

**ЧУДИНОВА**  
**Татьяна Николаевна**

**ОБОСНОВАНИЕ И ТАКТИКА ПРИМЕНЕНИЯ СРЕДСТВ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ  
КОРРЕКЦИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА У БОЛЬНЫХ С ПОЛИМОРБИДНОЙ  
ПАТОЛОГИЕЙ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ**

14.01.14 - стоматология  
14.01.04 – внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Санкт-Петербург - 2015**

Работа выполнена на кафедре терапевтической стоматологии и кафедре внутренних болезней стоматологического факультета ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

**Научные руководители:**

*Орехова Людмила Юрьевна* - доктор медицинских наук, профессор.

*Горбачева Ирина Анатольевна* - доктор медицинских наук, профессор.

**Официальные оппоненты:**

*Дрожжина Валентина Александровна* - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры стоматологии общей практики ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации,

*Баллюзек Марина Феликсовна* - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры факультетской терапии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета.

**Ведущая организация:** ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская Академия им. С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита диссертации состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2015 года в « \_\_\_\_ » часов на заседании Диссертационного Совета (Д.208.090.04) при ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И. П. Павлова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, тел. 8(812)4997104, e-mail: usovet@spb-gmu.ru) в зале заседаний Ученого Совета.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени И. П. Павлова МЗ РФ и на сайте <http://spb-gmu.ru>.

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2015 года

Ученый секретарь  
Диссертационного Совета,  
доктор медицинских наук

Ткаченко Татьяна Борисовна.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы

Воспалительные заболевания пародонта (ВЗП) продолжают оставаться одной из наиболее сложных и нерешенных проблем современной стоматологии. По данным Всемирной организации здравоохранения, ВЗП страдает в настоящее время 70-90% взрослого населения мира (Григорьян А.С. и др., 2004; Cronin A.J., 2008).

Распространенность воспалительных заболеваний пародонта чрезвычайно велика как в развитых, так и в развивающихся странах, и она имеет существенную тенденцию к повышению (Канкян А.П., Леонтьев В.К., 1998; Lund J.P, Drews T., Hetzer R., Reichart P.A. 2002; Nasatzky E., Rubinstein Y., Goultschin J., Schwartz Z. 2003; Brennan P.A, Thomas G.J, Langdon J.D. 2003 и мн. др.).

Признано, что в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта существенным звеном является запуск цитокинового каскада, который включает с одной стороны, выработку провоспалительных цитокинов, а с другой – противовоспалительных медиаторов. Соотношение между группами клеточных регуляторов во многом определяет характер течения и исход заболевания, что сопряжено с патологической активацией апоптоза, риск которой резко возрастает при сочетанной патологии в организме (Ковальчук Л.В. и соавт., 2000; Seymour G.J., Gemmell E., 2001). Однако к настоящему времени имеются лишь единичные исследования роли цитопротекторов в формировании, течении и исходах воспалительного поражения пародонта у больных с полиморбидной внутренней патологией.

Универсальные механизмы клеточного повреждения опосредованы свободно-радикальным повреждением биохимических субстратов, метаболическими нарушениями, в частности, минеральными дисбалансами и иммунопатологическим реагированием, что имеет патогенетическое значение в развитии ВЗП.

Лечение полиморбидной патологии представляет значительные трудности, тогда как адекватная комплексная терапия является гарантом профилактики ВЗП и вносит свой вклад в реабилитацию уже измененного пародонта.

Большой интерес для решения этой проблемы представляют препараты с так называемой мультимодальной метаболической активностью, одновременно проявляющие антиоксидантное, иммунокорректирующее и противовоспалительное действие (Подопригорова В.Г. и соавт., 1999; Шумский А.В., 2005), такие как: «Милдронат», «Мексидол», «Цитофлавин», «Циклоферон».

### Цель исследования

Разработать дифференцированные программы метаболической коррекции в комплексном лечении больных с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне внутренней патологии.

### Задачи исследования

1. Изучить показатели состояния пародонта на фоне терапии препаратами метаболического действия в сопоставлении с общим состоянием организма.

2. Изучить влияние метаболической терапии на динамику ряда патогенетически значимых факторов:

- показателей свободно-радикального окисления белков;
- показателей баланса распределения макро- и микроэлементов внутри- и внеклеточно;
- количественную характеристику молекулярных модификаций в плазме крови.

3. Разработать дифференцированные показания к использованию препаратов метаболического действия в комплексном лечении больных с ВЗП на фоне внутренней патологии.

### **Научная новизна**

1. В работе впервые дана сравнительная оценка эффективности применения системно действующих препаратов метаболического действия у больных с ВЗП на фоне внутренней патологии.

2. Впервые изучены биохимические механизмы, определяющие цитопротективное действие «Милдроната», «Мексидола», «Цитофлавина», «Циклоферона» у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта, ассоциированными с полиморбидной внутренней патологией.

3. Впервые доказана клиническая эффективность препаратов метаболического действия, как в отношении патологии внутренних органов, так и самого пародонта, что подтверждено данными комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования пациентов.

