

На правах рукописи

УДК: 616.314.17-008.1-085.37

БАЧИМОВА Карана Кабаровна

**Разработка и клинико-лабораторное обоснование применения
стоматологической пленки «Диплен-КЛ» при лечении
хронического пародонтита**

14.00.21 — «Стоматология»

03.00.07 - «Микробиология»

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2004

Работа выполнена в Московском государственном медико-стоматологическом университете Минздрава Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор АРУТЮНОВ Сергей Дарчоевич
доктор медицинских наук, ПЛАХТИЙ Людмила Яковлевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор УШАКОВ Рафаэль Васильевич
доктор медицинских наук, профессор ИЛЬИН Вячеслав Константинович

Ведущее учреждение: Центральный научно-исследовательский институт, стоматологии МЗ РФ

Защита состоится 21» 04 2004 г. в 11:00 часов на заседании диссертационного Совета (К.208.041.02) при Московском государственном медико-стоматологическом университете: **109006, Москва, ул. Делегатская, д. 20/14**

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Московского государственного медико-стоматологического университета по адресу: **125206, Москва, ул. Вучетича, д. 10а**

Автореферат разослан «___» _____ 2004 года

Ученый секретарь

диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент

Дашкова О.П.

Общая характеристика работы

Актуальность темы

В мировой стоматологической практике заболевания пародонта являются одними из наиболее распространенных. Это обусловило повышенное внимание исследователей к патогенезу и терапии различных форм пародонтита (Данилевский Н.Ф. и соавт., 1993; Иванов В.Т., 1996; Канканян А.П., 1998; Цепов Л.М., Николаев А.И., 2002; Starka M, 2000).

При вялотекущих воспалительных и деструктивных процессах в тканях пародонта на фоне снижения иммунологической реактивности организма и неспецифических факторов защиты показано применение иммуностимулирующих средств. Наиболее целесообразней включать их в комплекс лечения на начальных стадиях заболевания, в период ремиссии, после устранения острых воспалительных явлений (Бажанов Н.Н., и соавт., 1998; Дерейко Л.В., 1987; Иванов В.Т., 1996; Kjeldsen M., 1993; Rees J., 1991).

С учетом роли сосудистых и микроциркуляторных нарушений в патогенезе заболеваний пародонта, пациентам обычно назначают терапию, направленную на нормализацию проницаемости сосудов, снижение гипоксии тканей, улучшение метаболических процессов и уменьшение отека стенок капилляров (Данилевский Н.Ф., 1990; Воложин А.И., 1996; Cagranza F.A., 1990).

Однако, не смотря на широкий арсенал лекарственных препаратов, направленных на иммунокоррекцию и нормализацию микроциркуляторного русла, проблема рецидивов заболевания и короткого периода ремиссии остается открытой. Поэтому поиск новых комбинаций лекарственных средств, воздействующих на отдельные звенья патогенеза заболеваний пародонта в стадии ремиссии с целью ее срока, по-прежнему актуален.

Перспективным представляется изучение эффективности действия модулятора нового поколения «Липоквид» (Агикова Л.А и соавт., 1997; Андропова О.А., и соавт., 1999; Гусенов С.Г., 2002; Рабинович О.Ф., 2000) и препарата «Кавинтон», свойства которого (расширение сосудов, усиление кровотока и улучшение снабжения тканей кислородом) открывают новые возмож-



ности для регуляции микроциркуляторных нарушений при заболеваниях пародонта (Балуда В.П., 1997; Бенецк Д.П., 1996; Гусева Е.И., 1998; Karkoutly С.С., 1991; Kiss В., 1991; Molnar P., Erdo S.L. 1995).

Существуют различные формы введения лекарственных препаратов: ингаляции, ротовые ванночки, турунды, аэрозольные орошения, промывания из шприца, полоскания, аппликации и инстилляции в составе десневых лечебных повязок, электрофорез, фонофорез, инъекции (Барер Г.М., 1996; Грудянов А.И., 1997; Starka M., 2000). Наиболее удобной и простой в применении формой, как для врача-стоматолога, так и для пациентов является стоматологическая пленка «Диплен-Дента», позволяющая вводить в её состав лекарственные вещества в крайне низких концентрациях и обладающая пролонгированным и эффективным терапевтическим действием (Арутюнов С.Д., 2001; Дедеян В.Р., 1997; Ушаков Р.Ф., 1997; Царев В.Н. и соавт., 2002).

