

## ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Михальченко В.Ф.<sup>1</sup>, Крайнов С.В.<sup>1</sup>, Яковлев А.Т.<sup>1</sup>, Попова А.Н.<sup>1</sup>, Фирсова И.В.<sup>1</sup>, Тригонос Н.Н.<sup>1</sup>, Старикова И.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, Россия (400131, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1), e-mail: vefmed@rambler.ru

В статье проводится анализ иммунологических особенностей, свойственных пожилым пациентам с хроническим генерализованным пародонтитом. Дается обоснование иммуномодулирующей терапии как необходимого этапа в комплексном лечении указанной патологии. В качестве средств данной терапии авторы предлагают российский препарат полиоксидоний, транскраниальную электростимуляцию, а также сочетание этих двух методик. Для оценки эффективности различных способов иммунокоррекции проводится оценка показателей местного иммунитета: до лечения, а также на 7, 14, 21, 30-й дни и через 3 месяца после начала терапии. С этой целью производился забор десневой жидкости. В качестве иммунологических показателей использовалась оценка уровня ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$ . Полученные результаты продемонстрировали эффективность иммуномодулирующей терапии в сравнении с общепринятой схемой лечения пародонтита, а также наибольшую состоятельность комбинации полиоксидония и транскраниальной электростимуляции.

Ключевые слова: пародонтология, местный иммунитет, пожилой возраст, десневая жидкость, пародонтит, полиоксидоний, транскраниальная электростимуляция.

## DYNAMICS OF INDICATORS OF LOCAL ORAL IMMUNITY AT THE TREATMENT OF CHRONIC GENERALIZED PERIODONTITIS IN ELDERLY PATIENTS

Mihalchenko V.F.<sup>1</sup>, Krajnov S.V.<sup>1</sup>, Jakovlev A.T.<sup>1</sup>, Popova A.N.<sup>1</sup>, Firsova I.V.<sup>1</sup>, Trigolos N.N.<sup>1</sup>, Starikova I.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia (400131, Volgograd, 1, Pavshikh Bortsov Sq.), e-mail: vefmed@rambler.ru

The article analyzes the immunological characteristics typical for elderly patients with chronic generalized periodontitis. This volume is a substantiation of immunomodulatory therapy, as a necessary stage in the complex treatment of this pathology. As a means of therapy, the authors suggest the Russian drug – polyoxidonium, transcranial electrical stimulation, and the combination of these two techniques. To evaluate the effectiveness of different methods of immunomodulatory therapy are assessed local immunity before the treatment, as well as on the 7th, 14th, 21st, 30th days and 3 months after initiation of therapy. To do this, the researchers conducted gingival fluid. As immunological indicators. The authors evaluated of the level of IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ . The results demonstrated the efficacy of immunomodulatory therapy, as compared with the conventional regimen of periodontal disease, as well as the highest combination of consistency the polyoxidonium and transcranial electrical stimulation.

Keywords: periodontics, local oral immunity, elderly age, gingival fluid, periodontitis, polyoxidonium, transcranial electrical stimulation.

Одной из наиболее актуальных демографических проблем последних десятилетий является стойкое постарение населения Земли, то есть увеличение удельного веса тех лиц, чей возраст превышает 60 лет. Подобная тенденция актуальна и для российского общества. Следовательно, система национального здравоохранения уже сегодня должна переориентировать свои силы на оказание медицинской помощи пожилым пациентам, то есть начать реализовывать комплексный геронтологический подход. Не является исключением и стоматология [2].

Как известно, распространенность стоматологических заболеваний в популяции является наиболее высокой по сравнению с другими нозологическими группами. Особое место занимают патологические состояния пародонта, являющиеся главной причиной удаления зубов в пожилом возрасте. Так, распространенность хронического генерализованного пародонтита в старших группах стремится к 100%. Данное заболевание сопровождается не только воспалительно-деструктивными процессами в тканях пародонтального комплекса, но также влечет за собой существенное снижение качества жизни пациента, делая данную проблему не только медицинской, но и социальной [7; 8].

Вопрос оказания специализированной пародонтологической помощи пожилому контингенту больных по-прежнему не решен. Данный возрастной период имеет множество особенностей, которые не могут оставаться без внимания клинициста. Причем данные особенности существуют как в рамках клинических (высокие показатели общесоматической полиморбидности, фармакополипрагмазия, несколько иные механизмы обменных процессов и связанное с этим иное течение патологических состояний), иммунологических, так и социально-психологических аспектов. Кроме того, все эти особенности реализуются на фоне инволютивных изменений в организме стареющего человека, что затрудняет не только терапию, но также понимание этиопатогенетических основ, казалось бы, знакомой патологии. Следовательно, прежде чем лечить пожилого пациента, необходимо понять: что такое старость, каковы ее органические субстраты [6].