4. Обнаружены новые данные об эффективном восстановлении баланса присутствия в биологических средах таких жизненно важных химических элементов, как Са, Na, К, Mg, Zn и Си вплоть до нормализации их содержания как в плазме крови, так и в эритроцитах, при этом не установлено статистически значимых преимуществ какого-либо из препаратов.

### **Практическая значимость работы**

1. Полученные данные позволяют осуществлять оптимальный целенаправленный выбор препаратов метаболического действия в комплексном лечении больных с ВЗП с учетом полиморбидной внутренней патологии.

2. Результаты исследования мотивируют необходимость систематического контроля состояния пародонта у больных с сочетанной внутренней патологией для своевременного выявления симптомов ВЗП как одного из ранних клинических признаков тканевого ремоделирования органов-мишеней в условиях окислительного стресса, сопровождающего внутреннюю патологию и предиктора развития новых поражений внутренних органов.

3. В исследовании показана полиорганный направленность действия препаратов с метаболической мультимодальной активностью, что позволяет расширять показания для их применения как для лечения стоматологических заболеваний, так для лечения полиморбидной внутренней патологии.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Множественная патология внутренних органов, объединенная системно действующими механизмами воспаления, сопряжена с формированием ряда метаболических нарушений, сопровождающих реакции окислительного стресса и приводящих к развитию воспалительных заболеваний пародонта прогрессирующего течения.

2. Для больных с воспалительными заболеваниями пародонта рекомендуется назначение препаратов комплексного метаболического действия, таких как «Милдронат», «Мексидол», «Цитофлавин», «Циклоферон».

3. Медикаментозная метаболическая терапия в организме полиморбидных больных нормализует окислительно-восстановительный метаболизм серы,

восстанавливает баланс распределения макро- и микроэлементов в эритроцитах и плазме крови, оптимизирует молекулярный состав плазмы крови, что коррелирует с улучшением клинического состояния, как тканей пародонта, так и пораженных внутренних органов.

### **Внедрение результатов исследования**

Материалы исследования используются в терапевтическом и стоматологических отделениях Поликлиники №31 ПСПбГМУ им. ак. И.П.Павлова – клинической базы кафедры терапевтической стоматологии, а также в терапевтическом, кардиологическом, гериатрическом отделениях и дневном стационаре СПбГУЗ «Клиническая больница святителя Луки» - клинической базы кафедры внутренних болезней стоматологического факультета ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

### **Личный вклад автора**

Автором проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, определена идея исследования и методы его выполнения, организовано диагностическое обследование пациентов, составлен и реализован план обследования внутренних органов, проведено профилактическое стоматологическое лечение. В целом вклад автора превышает 90%.

### **Апробация работы**

Результаты исследования доложены и обсуждены на Научно-практической конференции с международным участием, посвященной памяти Э.С.Пушковой «Пушковские чтения», Санкт-Петербург, 20-21 ноября 2008г., III Национальном конгрессе терапевтов «Новый курс: консолидация усилий по охране здоровья нации», г. Москва, 5-7 ноября 2008г., Шестая научно-практическая конференция Ассоциация Гигиенистов Стоматологических Санкт-Петербурга и Ленинградской области, Санкт-Петербург, 15 февраля 2011г., III Российском конгрессе «Метаболический синдром: междисциплинарные проблемы», Санкт-Петербург, 23-24 октября 2013г.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 7 в изданиях, рекомендованных ВАК Минобразования РФ, и одна монография.

### **Объем и структура работы**

Диссертация состоит из введения, 4 глав - «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты исследования и лечения больных ВЗП», «Обсуждение результатов исследования», заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка, включающего 198 источников на русском языке и 119 на иностранных языках. Диссертация изложена на 135 страницах машинописного текста, иллюстрирована 25 таблицами, 3 рисунками.

### Материалы и методы исследования.

Под наблюдением находились 140 больных с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) средней степени тяжести в стадии ремиссии (70 женщин и 70 мужчин), в возрасте от 29 до 62 лет, с множественными хроническими очагами инфекции ЛОР-органов (хронический тонзиллит, хронический фарингит, хронический гайморит), заболеваниями органов пищеварения, гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца, бронхиальной астмой, сахарным диабетом II типа, хроническим циститом и др.

По результатам обследования врачом-стоматологом (объективные, дополнительные методы, в том числе рентгенологическое исследование – ортопантограмма) для участия в исследовании отбирались только пациенты с ХГП средней степени тяжести в стадии ремиссии.

Разделение пациентов на группы производилось по приоритету внутренней соматической патологии.

Самой представительной явилась когорта больных с хронической очаговой инфекцией (ХрОИ), такой как хронический тонзиллит, хронический ларингит, хронический фарингит. Из нее были сформированы две группы пациентов по 35 человек для разных схем лечения (I и II группы).