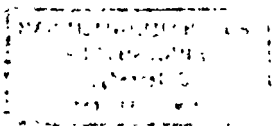
Все вышеизложенное определяет важность создания стоматологической адгезивной пленки «Диплен-КЛ», которая содержит препараты «Кавинтон» и «Ликопид», воздействующие на микроциркуляцию тканей пародонта и осуществляющие коррекцию местного иммунитета соответственно.

Цель исследования

Повышение эффективности комплексного лечения хронических заболеваний пародонта, путем разработки и внедрения в стоматологическую практику лекарственной пленки «Диплен-КЛ» ангиопротекторного и иммуномодулирующего действия.

Для достижения указанной цели были решены следующие задачи:

1. Разработать рецептуру стоматологической адгезивной пленки «Диплен-КЛ», содержащей лекарственные препараты «Кавинтон» и «Ликопид».
2. Определить оптимальную концентрацию кавинтона и ликопида в стоматологической самоклеющейся пленке «Диплен-КЛ».
3. Провести токсикологическое исследование пленки «Диплен-КЛ».



4. Изучить состояние кровотока у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом при применении пленки «Диплен-КЛ».
5. Изучить влияние компонентов стоматологической пленки «Диплен-КЛ» на продукцию цитокинов: **ИЛ-1 β** , **ИЛ-2**, **ИЛ-4**, **ИЛ-6** в ротовой жидкости.
6. Оценить эффективность лечения пациентов с хроническими формами пародонтита при применении стоматологической адгезивной пленки «Диплен-КЛ».

Научная новизна результатов исследования

Впервые разработана новая комбинация лекарственных препаратов «Кавинтон» и «Ликопид», введенных в состав стоматологической пленки «Диплен-Дента», способствующей регуляции нарушений микроциркуляторного русла тканей пародонта и коррекции местного иммунитета.

Впервые проведено изучение эффективности влияния компонентов пленки «Диплен-КЛ» - кавинтона и ликопида - на состояние капиллярного кровотока в тканях пародонта и на факторы местной неспецифической защиты полости рта (интерлейкиновый профиль ротовой жидкости, респираторный метаболизм гранулоцитов).

Практическая значимость результатов исследования

Разработанная стоматологическая адгезивная пленка «Диплен-КЛ» позволяет сократить сроки лечения хронических пародонтитов легкой и средней степени тяжести и увеличить период ремиссии.

Получено токсикологическое заключение ВНИИМТ МЗ РФ о возможности применения пленки «Диплен-КЛ» в стоматологической практике.

Разработаны рекомендации по методике применения стоматологической пленки «Диплен-КЛ» в комплексном лечении вялотекущих форм хронического пародонтита.

Внедрение нового метода лечения вялотекущих форм хронического пародонтита позволяет сократить сроки терапии и увеличить период ремиссии.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Разработанная стоматологическая адгезивная пленка «Диплен-КЛ», содержащая лекарственные препараты «Кавинтон» и «Ликопид», нетоксична, отвечает требованиям нормативных документов.
2. Адгезивная пленка «Диплен-КЛ» вызывает позитивные сдвиги в характере микроциркуляции тканей пародонта и нормализует десневой кровоток.
3. Стоматологическая пленка «Диплен-КЛ» обладает модулирующим действием на респираторный метаболизм гранулоцитов *in vitro* и влияет на продукцию уровня цитокинов провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6) и противовоспалительного ИЛ-4 в ротовой жидкости.
4. Комплексное лечение воспалительных заболеваний пародонта с использованием пленки «Диплен-КЛ» позволяет сократить сроки лечения хронического пародонтита легкой и средней степени тяжести и увеличить период ремиссии.

Апробация работы

Апробация диссертации проведена на совместной конференции кафедры стоматологии общей практики и подготовки зубных техников, кафедры госпитальной ортопедической стоматологии, кафедры микробиологии, иммунологии и вирусологии МГМСУ 10.10.2003 г.

Результаты исследования внедрены в клиническую и учебную работу кафедры стоматологии общей практики и подготовки зубных техников, кафедры микробиологии, иммунологии и вирусологии МГМСУ. Материалы диссертации изложены и обсуждены на XIV итоговой научной конференции молодых ученых посвященной 80-летию МГМСУ (2002), на III конференции молодых ученых России с международным участием «Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины» (2004).

