

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

*В. Ф. Михальченко, И. В. Фирсова, С. В. Крайнов,
А. Н. Попова, А. Т. Яковлев*, С. В. Дьяченко*

**Кафедра терапевтической стоматологии,
*кафедра клинической лабораторной диагностики с курсом КЛД ФУВ ВолГМУ**

Хронический генерализованный пародонтит занимает особое место в структуре стоматологической заболеваемости лиц пожилого и старческого возраста. Распространенность пародонтопатий в указанных возрастных группах стремится к 100 % и является ведущей причиной потери естественных зубов и дальнейшей «инвалидизации» зубочелюстной системы [7, 8, 17].

Генерализованный пародонтит представляет собой комплексную медико-социальную проблему, способную влиять на качество жизни пациента. Кроме того, данное заболевание является очагом хронической инфекции, приводящим к сенсibilизации организма и дезорганизации механизмов иммунологической реактивности [3, 16].

Сложности в понимании этиопатогенеза пародонтита, анатомо-физиологических и социально-психологических особенностей геронтопародонтологических больных, наконец, факторов полиморбидности и иммуностарения являются главной причиной отсутствия комплексного понимания данной проблемы, а, следовательно – успешного лечения названной патологии [4, 8].

Большое внимание современных исследователей приковано к изучению роли иммунологического компонента в патогенезе пародонтита, возникновение которого зависит от характера бактериально-гостальных взаимоотношений. Дальнейшее возникновение местного тканевого ответа (при выраженном патогенном действии бактерий) детерминирует развитие деструктивных процессов, которые в пожилом возрасте нередко носят необратимых характер [2, 12, 14, 18].

Иммунная система в пожилом возрасте претерпевает определенные изменения, именуемые термином «иммуностарение». Данные процессы способны оказывать влияние на клиническое проявление заболеваний, поскольку

приводят к дисбалансу факторов местного и системного иммунитета. Отсюда возникающая аутоагрессия (увеличение концентрации литических ферментов), тканевая деструкция, наблюдаемые на фоне слабовыраженности воспалительных реакций, нередко протекающих по гипоэргическому типу [9, 12, 14, 16].

Таким образом, значительная роль иммунологического компонента в патогенезе, развитии и течении воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта – очевидна, что диктует необходимость дополнения комплексного лечения пародонтита средствами, оптимизирующими иммунные механизмы. Следовательно, особую важность в геронтопародонтологии имеет иммуномодулирующая терапия, основная цель которой – гармонизация иммунного статуса человека [2, 3, 8].

Среди большого числа иммуномодулирующих препаратов, применяемых в стоматологической практике, особого внимания заслуживают Имудон и галавит.

Имудон [ФАРМСТАНДАРТ-ТОМСКХИМ-ФАРМ ОАО (Россия)] – иммуностимулирующее лекарственное средство бактериального происхождения для местного применения в стоматологии. Представляет собой поливалентный антигенный комплекс, смесь лизатов бактерий, состав которой соответствует возбудителям, наиболее часто вызывающим воспалительные процессы в полости рта и глотки [11, 13].

Галавит [СЭЛВИМ ООО (Россия)] – иммуномодулирующий препарат с противовоспалительным действием. Механизм действия связан со способностью влиять на функционально-метаболическую активность макрофагов. При воспалительных заболеваниях обратимо ингибирует избыточный синтез провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода. Препарат

стимулирует бактерицидную активность нейтрофильных гранулоцитов, усиливая фагоцитоз и повышая неспецифическую резистентность организма к инфекционным заболеваниям [1, 5, 6, 10].

Цель работы

Оценить клиническую эффективность иммуномодулирующей терапии, включенной в схему комплексного лечения лиц пожилого возраста с хроническим генерализованным пародонтитом.

Методика исследования

Под наблюдением находилось 83 человека в возрасте 60–74 лет [пожилой возраст по классификации Регионального бюро ВОЗ (Киев, 1963 г.)] с диагнозом хронический генерализованный пародонтит (ХГП) средней степени, из них мужчин – 35 (42,2 %), женщин – 48 (57,8 %). Средний возраст составил $(65,83 \pm 0,78)$ лет. Пациенты были распределены на 3 клинические группы. В первой группе (29 человек) было проведено традиционное лечение ХГП, рекомендованное Национальным руководством по пародонтологии; во второй (26 человек) и третьей (28 человек) группах в традиционную схему лечения был включен этап иммуномодуляции препаратами «Имудон» и «Галавит» соответственно.