Как известно, жизнедеятельность организма человека осуществляется посредством нейрогуморальной регуляции, причем в последние десятилетия физиологи и патофизиологи все чаще говорят о значимой роли иммунной системы в данных регуляторных процессах. Действительно, иммунологический компонент в патогенезе едва ли не любой патологии является определяющим. Особенно это касается инфекционно-воспалительных процессов, экспрессия клинических проявлений которых напрямую зависит от иммунокомпетентных клеток, а также продуктов их синтетической активности. Именно «поломы» в иммунной системе рассматриваются некоторыми авторами как основа старения организма, что нашло отражение в целой теории. Существует даже термин «иммуностарение», под которым как раз и подразумевается совокупность дефектов иммунитета, накопленных с возрастом [2; 9].

Наиболее часто упоминаемым возрастным изменением иммунной системы является инволюция тимуса, что, помимо всего прочего, проявляется в уменьшении «выхода» дифференцированных Т-клеток. Кроме того, снижение эндокринной активности данной железы играет существенную роль в возрастной дисфункции иммунной системы. Иммунокомпетентные клетки стареющего человека также подвергаются изменениям. Так, с возрастом происходит увеличение содержания холестерина в мембране Т-лимфоцитов, что,

разумеется, отражается на их способности реагировать на сигналы, а значит полноценно функционировать (так называемая теория метаболической иммунодепрессии Дилмана). Данный феномен детерминирует снижение ответа на инфекционный агент у пожилых лиц. Также любопытно, что в крови людей старших возрастных групп не обнаружены сколь-либо значимые изменения соотношения субпопуляций лимфоцитов, однако доказаны изменения их функционирования: в частности, происходит существенное уменьшение количества индукторов Т-клеток (что снижает их способность к пролиферации) и функций клеточно-опосредованного иммунитета [6].

С возрастом наблюдается рост числа антител и аутоиммунных процессов, поскольку старение влияет на скорость продукции антител активированными В-клетками. Происходит подавление ответа на многие интерлейкины, модулирующие пролиферативные реакции, нарушается дифференцировка В-лимфоцитов в плазматические клетки.

У лиц пожилого возраста имеет место иной баланс цитокинов, причем как в крови, так и в десневой жидкости. В частности, отмечается повышенный уровень про- (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ФНО- $\alpha$  и др.) и противовоспалительных интерлейкинов (ИЛ-10 и др.), что ведет к хронизации инфекционно-воспалительных процессов (например, пародонтита), которые начинают протекать по гипоэргическому типу, но на фоне серьезных деструктивных процессов [3; 4].

При выявлении указанных иммунологических особенностей пародонтологических больных пожилого возраста особую актуальность имеет изучение параметров десневой жидкости, дающей исчерпывающие сведения о состоянии местного иммунитета. Десневая жидкость содержит различные компоненты: микроэлементы, биологически активные вещества, ферменты, а также субстраты, определяющие защитную функцию: лизоцим, иммуноглобулины, цитокины, которые являются чувствительными индикаторами гомеостаза, именно поэтому десневая жидкость обладает высокой информативностью. Изучение ее состава имеет большое значение для прогнозирования течения и профилактики основных стоматологических заболеваний. В частности, доказано, что улучшение клинического состояния при хроническом генерализованном пародонтите сопровождается нормализацией иммунологических показателей в десневой жидкости.

При проведении комплексного лечения данной патологии пародонта в старших возрастных группах особое место должна занимать иммуномодулирующая терапия, то есть этап, способный корректировать состояние иммунитета человека, в противном случае ни о какой этиопатогенетической направленности ведения таких больных речи идти не может. Следовательно, необходим поиск и внедрение в широкую клиническую практику подобных способов.

Среди многочисленных методик и средств иммуномодулирующей терапии особое место занимают транскраниальная электростимуляция (ТЭС) и отечественный препарат полиоксидоний. Эти средства разные, но обладают (помимо иммуномодулирующего) многими дополнительными эффектами, «востребованными» в гериатрии; а именно: ТЭС – анальгезирующим, стресс-лимитирующим, нормализующим артериальное давление и общее состояние, активизирующим репаративные процессы и др. (во многом связанные с повышенным синтезом опиоидных пептидов в результате действия электростимуляции); полиоксидоний – детоксикационным, антиоксидантным, гепатопротекторным и др. [1; 5]. Кроме того, совместное их применение способствует потенцированию иммуномодулирующего эффекта, более быстрой нормализации клинических показателей состояния тканей пародонтального комплекса, а значит – повышению качества жизни больного [10].