В III группу (35 человек – 25%) были включены пациенты с преобладанием клинических проявлений хронических заболеваний органов пищеварения, такими как хронический гастрит (А, В, С), гастроэзофагально-рефлюксная болезнь, функциональные расстройства сфинктера Одди и желчевыводящих путей, хронические панкреатиты, хронические холециститы.

В IV группу (35 человек – 25%) были включены пациенты с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ССС), такими как ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертоническая болезнь (ГБ).

В каждой группе методом простой рандомизации выделили основную группу, состоящую из 20 человек, и контрольную, состоящую из 15 человек.

Пациенты основных групп получали лечение препаратами метаболического действия, в выборе которых учитывали наличие цитопротективных свойств в отношении органов, вовлеченных в приоритетную внутреннюю патологию.

Для лечения больных I группы применяли в качестве комплексного лечения «Циклоферон» (метилглюкамина акридоната) в качестве аппликаций (Линимент Циклоферона 5%) ежедневно после чистки зубов утром и вечером в сочетании с приемом таблетированной формы (циклоферон 150 мг) 3 таблетки натощак в 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 23 сутки.

Пациенты II группы использовали «Цитофлавин» в таблетированной форме 25 дней за 30 минут до еды 2 таблетки 2 раза в сутки и официальный раствор Цитофлавина для полоскания полости рта (состав: янтарная кислота, рибоксин и коферменты-витамины — никотинамид (витамин РР) и рибофлавин мононуклеотид (витамин В2)) ежедневно после чистки зубов утром и вечером также 25 дней.

Пациенты III группы применяли «Мексидол» 125 мг в таблетированной форме по 1 таблетке 3 раза в сутки 1 месяц и официальный раствор для полоскания полости рта (1мл раствора содержит этилметилгидроксипиридина сукцинат 50 мг, вспомогательное вещество – вода для инъекции) ежедневно после чистки зубов утром и вечером 1 месяц.

Пациенты IV группы применяли «Милдронат» в форме капсул по 250 мг по 1 капсуле 2 раза в день 1 месяц в сочетании с раствором для полоскания полости рта, приготовленного самостоятельно из данного препарата (состав: 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрат (милдронат)).

Пациенты контрольных групп для полоскания полости рта использовали препарат плацебо (состав: вода, физиологический раствор) в сочетании с таблетками плацебо.

Обследование всех больных в группах проводилось по единому плану:

1. Опрос, при котором выясняли роль средств и качества гигиены полости рта и обращали особое внимание на определение функциональных возможностей пациента, оценку состояния собственного здоровья, субъективную оценку степени его болезни (качество жизни).
2. Осмотр врачом стоматологом с заполнением медицинской карты.
3. Дополнительные методы стоматологического обследования включали в себя оценку гигиенических индексов, которая проводилась по стандартным методикам:
  - гигиенический индекс полости рта Ю.А.Федорова и В.В.Володкиной (1971),
  - упрощенный гигиенический индекс ОНI-S (J.C.Green, J.R. Vermillion, (1969),
  - индекс зубного налета Silness-Loe (1964).

Оценка пародонтальных индексов по стандартным методикам включала использование:

- папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА индекс, Massler, Schour 1949, в модификации Parma, 1960);
- индекс кровоточивости (ИК) (Muhleman, 1971).

Рентгенологическое обследование:

- ортопантограмма.

Функциональные методы исследования:

- Оценку локальной гемодинамики и микроциркуляции проводили методом ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) с определением линейной и объемной скорости кровотока.

4. Общесоматическое клиническое обследование больных включало объективную оценку состояния внутренних органов по данным осмотра врачами-интернистами, лабораторных и инструментальных исследований в соответствии с регламентированными клиническими стандартами. Были использованы разработанные шкалы балльной оценки выраженности симптомов выявленных внутренних заболеваний.

5. Клинико-лабораторные методы исследования:

- тест на С-реактивный белок;
- окисление белков оценивали методом амперометрического титрования с определением концентрации восстановленной серы (в SH-группах) и окисленной (в SS- соединениях) в белковой фракции крови (Соколовский В.В., 1996);
- определение содержания Ca, Mg, K, Na, Zn, Cu в плазме крови и в эритроцитах проводили методом атомно-адсорбционной спектрометрии;
- спектральный анализ плазмы крови с оценкой диаметра субстратов её молекулярного состава и их концентрации осуществляли методом лазерной корреляционной спектроскопии (ЛКС) (Ватора Ю.И., Носкин Л.А., 2002).

Статистическая обработка полученных данных, а также построение таблиц и диаграмм осуществлялись с помощью стандартных пакетов программ Windows XP Professional (Microsoft Corp., США), Microsoft Office Excel 2007 на персональном компьютере Intel Celeron в соответствии с общепринятыми методами, используемыми в медицинской статистике.

Критический уровень достоверности (р) нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

### **Результаты исследования.**

У всех пациентов до лечения уход за полостью рта был недостаточным, о чем свидетельствуют высокие исходные показатели гигиенических и пародонтальных индексов (Таблица 1). Отсутствие их достоверных отличий в основных и контрольных

группах является признаком однородности клинических характеристик пациентов, включенных в исследование.