Тема диссертации включена в план НИР МГМСУ по проблеме 30.03 - «Стоматология» с номером государственной регистрации 01200100386. Про-

токол №10 от 28.06.2000г. По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе патент на изобретение РФ №2185806.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, глав «Материалы и методы исследования», «Результаты и анализ собственных исследований», «Сравнительный анализ полученных результатов», а также заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографии.

Текст диссертации изложен на 134 страницах, иллюстрирован 22 таблицами и 27 рисунками. Указатель литературы содержит 159 источников, из них 107 отечественных и 52 иностранных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Было проведено комплексное обследование и принято на лечение 134 пациента с хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней степени тяжести, в возрасте от 18 до 60 лет, из них 52 (38,8%) — мужчины и 82 (61,1%)-женщин.

Пациенты были распределены на четыре группы. Пациенты I группы (31 человек) с диагнозом пародонтит легкой степени тяжести и пациенты II группу (32 человека), с диагнозом пародонтит средней степени тяжести, применяли стоматологическую пленку «Диплен-КЛ». Пациенты III контрольной группы (37 человек) с диагнозом пародонтит легкой степени тяжести и IV контрольной группы (34 человека) с диагнозом пародонтит средней степени тяжести, использовали препарат «Метрогил-Дента».

Для обоснования применения стоматологической пленки «Диплен-КЛ» проведены экспериментальные исследования, включавшие в себя определение оптимальной концентрации кавинтона и ликопида в данной пленке и проведение ее токсикологических исследований.

Определение оптимальной концентрации кавинтона и ликопида, проводили путем изучения влияния компонентов пленки на кислородный метабо-

лизм лейкоцитов с помощью люминолзависимой хемилюминесценции (ХЛ). В эксперименте использовали гранулоциты, выделенные из периферической крови 20 здоровых доноров.

Изучение биосовместимости пленки «Диплен-КЛ» в подостром токсическом эксперименте проведено совместно с Всероссийским научно-исследовательским и испытательным институтом медицинской техники (ВНИИИМТ) в отделе токсикологических испытаний и исследований материалов и изделий медицинского назначения. Опыты проводились на 20 беспородных белых крысах-самцах (10 - в опыте и 10 — в контроле), в условиях многократного, ежедневного в течение 30 дней внутрижелудочного введения, с помощью зонда по 3,0 мл водной вытяжки из пленки — животным опытной группы и дистиллированной воды - животным контрольной группы.

Исследования включали в себя оценку биологического действия стоматологической пленки «Диплен-КЛ» по биохимическим, иммунологическим, гематологическим, гистологическим, физиологическим показателям, результатам патоморфологического изучения внутренних органов, показателям аллергенной и мутагенной активности.

Клинический метод исследования проводили по общепринятой методике, включающей опрос и осмотр полости рта.

Для контроля клинической эффективности лечения использовали индекс Грина-Вермиллиона, о степени распространения воспалительного процесса в слизистой оболочке судили по значениям индекса (РМА), определяли глубину пародонтального кармана, индекс кровоточивости и степень подвижности зубов (Кузьмина Э.М., 1991).

Для объективной оценки тяжести воспалительного процесса в тканях пародонта и эффективности применения пленки «Диплен-КЛ», определяли количественный состав цитокинов в ротовой жидкости: провоспалительных цитокинов интерлейкина- 1β (ИЛ- 1β), интерлейкина-2 (ИЛ-2), и интерлейкина-6 (ИЛ-6) и противовоспалительного интерлейкина-4 (ИЛ-4), использовали

тест-системы (Pro Con), разработанные фирмой «Протеиновый контур» (Россия).

Состояние капиллярного кровотока и его мониторинг на различных этапах лечения определяли методом лазерной доплеровской флоуметрии, с помощью лазерного анализатора кровотока ЛАКК-01 (НПП «ЛАЗМА», Россия). В качестве основного вида *рентгенологического обследования* использовали ортопантомографию и внутривитровые контактные снимки.

Статистический анализ. Полученный цифровой материал обрабатывали методом вариационной статистики с вычислением средних арифметических величин (M), среднеквадратического отклонения (σ) и стандартной ошибки (τ). Критерий достоверности оценивали с помощью таблиц Стьюдента. Статистически достоверными считали величины, которым в таблице соответствовали значения $p < 0,05$; $p < 0,01$ и $p < 0,0001$, а значимыми — вероятности больше 95%, 99% и 99,99% соответственно.