**Цель исследования.** Изучить динамику показателей местного иммунитета в десневой жидкости при лечении больных пожилого возраста с хроническим генерализованным пародонтитом на фоне применения различных методов иммуномодулирующей терапии.

**Материалы и методы.** Нами было проведено обследование и комплексное лечение 52 больных пожилого возраста (60–74 года) с верифицированным диагнозом – хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести (K05.3 «Хронический пародонтит»). Средний возраст составил  $66,46 \pm 0,69$  года. Все пациенты были разделены на 4 группы: в 1 группе (13 человек) осуществлялось лечение хронического генерализованного пародонтита по общепринятой схеме; в трех других – помимо традиционного лечения были включены различные методы иммуномодулирующей терапии: во 2 группе (12 человек) – ТЭС, в 3 группе (14 человек) – полиоксидоний, в четвертой (13 человек) – сочетание ТЭС и полиоксидония. Динамическое наблюдение с оценкой клинических и иммунологических показателей осуществлялось: до лечения, на 7, 14, 21, 30-й дни, а также через 3 месяца после начала комплексной терапии. Пациенты всех четырех групп были сопоставимы по полу, возрасту, а также степени выраженности клинических проявлений патологии пародонта. Распределение больных на группы было проведено методом простой рандомизации. Для оценки местного иммунитета в указанные выше сроки осуществлялся забор десневой жидкости (по методике, разработанной Чукаевой Н.А., 1990), в которой оценивали показатели цитокинового профиля (провоспалительных – ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ ; и противовоспалительного – ИЛ-10).

Традиционное лечение (в 1-й группе) включало в себя: мотивацию пациента к предстоящей терапии, проведение профессиональной гигиены полости рта, санацию полости рта, местную противовоспалительную терапию, витаминотерапию; избирательное

пришлифовывание и временное шинирование. Осуществлялись консультации со стоматологами-ортопедами с целью рационального протезирования. Во 2-й группе помимо традиционного лечения проводилась транскраниальная электростимуляция аппаратом «Трансаир-2», величиной стимулирующего тока до 3 мА, 1 раз в день, в течение 30 минут, ежедневно, курсом – 10 процедур. В 3-й группе в комплексную схему традиционного лечения был включен иммуномодулятор полиоксидоний в форме таблеток (12 мг) – сублингвально, по 1 таблетке в день, в течение 10 дней. В 4-й группе пациентам проводилось традиционное лечение, а также комплексная иммуномодулирующая терапия, включающая как ТЭС, так и полиоксидоний (по описанным выше схемам).

При статистической обработке полученных данных рассчитывали средние арифметические величины (M) и их ошибки (m). Для оценки достоверности различий между средними величинами использовали t-критерий Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** При анализе лабораторных данных пациентов всех четырех групп до лечения были отмечены сопоставимые значения показателей местного иммунитета. Через неделю после начала терапии во всех четырех группах отмечалось снижение уровня цитокинов, однако во 2, 3 и 4-й группах данное снижение было статистически достоверно (за исключением ИЛ-8), в сравнении с показателями «до лечения». Причем, уже на 7-й день уровень ИЛ-1β и ФНО-α в 4-й группе был достоверно ниже, чем в 1-й и 2-й, а ИЛ-8 – ниже, чем в 1-й. В 3-й группе уровень ИЛ-10 был достоверно ниже, чем в 1-й; а ФНО-α – чем в 1-й и 2-й группах (табл. 1).

Таблица 1

Динамика показателей местного иммунитета в процессе лечения (M±m)