Таблица 1 – Исходные данные гигиенических и пародонтальных индексов у полиморбидных больных с ВЗП

Группы наблюдения	ИГФВ (баллы)	ОHI-s (баллы)	PMA (%)	ИК (баллы)	ИЗН (баллы)
Основная группа I	2,36±0,05 *	2,3±0,1*	56±4*	1,7±0,1*	2,1±0,1*
Контрольная группа I	2,16±0,06 *	2,2±0,9*	53±3*	1,3±0,2*	1,9±0,2*
Основная группа II	2,61±0,04 *	2,2±0,2*	58±5*	1,7±0,2*	2,2±0,3*
Контрольная группа II	2,21±0,05 *	2,0±0,2*	49±4*	1,4±0,3*	2,0±0,2*
Основная группа III	2,72±0,18 *	1,8±0,2*	61±4*	1,8±0,2*	2,4±0,2*
Контрольная группа III	2,32±0,12 *	1,8±0,2*	55±6*	1,6±0,3*	2,3±0,2*
Основная группа IV	2,66±0,22 *	1,6±0,1*	48±3*	1,6±0,1*	2,0±0,1*
Контрольная группа IV	2,42±0,18 *	1,6±0,1*	47±4*	1,4±0,3*	1,8±0,2*
* достоверность отличия от нормы (p < 0,05)					

В результате ультразвукового доплерографического исследования сосудов пародонта было установлено достоверное снижение (p<0,05) линейной и объемной скоростей кровотока во всех группах наблюдения: в области верхней челюсти линейная скорость снижалась в среднем до 0,204± 0,014 мм/с, объемная – до 0,09±0,0002 мм/с; в области нижней челюсти линейная скорость снижалась в среднем до 0,22± 0,015 мм/с, объемная – до 0,103±0,0002 мм/с.

При проведении непрямой холодовой пробы в процессе ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) были выявлены все типы реактивности сосудов, при этом чаще всего прослеживался ослабленный тип сосудистой реакции на холод (Таблица 2).



Таблица 2 – Исходные данные УЗДГ у полиморбидных больных с ВЗП

Группы наблюдения	челюсть	Нормальный тип реакции	Ослабленный тип реакции	Атипичный тип реакции
Основная группа I	ВЧ	5(25%)	8(40%)	7(35%)
	НЧ	7(35%)	11(55%)	2(10%)
Контрольная группа I	ВЧ	2(13,3%)	8(53,3%)	5(33,3%)
	НЧ	4(26,67%)	9(60%)	2(13,3%)
Основная группа II	ВЧ	3(15%)	11(55%)	6(30%)
	НЧ	12(60%)	0	8(40%)
Контрольная группа II	ВЧ	2(13,3%)	9(60%)	4(26,67%)
	НЧ	7(46,67%)	5(33,3%)	3(20%)
Основная группа III	ВЧ	13(65%)	5(25%)	5(25%)
	НЧ	0	6(30%)	14(70%)
Контрольная группа III	ВЧ	7(46,67%)	5(33,3%)	3(20%)
	НЧ	1(6,67%)	5(33,3%)	9(60%)
Основная группа IV	ВЧ	0	11(55%)	9(45%)
	НЧ	1(5%)	6(30%)	13(65%)
Контрольная группа IV	ВЧ	0	9(60%)	6(40%)
	НЧ	0	8(53,3%)	7(46,67%)

Следует отметить, что при сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваниях и патологии органов пищеварения наиболее часто проявлялась атипичная реакция сосудов нижней челюсти на холодовую пробу.

Исходный уровень С-реактивного белка в крови свидетельствовал о наличии риска системного воспалительного каскада в организме (Таблица 3).

Таблица 3 - Исходные показатели биохимического анализа крови у полиморбидных больных с ВЗП

Группы наблюдения	С-реактивный белок (мг/л)	Референтные значения нормы (мг/л)
Основная группа I	6,2±0,1*	<4
Контрольная группа I	6,2±0,1*	
Основная группа II	5,8±0,2*	
Контрольная группа II	5,8±0,2*	
Основная группа III	6,1±0,1*	
Контрольная группа III	6,1±0,1*	
Основная группа IV	6,0±0,2*	
Контрольная группа IV	6,0±0,2*	
* достоверность отличия от нормы (p < 0,05)		

Дополнительное лабораторное обследование больных с ВЗП, отягощенных сочетанной патологией внутренних органов, выявило у них признаки окислительного стресса в белковой фракции крови. Тиол-дисульфидное отношение (ТДО) было резко снижено за счет нарушения процессов в окислительно-восстановительном метаболизме тиоловых соединений (снижение уровня восстановленной серы, общей серы, высокий уровень окисленной серы) (Таблица 4).