Галавит назначали сублингвально, по 1 таблетке 4 раза в день в течение 5 дней, затем – по 1 таблетке 4 раза в день через 3 суток, общий курс составил 3 недели. Схема назначения имудона была следующая: по 6 таблеток в день, рассасывая (не разжевывая) в ротовой полости с интервалом в 2 часа. Продолжительность курса – 20 дней. Группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Клиническое обследование включало оценку папиллярно-маргинально альвеолярного индекса (РМА), а также эффективность противовоспалительного действия проводимого лечения по данным редуции названного индекса: сравнения цифровых показателей индексов РМА при n-ом посещении с данными первичного осмотра, рассчитанной по формуле:

$$\text{Эффективность}(\%) = \frac{\text{РМА}(1) - \text{РМА}(n)}{\text{РМА}(1)} \times 100 \%,$$

где РМА(1) – значение индекса при первичном осмотре; РМА(n) – значение индекса при n-ом осмотре (Улитовский С. Б., 2008).

Оценка местного иммунитета включала определение концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ФНО- α в десневой жидкости.

Клинико-лабораторное обследование проводилось в сроки: до начала лечения, через 7, 14, 21 и 30 дней.

Материалом исследования служила десневая жидкость из десневой борозды/пародонтального кармана. Забор десневой жидкости проводили по методике, разработанной Н. А. Чукаевой (1990). Забор десневой жидкости осуществлялся в области 3–4-го зубов при каждом обследовании пациента.

Для оценки содержания в материале цитокинов применялся «сэндвич»-вариант иммуноферментативного анализа с применением моно- и поликлональных антител.

Концентрацию ИЛ-1 β определяли методом иммуноферментативного анализа (ИФА), используя набор «ИЛ-1 β -ИФА-Бест» (кат. № 8768, РУ № ФСР 2009/04034) фирмы «Вектор-Бест» (п. Кольцово, Новосибирская область), чувствительность 1 пг/мл, диапазон 0–250 пг/мл.

Уровень ФНО- α также изучали с помощью ИФА, применяя диагностический набор «ФНО-ИФА-Бест» (кат. № 8756, РУ № ФСР 2008/01835), ЗАО «Вектор-Бест» (п. Кольцово, Новосибирская область), чувствительность 1 пг/мл, диапазон 0–250 пг/мл.

Для каждого параметра рассчитывались следующие величины: средние арифметические величины (M), среднее квадратичное отклонение (σ), ошибки репрезентативности (m) и коэффициент вариации (C).

Достоверность различий между группами (p) оценивали по критерию Стьюдента (t). Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$; $t \geq 2$.

Результаты исследования и их обсуждение

При первичном обследовании пациентов были обнаружены сопоставимые значения РМА, а также ИЛ-1 β и ФНО- α в десневой жидкости, не имеющие достоверных различий между группами ($p > 0,05$) (табл. 1, 2; рис. 1–3).

Таблица 1

Динамика РМА (в %) в процессе лечения (М ± m)

Группа	До лечения	7-й день	14-й день	21-й день	30-й день
1-я	49,42 ± 1,75	24,04 ± 1,2*	8,96 ± 0,46*	3,39 ± 0,19*	3,49 ± 0,33*
2-я	49,76 ± 1,37	21,26 ± 0,96*	7,22 ± 0,44* ** (1)	2,65 ± 0,21* ** (1)	1,57 ± 0,22* ** (1)
3-я	50,33 ± 1,41	16,31 ± 0,52* ** (1,2)	4,39 ± 0,22* ** (1, 2)	1,56 ± 0,15* ** (1, 2)	0,91 ± 0,19* ** (1, 2)

* Достоверность различий со значениями до лечения ($p < 0,05$);

