



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

## (Часть I)

### **И.А.Госьков**

• 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 архитектуры 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. Muhlemann, 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 у 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.)