Таблица 4 – Исходные показатели свободно-радикального окисления белков крови у полиморбидных больных с ВЗП

Группа	Показатели			
	SS (мМоль/л)	SH (мМоль/л)	ТДО (SH:SS)	S белков общая
Основная группа I	4,89 ± 0,24*	6,73 ± 0,28*	1,40 ± 0,15*	11,64 ± 1,10*
Контрольная группа I	4,84±0,3*	6,9±0,24*	1,5±0,13*	10,9±0,9*
Основная группа II	5,46 ± 0,28*	4,17 ± 0,62*	0,84 ± 0,26*	9,62 ± 0,14*
Контрольная группа II	5,51±0,32*	4,21±0,32*	0,82±0,22*	9,51±0,18*
Основная группа III	5,48 ± 0,08*	4,48 ± 0,16	0,80 ± 0,20*	9,89 ± 0,16*
Контрольная группа III	5,43±0,06*	4,39±0,12*	0,82±0,15*	9,76±0,12*
Основная группа IV	5,12 ± 0,31*	7,06 ± 0,18*	1,64 ± 0,24*	12,14 ± 0,15
Контрольная группа IV	5,18±0,29*	7,03±0,2*	1,54±0,21*	12,11±0,12
Референтные значения	3,65 ± 0,33	8,98 ± 0,48	2,45 ± 0,15*	12,61 ± 1,11*
* достоверность отличия от нормы (p < 0,05)				

Изучение особенностей распределения макро- и микроэлементов в биологических средах выявило увеличение содержания в клетках Ca (p < 0,05) на фоне недостаточного присутствия в них Mg (p < 0,05), Zn (p < 0,05), Cu (p < 0,05) при дефиците этих элементов и в циркулирующей плазме крови (p < 0,05).

Изучение состава плазмы крови по размерам входящих в нее субстратов показало, что у всех пациентов, включенных в исследование, характерным отклонением явилось высокое присутствие в плазме крови крупноразмерных соединений (более 800нм: основная группа I – 40%, основная группа II - 36%, основная группа III – 36%, основная группа IV – 43%, что неизбежно повышает вязкость крови и может служить фактором микроциркуляторных нарушений в тканях .

Значительная репрезентативность 6 фракции, в которой, как правило, обнаруживаются циркулирующие иммунные комплексы, нагруженные активированными компонентами системы комплемента, может быть косвенным свидетельством иммунопатологического сопровождения воспалительного процесса в организме.

Таким образом, первичное обследование полиморбидных пациентов с ВЗП, включенных в исследование, позволило установить некоторые общие закономерности развивающихся у них метаболических нарушений. Установленные метаболические сдвиги

явились основанием для назначения этим больным препаратов с мультимодальной метаболической активностью. В качестве средств такой терапии были избраны следующие препараты: Циклоферон, Цитофлавин, Мексидол, Милдронат, которые назначались больным, в соответствующих группах наблюдения – I, II, III, IV.

По результатам внутригруппового анализа (критерии Уилкоксона), во всех группах через 1 месяц лечения наблюдалось достоверное снижение показателей индексов гигиены (ИГФВ, ОНI-s, ИЗН) и пародонтальных индексов (РМА, ИК) по сравнению с исходными показателями ( $p < 0,05$ ), что объективно свидетельствует об улучшении состояния пародонта во всех группах наблюдения (Таблица 5).

Таблица 5 - Динамика стоматологических показателей у полиморбидных больных с ВЗП после лечения

Группы	Сроки наблюдения	ИГФВ (баллы)	ОНI-s (баллы)	ИЗН (баллы)	РМА (%)	ИК (баллы)
Основная группа I	до лечения	2,36±0,05	2,3±0,1	2,1±0,1	56%±4%	1,7±0,1
	после лечения	1,49±0,08* **	0,9±0,1* **	0,9±0,1* **	20%±2%* **	0,7±0,1*
Контрольная группа I	до лечения	2,16±0,06	2,2±0,9	1,9±0,2	53%±3%	1,3±0,2
	после лечения	1,90±0,07	1,90±0,08	1,6±0,3	45%±2%	1±0,3
Основная группа II	до лечения	2,61±0,04	2,2±0,2	2,4±0,3	58%±5%	1,7±0,2
	после лечения	1,20±0,02* **	1,1±0,1* **	1,2±0,2* **	26%±3%* **	0,8±0,2* **
Контрольная группа II	до лечения	2,21±0,05	2,0±0,2	2,0±0,2	49%±4%	1,4±0,3
	после лечения	1,9±0,1	1,7±0,2	1,7±0,3	42%±5%	1,2±0,2
Основная группа III	до лечения	2,72±0,18	1,8±0,2	2,4±0,2	61%±4%	1,8±0,2
	после лечения	1,50±0,14* **	0,9±0,2* **	1,1±0,1* **	21%±3%* **	0,6±0,2* **
Контрольная группа III	до лечения	2,32±0,12	1,8±0,2	2,3±0,2	55%±6%	1,6±0,3
	после лечения	2±0,2	1,5±0,2	2±0,2	48%±7%	1,1±0,2
Основная группа IV	до лечения	2,66±0,22	1,6±0,1	2,0±0,1	48%±3%	1,6±0,1
	после лечения	1,53±0,14* **	1,3±0,1*	1,2±0,2*	29%±1%*	0,9±0,2*
Контрольная группа IV	до лечения	2,42±0,18	1,6±0,1	1,8±0,2	47%±4%	1,4±0,3
	после лечения	2,1±0,2	1,3±0,2	1,4±0,2	43%±2%	1,1±0,2