Показатель		ДО ЛЕЧЕНИЯ	7-Й ДЕНЬ	14-Й ДЕНЬ	21-Й ДЕНЬ	30-Й ДЕНЬ	3-Й МЕСЯЦ
1 группа, n=13	ИЛ-1 (пг/мл)	24,88±0,25	24,03±0,40	21,96±0,39 *	20,54±0,3 *	18,35±0,44 *	24,19±0,56
	ИЛ-8 (пг/мл)	55,06±1,06	54,25±0,94	53,31±0,925	52,18±0,81 *	49,85±0,78 *	53,88±0,85
	ИЛ-10 (пг/мл)	18,83±0,33	18,14±0,22	16,57±0,58 *	14,62±0,44 *	12,73±0,65 *	14,15±0,62 *
	ФНО (пг/мл)	18,78±0,49	18,27±0,48	17,33±0,597	16,58±0,54 *	14,12±0,38 *	18,14±0,47
2 группа, n=12	ИЛ-1 (пг/мл)	24,55±0,36	22,98±0,43 *	20,33±0,475 * ** (1)	18,47±0,32 * ** (1)	16,53±0,31 * ** (1)	15,94±0,32 * ** (1)
	ИЛ-8 (пг/мл)	54,97±1,11	54,03±1,12	52,2±0,915	50,05±0,48 * ** (1)	46,18±0,61 * ** (1)	44,76±0,64 * ** (1)
	ИЛ-10 (пг/мл)	18,78±0,31	17,58±0,39 *	14,47±0,42 * ** (1)	13,06±0,39 * ** (1)	10,75±0,54 * ** (1)	10,53±0,48 * ** (1)
	ФНО (пг/мл)	18,61±0,35	17,4±0,316 *	15,58±0,562 * ** (1)	14,86±0,62 * ** (1)	11,74±0,48 * ** (1)	11,04±0,35 * ** (1)
п	ИЛ-1	24,51±0,3	22,62±0,83	19,8±0,37	18,03±0,43	15,27±0,43	14,29±0,44

	(пг/мл)		*	* ** (1)	* ** (1)	* ** (1, 2)	* ** (1, 2)
	ИЛ-8 (пг/мл)	54,82±1,63	53,8±1,59	51,23±1,28	49,04±0,42 * ** (1)	43,15±0,62 * ** (1, 2)	41,97±0,1 * ** (1, 2)
	ИЛ-10 (пг/мл)	18,68±0,26	16,95±0,47 * ** (1)	13,84±0,384 * ** (1)	11,66±0,98 * ** (1)	9,19±0,238 * ** (1, 2)	8,86±0,075 * ** (1, 2)
	ФНО (пг/мл)	18,56±0,62	16,19±0,52 * ** (1, 2)	14,94±0,75 * ** (1)	12,53±0,95 * ** (1, 2)	9,11±0,36 * ** (1, 2)	7,82±0,28 * ** (1, 2)
4 группа, n=13	ИЛ-1 (пг/мл)	24,67±0,31	20,88±0,95 * ** (1, 2)	19,26±0,342 * ** (1, 2)	16,24±0,42 * ** (1, 2, 3)	12,11±0,37 * ** (1, 2, 3)	11,03±0,33 * ** (1, 2, 3)
	ИЛ-8 (пг/мл)	54,64±1,12	51,32±0,84 * ** (1)	49,08±0,153 * ** (1)	43,05±0,22 * ** (1, 2, 3)	39,95±0,86 * ** (1, 2, 3)	38,46±0,92 * ** (1, 2, 3)
	ИЛ-10 (пг/мл)	18,85±0,35	17,51±0,29 *	13,85±0,335 * ** (1)	11,34±0,69 * ** (1, 2)	8,45±0,167 * ** (1, 2, 3)	8,16±0,144 * ** (1, 2, 3)
	ФНО (пг/мл)	18,76±0,24	16,33±0,25 * ** (1, 2)	13,94±0,458 * ** (1, 2)	9,68±0,321 * ** (1, 2, 3)	7,7±0,44 * ** (1, 2, 3)	6,69±0,398 * ** (1, 2, 3)

\* - достоверность различий со значениями до лечения ( $p < 0,05$ );

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

На 14-й день тенденция к снижению концентрации цитокинов в десневой жидкости продолжилась, причем уровень ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-10 в 1-й группе стал иметь статистически достоверно более низкие значения с аналогичными показателями до лечения (то есть на неделю позже, чем в трех других группах). Концентрация ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-10 и ФНО- $\alpha$  в десневой жидкости пациентов 2, 3 и 4-й групп была достоверно ниже, чем в 1-й группе. Причем, в 4-й группе показатели ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  были статистически достоверно ниже аналогичных значений как в 1-й, так и во 2-й группах, а уровень ИЛ-8 – чем в 1-й.

К 21-му дню наблюдения значения цитокинов во всех группах были статистически достоверно ниже, чем до лечения. В группах, где применялся тот или иной метод иммуномодуляции, имели место достоверно более низкие значения интерлейкинов (в сравнении с общепринятым лечением). Стоит отметить, что на этом этапе особенно выделялись результаты, полученные в 4-й группе: так, значения ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$  были достоверно ниже, чем в 1, 2 и 3-й группах; ИЛ-10 – чем в 1-й и 2-й. Кроме того, в 3-й группе уровень ФНО- $\alpha$  был достоверно ниже, чем во 2-й группе.