** достоверность различий между группами (в скобках указан номер группы) ($p < 0,05$).

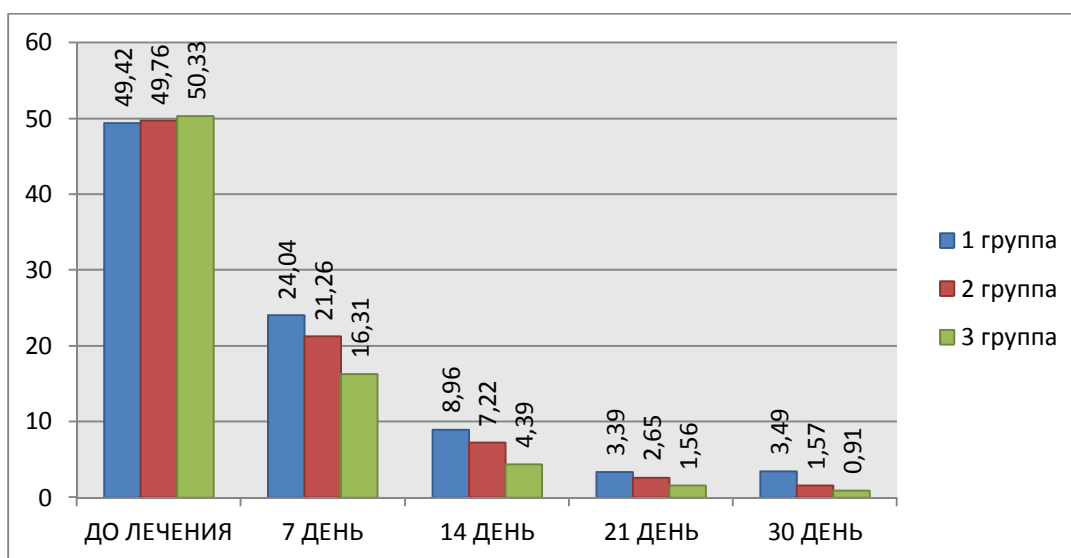


Рис. 1. Динамика значений РМА (в %) обследованных лиц в процессе лечения

Таблица 2

Динамика уровня цитокинов десневой жидкости в процессе лечения (М ± m)

Группа	Показатель	До лечения	7-й день	14-й день	21-й день	30-й день
1-я	ИЛ-1β (пг/мл)	25,13 ± 0,26	24,25 ± 0,4	22,18 ± 0,41*	20,73 ± 0,36*	18,58 ± 0,39*
	ФНО-α (пг/мл)	18,96 ± 0,41	18,46 ± 0,39	17,6 ± 0,6	16,76 ± 0,51*	14,24 ± 0,37*
2-я	ИЛ-1β (пг/мл)	24,79 ± 0,29	23,2 ± 0,41*	20,53 ± 0,44* ** (1)	18,66 ± 0,33* ** (1)	16,71 ± 0,32* ** (1)
	ФНО-α (пг/мл)	18,81 ± 0,37	17,57 ± 0,34*	15,74 ± 0,37* ** (1)	15,0 ± 0,44* ** (1)	11,86 ± 0,36* ** (1)
3-я	ИЛ-1β (пг/мл)	24,75 ± 0,32	22,86 ± 0,59*	20,0 ± 0,39* ** (1)	18,21 ± 0,41* ** (1)	15,45 ± 0,38* ** (1, 2)
	ФНО-α (пг/мл)	18,74 ± 0,43	16,34 ± 0,46* ** (1, 2)	15,07 ± 0,57* ** (1)	12,65 ± 0,56* ** (1, 2)	9,22 ± 0,35* ** (1, 2)

* Достоверность различий со значениями до лечения ($p < 0,05$);

** достоверность различий между группами (в скобках указан номер группы) ($p < 0,05$).

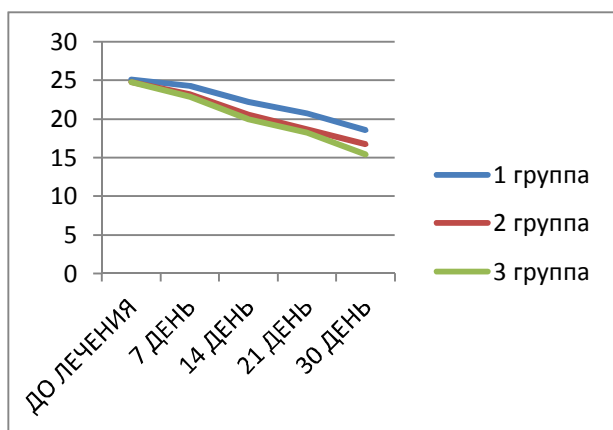


Рис. 2. Динамика уровня ИЛ-1β (пг/мл)