\* - достоверность отличия от исходного показателя ( $p < 0,05$ )  
 \*\* - достоверность отличия от данных контрольной группы ( $p < 0,05$ )

Таким образом, на момент окончания исследования во всех основных группах стоматологические лечебно-профилактические мероприятия и назначенные схемы терапии позволили улучшить общее гигиеническое состояние полости рта, снизить кровоточивость десен и системную воспалительную нагрузку. Незначительные

позитивные изменения в состоянии пародонта на фоне приема препаратов «Плацебо» проявились позже, чем в основных группах, в среднем на  $19 \pm 2,7$  день наблюдения.

В течение последующих 6 месяцев после проведенного курса лечения, была отмечена стабилизация ремиссии ВЗП, тогда как в группе больных, применявших препараты «Плацебо», у пациентов сохранялся рецидивирующий характер течения хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести.

По данным доплерографического исследования, после лечения произошло достоверное увеличение всех значений средних линейной и объемной скоростей кровотока на верхней и нижней челюсти во всех основных группах наблюдения по сравнению с показателями групп контроля ( $p < 0,05$ ).

После лечения на верхней челюсти в сосудах микроциркуляторное русло (МЦР) пародонта в группах I и IV были выявлены только 2 типа реакции – нормальный и ослабленный, в остальных группах выявлялись все 3 типа реакции. В контрольных группах статистически значимого увеличения скоростей кровотока выявлено не было.

После лечения на верхней челюсти в сосудах МЦР пародонта в основных группах I и IV были выявлены только 2 типа реакции – нормальный (в основной группе I у 60%, в основной группе IV у 55%) и ослабленный (в основной группе I у 40%, в основной группе IV у 45%), в остальных группах выявлялись все 3 типа реакции.

Полученные данные свидетельствуют об улучшении функционального состояния сосудов пародонта во всех группах обследованных после лечения. Оптимизация состояния околозубных тканей сопровождалась стабильностью общесоматического улучшения, что проявлялось уменьшением балльной выраженности симптомов хронических заболеваний, повышением самооценки качества жизни больных.

Достоверное снижение уровня С-реактивного белка в крови и его нормализации после проведенного лечения свидетельствовали об отсутствии риска системного воспалительного каскада в организме (Таблица 6).

Таблица 6 – Динамика С-реактивного белка в крови у полиморбидных больных с ВЗП после лечения

Группы наблюдения	С-реактивный белок (мг/л)		Референтные значения нормы (мг/л)
	До лечения	После лечения	
Основная группа I	6,2±0,1*	0,6 ± 0,1**	<4
Контрольная группа I	6,2±0,1*	5,1±0,1	
Основная группа II	5,8±0,2*	1,4 ± 0,2**	
Контрольная группа II	5,8±0,2*	4,5±0,2	
Основная группа III	6,1±0,1*	1,5 ± 0,1**	
Контрольная группа III	6,1±0,1*	5,6±0,1	
Основная группа IV	6,0±0,2*	1,2 ± 0,2**	
Контрольная группа IV	6,0±0,2*	5,2±0,2	
* - достоверность отличия от нормы (p<0,05)			
**- достоверность отличия от данных контрольной группы (p<0,05)			

На фоне лечения пациентов препаратами метаболического действия отмечалось достоверное уменьшение выраженности окисления белкового субстрата крови с восстановлением антиоксидантного ресурса за счет повышения уровня SH групп, что привело к достоверному повышению ТДО (Таблица 7).

Таблица 7 – Динамика показателей свободно-радикального окисления белков крови у полиморбидных больных с ВЗП после лечения

Группы	SH, моль/л		SS, моль/л		ТДО	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Основная I	6,73±0,28*	8,07±0,18**	4,89±0,24*	3,60±0,19**	1,40±0,15*	2,23±0,11**
Контроль - ная I	6,90±0,24*	6,04±0,21*	4,84±0,30*	4,15±0,16*	1,45±0,13*	1,46±0,09*
Основная II	4,17±0,62*	8,24±0,37**	5,46±0,28*	3,62±0,37**	0,84±0,26	2,26±0,11**
Контроль - ная II	4,21±0,32*	4,48±0,57*	5,51±0,32*	4,94±0,39*	0,82±0,22*	0,92±0,11*
Основная III	4,48±0,16*	8,12±0,24**	5,48±0,08*	3,63±0,20**	0,80±0,20*	2,25±0,08**
Контроль - ная III	4,39±0,12*	4,46±0,38*	5,43±0,06*	4,89±0,37*	0,82±0,15*	0,91±0,12*
Основная IV	7,06±0,18*	8,36±0,28**	5,12±0,31*	3,37±0,19**	1,64±0,24*	2,50±0,09**
Контроль - ная IV	7,03±0,20*	7,49±0,44*	5,18±0,29*	4,85±0,18*	1,54±0,21*	1,56±0,19*
Референтные значения	8,98±0,48		3,65±0,33		2,45±0,15	
* – достоверность отличия от нормы (p<0,05). ** – достоверное отличие от исходных показателей (p<0,05).						