Результаты собственных исследований

Для подбора оптимального соотношения концентраций кавинтона и ликопида в стоматологической пленке «Диплен-КЛ» был изучен респираторный метаболизм гранулоцитов периферической крови, являющихся одним из основных факторов воспалительной реакции. С помощью метода хемилюминесценции (ХЛ) установили, что диплен вызвал достоверное резкое снижение индуцированной хемилюминесценции гранулоцитов крови человека примерно на 60,7%, что обуславливало регрессию индекса фагоцитоза - почти на 50% (табл. 1). Была поставлена задача, подобрать такое соотношение ингредиентов плёнки, чтобы нормализовать респираторный метаболизм клеток. Комбинация диплена с ликопидом существенно влияла на выброс и продукцию кислородных радикалов. Оптимальный эффект наблюдался при концентрациях ликопида 50 мкг/мл и 90 мкг/мл, при которых выброс кислородных радикалов увеличивался на 92% и 122% соответственно. При индуцированной ХЛ максимальная продукция кислородных радикалов (94%) в про-

цессе фагоцитоза зимозана наблюдался при использовании концентрации 50 мкг/мл (табл. 1).

Таблица 1.
Влияние ликопида на показатели кислородного метаболизма фагоцитов *in vitro*

Препарат (мкг/мл)	Хемилюминесценция нейтрофилов		
	Спонтанная ($mV/0,5$ млн.кл.)	Индукцированная ($mV/0,5$ млн.кл.)	Индекс фагоцитоза
Контроль	6,83±1,35	56,17±6,20	9,68±1,92
Диплен	7,76±2,3*	34,79±4,18*	5,54±0,99*
Ликопид 500	7,84±1,08*	38,05±5,79*	5,18±0,96*
Ликопид 90	13,16±2,68*	27,21±4,06*	2,23±0,26*
Ликопид 50	15,13±4,76 *	43,25±8,80*	3,44±0,74*
Ликопид 5	9,54±2,37*	38,07±6,18*	4,43±0,56*

* значения достоверно отличаются от показателя до лечения ($p < 0,05$)

Во второй серии экспериментов проведено исследование влияния комбинаций ликопида и кавинтона в диплене на нейтрофилы. Для этого использовали различные образцы пленок, содержащие ликопид в количестве 50 и 90 мкг/мл, и кавинтон - 5,50,90,100 и 500 мкг/мл соответственно.

При оценке респираторного метаболизма клеток было установлено, что пленки с наибольшей концентрацией кавинтона (от 100 до 500 мкг/мл) практически не оказывали достоверного воздействия на спонтанную ХЛ нейтрофилов. Пленки с меньшими концентрациями (от 90 до 5 мкг) вызвали модуляцию спонтанной ХЛ (по сравнению с ингибирующим эффектом чистого диплена) (рис. 1).

Оптимальный индекс ХЛ равный 10,3±1,17 отмечен для концентрации ликопида и кавинтона по 50 мкг, хотя и в остальных случаях описанного диапазона концентраций комбинация ликопид + кавинтон активно нивелировала ингибирующее действие диплена. Комбинация кавинтона - 50 мкг/мл и ликопида 50 мкг/мл практически не влияла на спонтанную ХЛ, но снижала в 2,4 раза ХЛ, индуцированную зимозаном; индекс фагоцитоза снижался почти в 2,2 раза по сравнению с контролем.

На втором этапе было необходимо оценить непосредственное влияние выбранного соотношения компонентов пленки на фагоцитоз пародонтопатогенных микробов; т.е. подтвердить антибактериальную активность комбина-

ции против этиологического агента в очаге воспаления. Для этого провели третий эксперимент с использованием метода хемилюминесценции на модели грам-положительных (*Streptococcus intermedius*) и грам-отрицательных возбудителей *Porphyromonas gingivalis*. Микробную взвесь добавляли в систему для проведения фагоцитоза в количестве 10^6 КОЕ после предварительной инкубации клеток с дипленовской пленкой, содержащей кавинтон и липоксид в соотношении 1:1 по 50 мкг/см².