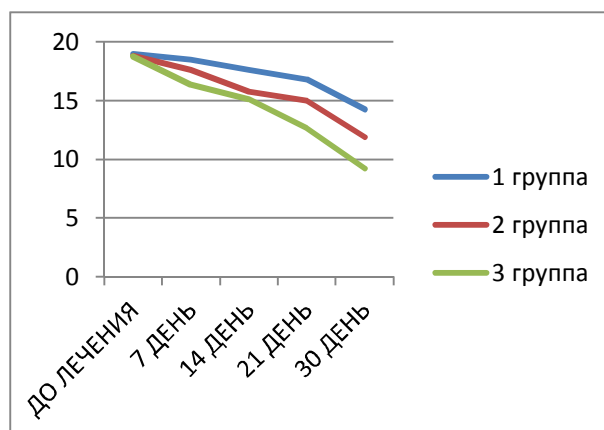


Рис. 3. Динамика уровня ФНО-α (пг/мл)

Однако уже через 7 дней после начала лечения обнаружилась тенденция к снижению указанного индекса до значений, имеющих достоверные различия с данными, полученными при первичном клиническом обследовании ($p < 0,05$).

Причем РМА в 3-й группе оказался достоверно ниже, чем в 1-й и 2-й. В то же время показатель редукции указанного индекса во 2-й группе был статистически достоверно выше, чем в 1-й, а в 3-й – чем в 1-й и 2-й группах ($p < 0,05$) (табл. 3, рис. 4).

Таблица 3

Оценка эффективности противовоспалительного действия проведенного лечения (по данным редукции РМА, %) ($M \pm m$)

Группа	7-й день	14-й день	21-й день	30-й день
1-я	$51,96 \pm 1,09$	$82,67 \pm 0,54$	$94,0 \pm 0,27$	$93,86 \pm 0,48$
2-я	$57,85 \pm 1,46^{**}(1)$	$86,37 \pm 0,73^{**}(1)$	$95,65 \pm 0,42^{**}(1)$	$97,94 \pm 0,41^{**}(1)$
3-я	$68,21 \pm 0,84^{**}(1, 2)$	$92,28 \pm 0,42^{**}(1, 2)$	$97,87 \pm 0,31^{**}(1, 2)$	$99,31 \pm 0,38^{**}(1, 2)$

** Достоверность различий между группами (в скобках указан номер группы) ($p < 0,05$).

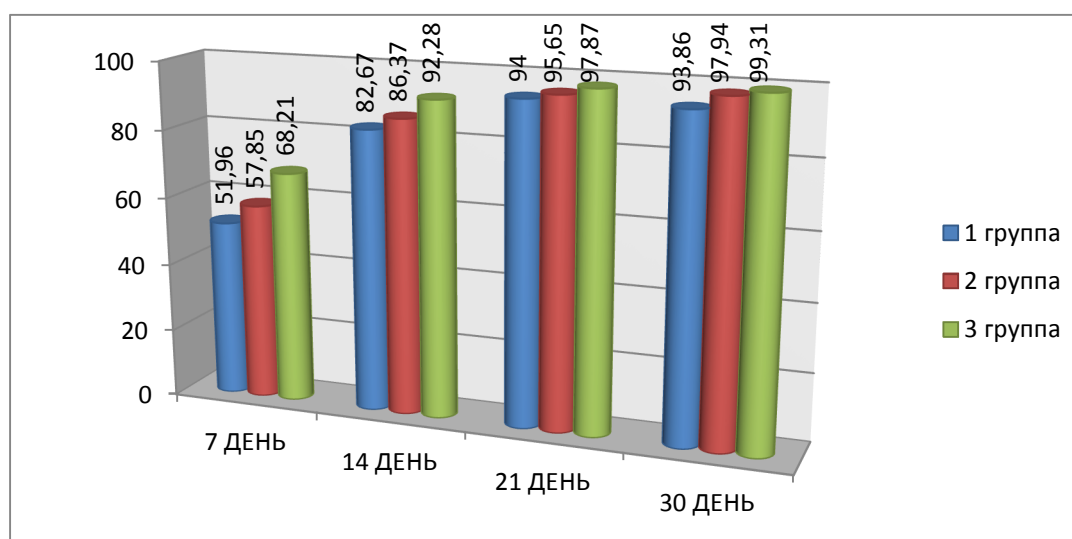


Рис. 4. Оценка эффективности противовоспалительного действия проведенного лечения ХГП в обследованных группах (по данным редукции РМА, %)

Указанные тенденции верифицировали большую клиническую эффективность иммуномодуляции, по сравнению с традиционным лече-

нием, а также более скорое «включение в работу» галавита, нежели имудона. Это также подтверждалось лабораторными данными.