Статистически значимо увеличилось содержание общей серы белковой фракции тиолов во всех группах обследованных, что при стабильно неизменном уровне общего белка крови свидетельствует о модификации белковых субстратов в процессе лечения, оптимизирующего конформацию молекул с демаскировкой реактивной серы в их составе. Это максимально адаптирует белки к условиям окислительного стресса, защищая их от свободно радикального повреждения.

Во всех группах наблюдения была достигнута коррекция исходного дисбаланса химических элементов, участвующих в энергетическом метаболизме клеток. Лечение препаратами метаболического действия на фоне стандартной терапии в течение 1 месяца способствовало достижению баланса в распределении химических элементов во внутри- и внеклеточных средах с освобождением клеток от излишков Na и Ca на фоне динамики обратного входа K и Mg (p<0,05).

На фоне лечения препаратами метаболического действия в сочетании с их применением местно в полости рта, было отмечено достоверное уменьшение числа крупноразмерных субстратов в плазме крови (5-6 фракции),  $p < 0,05$ , их дезинтеграция и смещение количественного приоритета субстратов во фракции с частицами меньшего диаметра (1-3 фракции). В группах плацебо-контроля статистически значимой динамики этих показателей отмечено не было. Таким образом, метаболические препараты способствуют достоверному уменьшению в плазме крови числа высокомолекулярных соединений, отражающих активность воспалительного процесса, определяющих атерогенность и высокую вязкость крови, что в конечном итоге приводит к улучшению микроциркуляции и трофики в пораженных тканях, в том числе и в пародонте. Этому соответствует установленная высокая степень обратной корреляционной ( $r$ ) зависимости числа крупных соединений в циркулирующей крови и объемной ( $Q$ ) и линейной ( $V$ ) скоростей кровотока в пародонте по данным УЗДГ ( $rQ = -0,64$ ;  $rV = -0,73$ ).

Достигнутая положительная динамика распределения частиц по размерам в плазме крови в сочетании с уменьшением остроты окислительного стресса и оптимизацией минерального обмена отражает сложные межмолекулярные взаимодействия в ходе коррекции метаболических изменений в организме, что восстанавливает нарушенный гомеостаз в целом.

### Выводы

1. У полиморбидных больных с воспалительными заболеваниями пародонта препараты комплексного метаболического действия Циклоферон, Цитофлавин, Мексидол, Милдронат улучшают морфо-функциональное состояние пародонта, что подтверждается достоверным ( $p < 0,05$ ) снижением гигиенических и пародонтальных индексов и улучшением доплерографических показателей состояния локальной гемодинамики и микроциркуляции в пародонте. Это сопровождается улучшением общесоматического состояния с клинико-лабораторными признаками реабилитации пораженных внутренних органов.

2. Препараты Циклоферон, Цитофлавин, Мексидол, Милдронат подавляют активность окисления белков, что коррелирует с динамикой восстановления баланса в распределении жизненно важных химических элементов во вне- и внутриклеточных средах с освобождением клеток от избытка Са на фоне достоверного повышения уровней ранее недостающих Mg, Zn, Cu как в клетках, так и в плазме крови.

3. На фоне применения средств метаболической коррекции Циклоферона, Цитофлавина, Мексидола Милдроната установлена положительная динамика достоверного уменьшения числа крупноразмерных молекулярных комплексов и высокомолекулярных соединений, что является важным фактором оптимизации микроциркуляции в тканях и их трофической реабилитации.

4. Сравнительная оценка эффективности изученных препаратов свидетельствует о сопоставимой выраженности их метаболического действия, при этом применение Циклоферона и Цитофлавина наиболее обоснованно при выраженном окислительном повреждении белков, что соответствует значительному тканевому ремоделированию пародонта, Милдронат и Мексидол наиболее показаны при воспалительных заболеваниях пародонта с микроциркуляторными нарушениями: при ишемической болезни сердца, гипертонической болезни препаратом выбора является Милдронат, при гепатобилиарной патологии, дисфункции сфинктера Одди – Мексидол.

### Практические рекомендации

1. При выявлении у больных хронического генерализованного пародонтита с закономерными гомеостатическими нарушениями необходимо включать в лечение препараты мультимодальной метаболической коррекции - «Милдронат», «Мексидол», «Цитофлавин», «Циклоферон».

2. Рекомендовать Циклоферон на любом этапе лечения ВЗП как на этапах поддерживающего лечения, так и в процессе реабилитации, поскольку данный препарат включается в регуляцию цитокиновых каскадов и является иммунокорректором смешанного типа. Ввиду возможности местного применения препарата и центростремительного характера его иммунокорригирующего действия, назначение Циклоферона не требует иммунологического обследования пациентов.