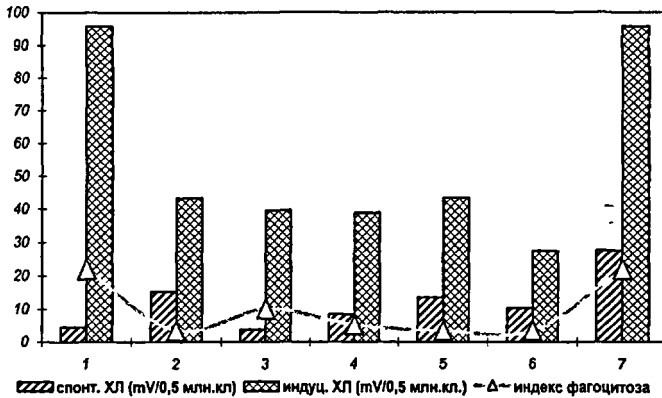


Рис. 1. Дозозависимое влияние компонентов пленки (Диплен КЛ) на метаболизм нейтрофилов: 1 - Фоновая хемилюминесценция (ХЛ) без препарата (контроль); 2 - ХЛ с липоксидом 50 мкг; 3 - ХЛ с липоксидом 50 мкг и кавинтоном 50 мкг; 4 - ХЛ с липоксидом 50 мкг и кавинтоном 5 мкг; 5 - ХЛ с липоксидом 90 мкг; 6 - ХЛ с липоксидом 90 мкг и кавинтоном 50 мкг; 7 - ХЛ с липоксидом 90 мкг и кавинтоном 5 мкг.

Как следует из диаграммы, представленной на рисунке 2, при фагоцитозе, после предварительной инкубации с дипленом, содержащим липоксид и кавинтон по 50 мкг, уже в первые минуты наблюдалась резкая активация выброса кислородных радикалов с максимумом до 7 мВт/0,5 млн.кл., а затем — некоторое снижение до 4,1 мВт/0,5 млн.кл. В дальнейшем отмечали нарастающее увеличение активности клеток, достоверно превосходящее по всем точкам фоновую кривую ХЛ. Несколько меньшую степень активации респираторного метаболизма клеток давали грам-положительные пародонтопатогены - *S. intermedius* по сравнению с грам-отрицательными — *P. gingivalis*.

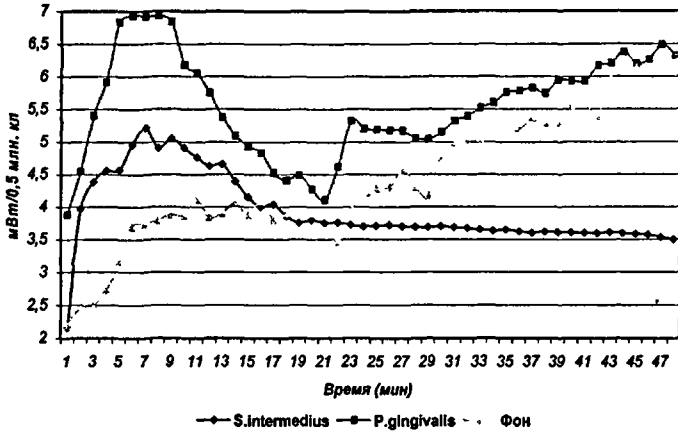


Рис 2. Изменение респираторного метаболизма гранулоцитов при фагоцитозе клеток пародонтопатогенных микробов: *S. intermedius*, *P. gingivalis*

Иная картина наблюдалась в контроле. Фоновая реакция при фагоцитозе клеток пародонтопатогенных штаммов микробов характеризовалась очень медленным ступенеобразным нарастанием в течение 50 мин после начала фагоцитоза. В течение первых 20 минут выброс кислородных радикалов увеличивался незначительно от 2,2 до 4,1 мВт/0,5 млн.кл., а максимум составлял 6,1 мВт/0,5 млн.кл. и наблюдался лишь на 43-48 минуте. Затем выброс уменьшался.

Таким образом, было установлено, что фагоцитоз пародонтопатогенных микробов достоверно стимулировал респираторный метаболизм гранулоцитов в первые минуты при добавлении комбинации исследуемых препаратов по сравнению с контролем (фагоцитоз тех же штаммов микробов без предварительного воздействия препаратами).