В частности, в указанные сроки отмечалось снижение уровня ИЛ-1 β и ФНО- α в десневой жидкости, причем достоверным данное снижение было во 2-й и 3-й группах ($p < 0,05$). Причем, концентрация ФНО- α в 3-й группе оказалась достоверно ниже, чем во 2-й ($p < 0,05$) (табл. 2, рис. 2, 3).

На 14-е сутки наблюдений описанная выше динамика клинических и лабораторных показателей сохранилась. Средние значения РМА во 2-й группе были статистически достоверно ниже, чем в 1-й, а в 3-й – чем в первых двух; равно как и показатель редукции РМА, что подтверждало большую противовоспалительную эффективность иммуномодуляции ($p < 0,05$) (табл. 1, 3). Уровень цитокинов также продолжил снижаться до значений, имеющих достоверные различия с данными первичного обследования (за исключением ФНО- α в 1-й группе). При этом во 2-й и 3-й группах указанные лабораторные показатели были достоверно ниже, чем в 1-й ($p < 0,05$) (табл. 2).

Через три недели, после начала лечения, РМА продолжил снижаться у всех пациентов. Достоверные различия между группами также сохранились, равно как и в отношении редукции индекса. Концентрация цитокинов также продолжила снижаться во всех клинических группах. При этом в группах с иммунотерапией данные лабораторные показатели по-прежнему были статистически достоверно ниже, чем в 1-й группе ($p < 0,05$) (табл. 2).

Наконец, спустя месяц, после начал наблюдений, РМА незначительно вырос в 1-й группе и продолжил снижаться во 2-й и 3-й ($p < 0,05$). При этом в отношении средних величин индекса, а также его редукции отмечались статистически достоверные различия между группами, что верифицировало следовой эффект иммуномодулирующей терапии, а также большую эффективность галавита, нежели имудона (табл. 1, 3).

Концентрация цитокинов продолжила снижаться во всех трех клинических группах. При этом уровень ИЛ-1 β и ФНО- α во 2-й группе был достоверно ниже, чем в 1-й, а в 3-й – чем в 1-й и 2-й, что также обосновывало большую эффективность иммуномодуляции, в сравнении с традиционным лечением, а также галавита, при его сопоставлении с имудоном ($p < 0,05$) (табл. 2).

Заключение

Проведенное клинико-лабораторное обследование пожилых пациентов, страдающих хроническим генерализованным пародонтитом, выявило, что включение в схему комплексного лечения пожилых людей, страдающих ХГП, этапа иммуномодуляции повышает эффективность проводимых терапевтических мероприятий, способствует достоверно более активному и долгосрочному снижению выраженности клинических симптомов воспаления, а также нормализации показателей местного иммунитета, в сравнении с традиционной схемой комплексного лечения.

При этом имудон продемонстрировал меньшую клиническую эффективность в сравнении с галавитом. Представляется, что данный факт обусловлен различиями в фармакодинамике названных препаратов.

В частности, имудон представляет собой иммуностимулятор бактериального происхождения, то есть – смесь лизатов бактерий, в которую входят не все комплексы пародонтопатогенных микроорганизмов, а иммуностимулирующий эффект достигается главным образом активацией неспецифических компонентов иммунитета: усилением фагоцитоза, повышением секреции лизоцима и др. Отсюда – менее стойкий и выраженный следовой эффект терапии данным препаратом, в сравнении с галавитом.

В то же время механизм действия галавита связан с его способностью регулировать функционально-метаболическую активность клеток не только врожденного, но и адаптивного иммунитета (в т. ч. моноциты, макрофаги, нейтрофилы, НК-клетки). Препарат также нормализует фагоцитарную, бактерицидную и цитотоксическую активность иммунокомпетентных клеток. При этом происходит восстановление и гармонизация пониженной активности иммунитета, что составляет суть иммуномодуляции.

При инфекционно-воспалительных заболеваниях (к которым относится пародонтит) препарат обратимо ингибирует избыточный синтез провоспалительных цитокинов, в частности – ФНО- α и ИЛ-1 β , уровень которых определяет степень воспалительных реакций. Этим можно объяснить более выраженный и стойкий противо-

воспалительный эффект галавита по сравнению с имудоном (по данным редукции РМА) (рис. 4).