На 30-й день наиболее отчетливо стали проявляться различия в эффективности методов иммуномодулирующей терапии. Так, уровень всех цитокинов в 4-й группе был достоверно ниже, чем в 1, 2 и 3-й; в 3-й группе – чем в 1-й и 2-й; и, наконец, во 2-й - чем в 1-й. Данный факт говорит о том, что сочетание двух разных методов иммуномодуляции имеет более выраженный эффект, чем каждый из этих методов в отдельности.

На 3-й месяц наблюдений в десневой жидкости пациентов 1-й группы наблюдался рост уровня всех цитокинов, причем их значения (за исключением ИЛ-10) не имели статистически достоверной разницы с показателями до лечения, что можно интерпретировать как возобновление воспалительно-деструктивных процессов в тканях пародонта. Во 2, 3 и 4-й группах отмечалось незначительное снижение показателей местного иммунитета по сравнению с данными, полученными на 30-й день, что связано с продолжающимся иммуномодулирующим действием, которое в большей степени выражено у полиоксидония и, разумеется, сочетания данного препарата с ТЭС.

Также стоит отметить, что «включение в работу» различных методов иммуномодуляции происходило в разное время. Для групп с полиоксидонием период наибольшей активности наступал, как правило, на неделю раньше, чем во 2-й группе, что подтверждается данными о механизмах действия ТЭС.

**Выводы.** Важность этапа иммуномодулирующей терапии в схеме комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита у лиц пожилого возраста – неоспорима. Однако эффективность различных ее методик неодинакова. Наиболее успешным и с точки зрения «скорости» нормализации иммунологических показателей, и с точки зрения отдаленных результатов, и с точки зрения комплексного, благоприятного воздействия на стареющий организм – является сочетание высокомолекулярного, истинного, химически чистого иммуномодулятора полиоксидония и немедикаментозного способа – транскраниальной электростимуляции. Этот «дуэт» в более короткие сроки нормализует состояние местного иммунитета, а значит способствует более скорому «выздоровлению», приостановлению воспалительно-деструктивных процессов и повышению качества жизни пациента.

### Список литературы

1. Блашкова С.Л., Макарова Н.А. Применение полиоксидония в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита // Казанский медицинский журнал. – 2010. – Т. 91. – № 5. – С. 666-669.
2. Грудянов А.И. Заболевания пародонта. – М. : Медицинское информационное агентство, 2009. – 336 с. : ил.
3. Исамулаева А.З., Данилина Т.Ф., Башкина О.А., Сергиенко Д.Ф. Стоматологический статус и показатели цитокинового спектра в секрете полости рта у детей с бронхиальной астмой // Астраханский медицинский журнал. – 2010. – Т. 5. – № 4. – С. 33-37.

4. Мануйлова Э.В., Михальченко В.Ф., Яковлев А.Т. Сравнительная эффективность лечения деструктивных форм хронического верхушечного периодонтита с применением кальцийсодержащих препаратов // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 1. – С. 98.
5. Мастернак Ю.А., Лусс Л.В. Влияние Полиоксидония на показатели иммунного статуса лиц пожилого возраста // Иммунология. – 2002. – № 6. – Т. 23. – С. 343-346.
6. Пинелис Ю.И., Малежик М.С. Хронической пародонтит у лиц пожилого и старческого возраста // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – Т. 87. – № 4. – С. 105-107.
7. Фирсова И.В. Концепция комплаентности в стоматологической практике : автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. – Волгоград, 2009. – 52 с.
8. Фирсова И.В., Михальченко В.Ф. Теоретические и практические аспекты комплаентности в практике стоматологии : методическое пособие. – Волгоград : MEGAprint, 2008. – 76 с.
9. Фоменко И.В. Эффективность современных методов диагностики и лечения в комплексной реабилитации пациентов с врожденной односторонней полной расщелиной верхней губы и нёба : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Волгоград, 2011. – 31 с.
10. Фомичев Е.В., Салех А., Яковлев А.Т., Жихарева Е.О. Полиоксидоний в комплексной терапии атипично текущих флегмон челюстно-лицевой области // Российский стоматологический журнал. – 2007. – № 5. – С. 26-28.

**Рецензенты:**

Фоменко И.В., д.м.н., заведующий кафедрой стоматологии детского возраста, ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Волгоград.

Данилина Т.Ф., д.м.н., профессор кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний, ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Волгоград.