По итогам изучения респираторного метаболизма гранулоцитов, в том числе, в серии экспериментов на модели пародонтопатогенных штаммов анаэробных бактерий *S. intermedius* и *P. gingivalis* показано, что оптимальный модулирующий эффект отмечался при соотношении концентрации кавинтона 50 мкг и ликопида 50 мкг. Учитывая, что находящаяся в полости рта стоматологическая пленка омывается слюной и десневой жидкостью, а значит,

концентрация ее активных ингредиентов уменьшается, для клинических испытаний выбрано соотношение кавинтона 100 мкг и ликопида 100 мкг/см².

Токсикологические исследования препаратов в данном диапазоне концентраций не выявили гибели животных в контрольной и опытной группах. Не отмечалось также изменений внешнего вида, поведения, двигательной активности животных. Макроскопическое исследование не выявило патологических изменений внутренних органов и тканей подопытных животных. Коэффициенты масс внутренних органов подопытных животных не имели статистически достоверных отличий от аналогичных показателей контрольных особей. По результатам эксперимента с использованием провокационной внутрикожной пробы, сенсибилизирующего действия вытяжки, о наличии которого судили по реакции дегрануляции тучных клеток, не обнаружено. Основные биохимические показатели, характеризующие функции печени, почек, окислительно-восстановительные процессы, а также гематологические, иммунологические показатели и мутагенный тест подопытных животных не имели статистически достоверных отличий от аналогичных показателей контрольных животных. По результатам токсикологических испытаний и исследований материалов и изделий медицинского назначения ВНИИИМТ получено заключение, что стоматологическая пленка «Диплен-КЛ» по токсиколого-гигиеническим и санитарно-химическим показателям отвечает требованиям нормативных документов. Заключение ВНИИИМТ позволило начать клиническую апробацию пленки «Диплен-КЛ».

Клиническим этапом исследования пленки «Диплен-КЛ» явилась оценка ее эффективности при лечении заболеваний пародонта на основе динамики клинических показателей.

Всех пациентов обучали правилам индивидуальной гигиены полости рта с последующим контролем в процессе всего курса лечения. Профессиональную гигиену осуществляли под аппликационным и инфльтрационным обезболиванием, пациентам удалили над- и поддесневые зубные отложения с помощью инструментов специального назначения и ультразвукового аппарата

«Пьезон-Мастер» (EMS, Швейцария). По показаниям проводили кюретаж пародонтальных карманов.

Пациентам I и II групп фиксировали полоски пленки «Диплен-КЛ», клеящей стороной на десну. Кроме того, аппликации проводились пациентами самостоятельно, в домашних условиях, ежедневно в течение 7-10 дней в зависимости от выраженности клинического состояния.

Пациентам III и IV групп назначали препарат «Метрогил-Дента» («Юник-Фармаюникал Лабароториз», Индия) в виде аппликаций на десну 2 раза в день. Процедуру проводили ежедневно в течение 10-14 дней в зависимости от тяжести клинического состояния.

После применения стоматологических пленок «Диплен-КЛ» *клиническое состояние большинства пациентов I группы* было следующим: бледно-розовый цвет слизистой оболочки десневого края, плотное прилегание к шейкам зубов; отсутствие изменений десневых сосочков и признаков воспаления; при зондировании кровоточивость не наблюдалась; глубина пародонтальных карманов доходила до 3,5 мм. После лечения индексы РМА, ИЗН и ИЗК достоверно уменьшились.

Отдаленные результаты лечения были прослежены на протяжении 18 месяцев с контрольными осмотрами на 3,6,12 и 18 месяцы (рис.3).

При обследовании учитывали жалобы пациентов, пародонтологический статус, результаты лабораторных исследований, а также данные, полученные при определении индексов гигиены.

На основании анализа непосредственных и отдаленных результатов лечения пациентов I группы, применявших пленки «Диплен-КЛ», можно отметить, что в 95,6% случаев стойкий клинический эффект прослеживался на протяжении 6 месяцев, в 93,4%, через 12 месяцев, а в 86,0% случаев, - через 18 месяцев.

