальных карманов (расстояние от видимого края десны до дна кармана) проводилось в 6 точках по периметру каждого зуба (дистально-щечно, щечно, мезиально-щечно, мезиально-орально, орально, дистально-орально) в миллиметрах с помощью градуированного пародонтологического зонда; данные фиксировались в «Карте пародонтологического обследования» (F 32). Этим же зондом фиксировалась величина рецессии десны (расстояние от эмалево-цементного соединения до края десны) в мм с вестибулярной и небной сторон каждого зуба. Величина потери пародонтального прикрепления принималась как сумма глубины пародонтального кармана и величины рецессии (расстояние от эмалево-цементного соединения до дна пародонтального кармана). Для оценки выраженности воспаления десны наиболее информативным показателем является глубина пародонтального кармана. Для оценки динамики состояния высчитывались средние значения глубины пародонтальных карманов у каждого пациента и в исследуемых группах.

- 4) Тяжесть поражения пародонта определялась с помощью пародонтального индекса PI (Russel, 1956). При клинических проявлениях гингивита он не должен превышать 1. Начальному пародонтиту соответствуют значения 0,5-1,9. Пародонтиту средней тяжести — 1,5-5. Показатели индекса от 4 до 8 баллов соответствуют тяжелой степени пародонтита.

Рентгенологическая оценка состояния тканей пародонта осуществлялась на основании снимков ОПТГ (ортопантомограмма), выполненных на цифровом ортопантомографе с цефалостатом «Рантес» (Финляндия), и их анализа с использованием компьютерной программы «ОРТО плюс» (В.Н. Трезубов, Р.А. Фадеев, М.А. Чибисова с соавт., 2007). Работа с программой «ОРТО плюс» подразумевает введение рентгеновского изображения в базу данных с последующей оценкой плотности костной ткани на основании оптической остеоденситометрии. Для анализа ОПТГ выделялась костная ткань в области каждого зуба верхней и нижней челюстей и фиксировалась оцененная оптическая плотность ткани в % град. Сравнивались как показатели в области каждого конкретного зуба, так и изменение средних показателей по ОПТГ в динамике по группам.

Помимо клинических исследований, проводились морфологические исследования фрагментов тканей (грануляции, фрагменты маргинальной десны), удаленные при проведении закрытого и открытого кюретажа, лоскутных операций на этапах лечения. Исследование материала проводилось на базе Института иммунологии и физиологии УрО РАН (г. Екатеринбург). Забор тканей для морфологического исследования в исследуемой группе проводился, как правило, во время первичного вмешательства на пародонте и во время лоскутных операций, то есть через несколько недель после применения иммуномодулятора на подготовительном этапе. Кроме того, у части пациентов в контрольной группе был проведен забор тканей через 6 месяцев после окончания лечения, во время поддерживающей терапии. Всего было исследовано 32 гистологических препарата.



■ Рис. 1. Орошение пародонтальных карманов

Комплексное лечение пародонтита состояло из следующих этапов:

- Профессиональная гигиена полости рта и обучение навыкам индивидуальной гигиены полости рта и гигиениста стоматологического.
- Санация полости рта.
- Планирование ортодонтического лечения (в том числе постоянное шинирование).
- Консервативное и хирургическое лечение пародонтита (закрытый и открытый кюретаж, лоскутные операции).

При ХГП средней тяжести проводили поддесневой скейлинг, выравнивание поверхности корня и кюретаж грануляций всех имеющих зубов одномоментно или посегментно. При тяжелом ХГП также проводилось консервативное пародонтологическое лечение (кюретаж, поддесневой скейлинг, выравнивание поверхности корня) в качестве подготовки к хирургическому этапу. Через 1-3 месяца проводилась лоскутная операция с применением материалов, способствующих восстановлению костной ткани.

- Всем пациентам при необходимости осуществлялось временное протезирование, а через 6-8 месяцев — постоянное рациональное протезирование (в том числе с применением имплантатов).

В исследуемой группе пациентов на этапах лечения после удаления грануляций, проведения поддесневого скейлинга и выравнивания поверхности корня проводилось орошение раневых поверхностей раствором иммуномодулятора (тамерит) (0,1 г в 2 мл). При лоскутных операциях далее проводилось введение в костный дефект остеотропных материалов, мембран и наложение швов. По окончании проводилось наложение пародонтальной повязки («Coe-pak»). На рис. 1 представлена методика орошения пародонтальных карманов иммуномодулятором на этапе поддесневого скейлинга.

Все пациенты приглашались на контрольные осмотры через 3 мес., 6 мес., 12 мес., в дальнейшем — через каждые 12 мес. после окончания хирургического или консервативного пародонтологического этапа. Оценка состояния пародонта на основе заполнения пародонтограммы проводилась на каждом приеме, после проведения лоскутных операций (первый раз — через 6 месяцев).

Ортопантомограмма выполнялась при планировании лечения, через 6, 12 и 24 месяцев после проведенного лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного лечения во всех группах отмечалось улучшение клинического состояния тканей пародонта. У большинства пациентов на контрольном осмотре через 2 недели после применения аминодигидрофалазина натрия определялся плотный бледно-розовый десневой край, отсутствие признаков воспаления, уменьшение подвижности зубов. Большинство пациентов отмечало улучшение общего состояния.

Изучение уровня гигиены у пациентов по данным динамики упрощенного индекса зубного налета на аппроксимальных поверхностях (API) на этапах диспансерного наблюдения представлено в табл. 1.

(Продолжение следует.)