Стоит отметить, что препарат «Галавит» снижает выработку активных форм кислорода, тем самым снижая уровень оксидантного стресса и защищая ткани и органы от разрушитель-

ного воздействия радикалов. Что имеет особое значение в гериатрии, поскольку перекисное окисление липидов является одним из механизмов инволютивных процессов, происходящих в тканях, и ведущих к последующей аутоагрессии и деструкции.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гаража, Н. Н.* Цитоэнзимохимическая оценка применения препарата "Галавит" в терапии хронического генерализованного пародонтита / Н. Н. Гаража, Ю. Н. Майборода, Т. В. Маркина // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2011. – № 4 (24). – С. 21–24.
2. *Заболотный, Т. Д.* Состояние местного и системного иммунитета у больных с разным течением генерализованного пародонтита / Т. Д. Заболотный, Ю. Л. Бандрицкий В. Т. Дырык // Стоматология. – 2016. – Т. 95, № 6. – С. 23–25.
3. *Исамулаева, А. З.* Современные аспекты предупредительных методов диагностики и профилактики заболеваний пародонта / А. З. Исамулаева, А. А. Кунин // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т. 8, № 1. – С. 108–111.
4. *Какулия, И. С.* Особенности течения пародонтита в пожилом возрасте / И. С. Какулия // Медицинская сестра. – 2008. – № 5. – С. 10–11.
5. *Майборода, Ю. Н.* Оценка эффективности иммуномодулятора «Галавит» при лечении обострившегося катарального гингивита / Ю. Н. Майборода, Т. В. Маркина, Э. В. Урясьева // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2012. – № 3 (27). – С. 25–28.
6. *Маркина, Т. В.* Лечение воспалительных заболеваний пародонта с использованием иммуномодулирующего и противовоспалительного препарата «Галавит»: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т. В. Маркина. – Ставрополь, 2012. – 24 с.
7. О демографических предпосылках геронтостоматологии / С. В. Крайнов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 2. – С. 287.
8. О месте иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита у лиц пожилого возраста / С. В. Крайнов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. – С. 252.
9. *Ошноков, А. К.* Диагностическое и прогностическое значение определения цитокинов в десневой жидкости при хроническом пародонтите / А. К. Ошноков, Е. А. Брагин, Л. Ю. Барычева // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11, № 4. – С. 550–554.
10. Применение стоматологических био пленок, содержащих клиндамицин и галавит, в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита / С. Д. Арутюнов [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2011. – № 1. – С. 23–26.
11. *Фомичев, И. В.* Иммунологические аспекты применения препарата «Имудон» в комплексной терапии воспалительных заболеваний пародонта / И. В. Фомичев, Г. М. Флейшер // Медицинский алфавит. – 2014. – Т. 1, № 1. – С. 45–50.
12. Характеристика состояния тканей пародонта и гигиены полости рта у лиц старшего возраста при коморбидной патологии и пути ее улучшения / А. К. Иорданишвили [и др.] // Пародонтология. – 2018. – Т. 23, № 4 (89). – С. 4–8.
13. Эффективность «Имудона» в комплексном лечении больных хроническим генерализованным пародонтитом (клинико-лабораторное исследование) / В. А. Румянцев [и др.] // Верхневолжский медицинский журнал. – 2013. – Т. 11, № 3. – С. 33–35.
14. *Janeway, C. A.* Immunobiology (the immune system in health and disease). – 6th edition / C. A. Janeway, P. Travers, M. Walport. – New-York and London : Taylor and Francis Group, 2005. – 823 p.
15. *Miller, R.* Aging and immune function / R. Miller // Fundamental Immunology. – 4th ed. / Ed. W. E. Paul. – Philadelphia: Lippincott-Raven Publ, 1999. – P. 974–965.
16. *Muller, H. P.* Parodontologie / H. P. Muller. – New York : Stuttgart, 2004. – 256 p.
17. United Nations. Problems of the elderly and the aged. Draft programme arrangements for the World Assembly on the Elderly: report of the Secretary General. – New York, 2011. – 72 p.
18. *Williams, A.* Oral Microbiology and immunology / A. Williams, M. Yanagisawa. – 2007. – № 22. – P. 285–288.