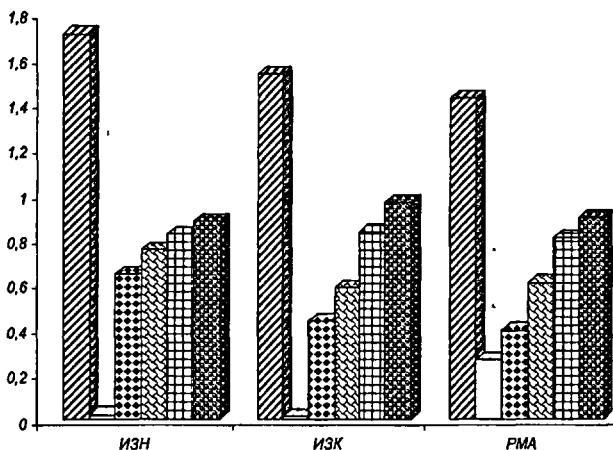


Рис. 3. Динамика показателей пародонтальных индексов на контрольных этапах исследования: ▨ – до лечения, □ – после лечения, ▩ – через 3 месяца, ▨ – через 6 месяцев, ▩ – через 12 месяцев, ▨ – через 18 месяцев

При исследовании уровня капиллярного кровотока методом ЛДФ у пациентов I группы выявлены позитивные сдвиги в характере микроциркуляции тканей пародонта, имела место также нормализация десневого кровотока за счет уменьшения воспалительных изменений в пародонте. После курса лечения стоматологическими пленками «Диплен-КЛ» показатель микроциркуляции (ПМ), определяемый в области прикрепленной десны, вырос в среднем на 11,8%, достигнув нормы. Отдаленные результаты лечения пациентов I группы стоматологическими пленками «Диплен-КЛ» показали устойчивость достигнутых позитивных сдвигов в системе микроциркуляции. Через 6 месяцев прирост ПМ составил в среднем 16%, притом, что абсолютные значения оставались в пределах нормы, составляющей $21,0 \pm 0,5$ условных ед. для интактного пародонта. Та же тенденция наблюдалась через 12 месяцев - 14,7 % и через 18 месяцев - 12,5%.

При определении уровней **ИЛ-1 β** , **ИЛ-2**, **ИЛ-4** и **ИЛ-6** в ротовой жидкости у пациентов I группы выявлены статистически значимые изменения. Содержание **ИЛ-1 β** до лечения равнялось в среднем $243 \pm 12,6$ пкг/мл, а после курса лечения произошло значительное снижение выработки данного цито-

кина. Через 6 месяцев выявили его снижение в среднем на 56,5%, через 12 и 18 месяцев содержание **ИЛ-1 β** оставалось примерно на том же уровне. Похожая картина наблюдалась при определении уровня ИЛ-6.

До лечения уровень ИЛ-2 достигал 276 ± 23 пкг/мл. После лечения он оставался сниженным в среднем на 66,7%; через 6 месяцев — снизился в среднем на 63%, через 12 месяцев — в среднем на 61%, через 18 месяцев — в среднем на 59,5%.

Уровень ИЛ-4 до лечения равнялся в среднем 223 ± 43 пкг/мл, а после — увеличился в среднем на 60,5%, достигнув нормы. При анализе отдаленных результатов выявили, что через 6 месяцев уровень содержания ИЛ-4 оставался увеличенным в среднем на 58,7%, через 12 месяцев — на 57,8% и через 18 месяцев — на 57%.

Результаты клинического обследования, доплерографии и иммунологического исследования пациентов II группы.

У пациентов II группы после курса лечения стоматологическими пленками «Диплен-КЛ» клиническая картина была следующей: бледно-розового цвета слизистая оболочка десневого края, плотное прилеганием к шейкам зубов; отсутствие изменений десневых сосочков и признаков воспаления. Кровоточивость десны отсутствовала. Глубина пародонтальных карманов доходила до 5 мм. Подвижность зубов незначительная. Показатели индексов РМА, ЗН и ЗК достоверно уменьшились.

Контрольные осмотры пациентов проводили через 3, 6, 9, 12, 18 месяцев. Динамика показателей пародонтальных индексов представлена на рис. 4.

Учитывая волнообразный характер течения пародонтита и тяжесть его последствий при отсутствии своевременного лечения, было признано целесообразным следующий этап контроля за состоянием пациентов с пародонтитом средней степени тяжести осуществить через 9 месяцев. Для осмотра приглашали пациентов, ранее предъявлявших жалобы и не соблюдавших правила гигиены полости рта.