Цитофлавин, как эффективное средство минеральной коррекции и активный антиоксидант, рекомендуется всем больным с полиморбидной патологией, патогенетически объединенной метаболическими нарушениями в организме и окислительным стрессом.

3. Действие Мексидола направлено, прежде всего, на процессы свободно-радикального окисления, поэтому при сочетании воспалительных заболеваний пародонта и заболеваний органов пищеварения наиболее эффективно включение в комплексную схему лечения больных препарата Мексидол в сочетании с местным применением его в полости рта, что дает возможность достижения ремиссии ассоциированных заболеваний в более сжатые сроки и обеспечивает ее сохранение в течение нескольких месяцев.

4. У больных с воспалительными заболеваниями пародонта, ассоциированными с ИБС, наиболее целесообразно применение Милдроната, как в составе комплексной патогенетической противоишемической терапии острых и хронических форм ИБС, так и для клеточных метаболической коррекции модифицированного пародонта.

### Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Орехова, Л.Ю. Применение Мексидола в комплексном лечении и профилактике различных заболеваний полости рта. Навигационный дайджест / Л.Ю.Орехова, О.В.Прохорова, Е.М. Перепеч, Т.Н. Чудинова // *Стоматология сегодня*. -№1(71). – 2008. – С.52-53.
2. **Горбачева, И.А. Современные особенности одонтогенного сепсиса / И.А. Горбачева, Л.А. Шестакова, О.В. Михайлова, Т.Н. Чудинова// *Пародонтология*, 2009. - №2(51) – С.7-10.**
3. Орехова, Л.Ю. Цитопротекция у больных сахарным диабетом с полиорганными поражениями с использованием мексидола / Л.Ю. Орехова, И.А. Горбачева, Л.А. Шестакова, Р.С. Мусаева, Т.Н. Чудинова // Сборник тезисов Международной научно-практической конференции «Фундаментальные прикладные проблемы стоматологии». – СПб, 2009. –С.20-21
4. **Горбачева, И.А. Роль коррекции дисциркуляторных нарушений у сердечно-сосудистых больных в профилактике и лечении воспалительных заболеваний пародонта / И.А. Горбачева, Т.Н. Чудинова, Ю.А. Сычева // Тезисы конференции ассоциации гигиенистов стоматологических «Февральские встречи в СПб», 16.02.10 – *Пародонтология*, №2(55). – С.71-72**



5. Шестакова, Л.А. Комплексные подходы к профилактике и лечению воспалительных заболеваний как части полиморбидного континуума / Л.А. Шестакова, И.А. Горбачева, О.В. Михайлова, Т.Н. Чудинова // Тезисы конф. ассоциации гигиенистов стоматологических «Февральские встречи в СПб», 16.02.10 – Пародонтология, №2(55). - С.79-80
6. Горбачева, И.А. Роль гипоксии и процессов перекисного окисления в патогенезе гипертонической болезни и воспалительных заболеваний пародонта / И.А. Горбачева, Л.Ю. Орехова, Ю.А. Сычева, Н.Ф. Султанова, Т.Н. Чудинова // Пародонтология, 2010. - №3(56) – С.6-8.
7. Орехова, Л.Ю. Патогенетический подход к лечению полиморбидных больных с хроническими очагами инфекции в полости рта и ЛОР-органах / Л.Ю.Орехова, И.А. Горбачева, Л.А. Шестакова, О.В. Михайлова, Т.Н. Чудинова // Пародонтология, 2010. - №4(57) – С.16-19
8. Горбачева, И.А. Механизм полиорганных поражений у больных воспалительными заболеваниями пародонта на фоне сахарного диабета / И.А. Горбачева, Л.Ю. Орехова, Л.А. Шестакова, Р.С. Мусаева, Э.С. Силина, Т.Н. Чудинова // Пародонтология, 2011. - №2(59) – С.5-8
9. Орехова, Л.Ю. Цитопротективный подход к лечению больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с воспалительными заболеваниями пародонта / Л.Ю. Орехова, И.А. Горбачева, Л.А. Шестакова, О.Н. Зайцева, Т.Н. Чудинова // Пародонтология, 2011. - №3(60) – С.17-21
10. Горбачева, И.А. Роль цитопротекторов метаболического действия в профилактике и лечении ассоциированных воспалительных заболеваний пародонта и ишемической болезни сердца / И.А. Горбачева, Л.Ю. Орехова, Л.А.Шестакова, О.Н. Зайцева, Т.Н. Чудинова // Материалы 7 научно-практической Конференции Ассоциации гигиенистов «Февральские встречи». – Стоматологический научно- образовательный журнал. – СПб, 2012. - №1/2. – С.20-22
11. Горбачева, И.А. Воспалительные заболевания пародонта в полиморбидном континууме, интегративный подход к лечению / И.А. Горбачева, Л.Ю. Орехова, Ю.А. Сычева, А.И. Кирсанов, Л.А. Шестакова, Р.С. Мусаева, Т.Н. Чудинова //Монография // СПб, ООО «Аспринт», 2012. -140с.