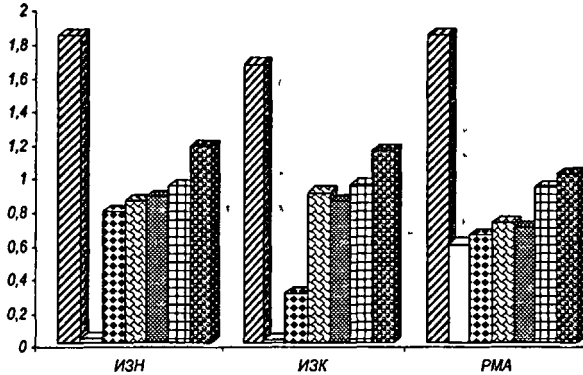


Рис. 4. Динамика показателей пародонтальных индексов на контрольных этапах исследования: ▨ – до лечения, □ – после лечения, ▩ – через 3 месяца, ▤ – через 6 месяцев, ▥ – через 9 месяцев, ▦ – через 12 месяцев, ▧ – через 18 месяцев

Анализируя результаты лечения пленками «Диплен-КЛ» непосредственно в момент лечения и в сроки контрольных осмотров выявлена стойкость клинического эффекта в 91% случаев через 6 месяцев наблюдения, в 90,7% случаев — через 12 месяцев и в 79% - через 18 месяцев.

У пациентов II группы в тканях пародонта отмечено резкое ослабление кровотока: показатель микроциркуляции (ПМ) составил $16,4 \pm 1,5$ условных единиц. После проведенного курса лечения, по данным ЛДФ, капиллярный кровоток увеличился в среднем на 24%, что свидетельствует о стойком повышении уровня микроциркуляции в тканях пародонта. Через 6 месяцев после лечения прирост ПМ составлял в среднем 21%, через 12 месяцев - 20%, через 18 месяцев— 18%.

Содержание ИЛ-1/3 до лечения равнялось в среднем 293 ± 74 пкг/мл, после проведенного курса наблюдалось снижение выработки данного цитокина в среднем на 70%. Через 6 месяцев выявили снижение цитокина в среднем на 61%, через 12 - в среднем на 59% и через 18 месяцев - в среднем на 58%.

При анализе динамики уровня продукции ИЛ-2 выявлено, что до лечения содержание данного цитокина составляло в среднем $290 \pm 14,4$ пкг/мл, а после лечения снизилось в среднем на 66,3%, через 6 месяцев - в среднем на 63,8%, через 12 месяцев - на 59,6%, через 18 - на 57,6%.

После курса лечения содержание цитокина ИЛ-6 снизилось в среднем на 64%, через 6 месяцев - на 61,6%, через 12 месяцев — на 55% и через 18 месяцев - на 52%.

Уровень ИЛ-4 до лечения пленками «Диплен-КЛ» равнялся в среднем 212 ± 32 пкг/мл, а после - увеличился в среднем на 70%, достигнув показателей здорового пародонта. При анализе отдаленных результатов выявили, что через 6 месяцев уровень содержания ИЛ-4 был увеличен в среднем на 66%, через 12 месяцев — на 64% и через 18 месяцев — на 62,7%.

Результаты клинического обследования, доплерографии и иммунологического метода исследования пациентов III группы.

Клиническое состояние полости рта пациентов, проходивших лечение препаратом «Метрогил-Дента» и применявших стоматологическую пленку «Диплен-КЛ» существенно не различалось.

Однако при анализе и сравнении клинического течения заболевания были выявлены следующие особенности: у пациентов III группы жалобы на кровоточивость десен при чистке зубов и приеме твердой пищи, а также признаки воспаления десны отмечались на более ранних сроках (уже через 3 месяца после курса лечения), что подтверждалось показателями индекса РМА (рис. 5); при определении качества гигиены полости рта показатели ИЗН и ИЗК у пациентов I и III группы оставались примерно на одном уровне, но у пациентов, применявших стоматологическую пленку «Диплен-КЛ», индекс РМА оказался значительно ниже; при статистическом анализе выявлено, что в III группе пациенты в 5 раз чаще нуждались во врачебных манипуляциях, чем пациенты I группы. По сравнению с препаратом «Метрогил-Дента», «Диплен-КЛ» позволил увеличить период ремиссии и сократить сроки лечения.

Анализ результатов осмотра пациентов III группы, как в период лечения, так и во время контрольных осмотров показал, что добиться стойкой стабилизации клинического эффекта не удалось. В ходе лечения препаратом «Метрогил-Дента» стойкость клинического эффекта наблюдалась в 85,8%

случаев через 3 месяца, в 69,3% - через 6 месяцев, в 62,5% случаев - через 12 месяцев, и в 58,4% случаев - через 18 месяцев.

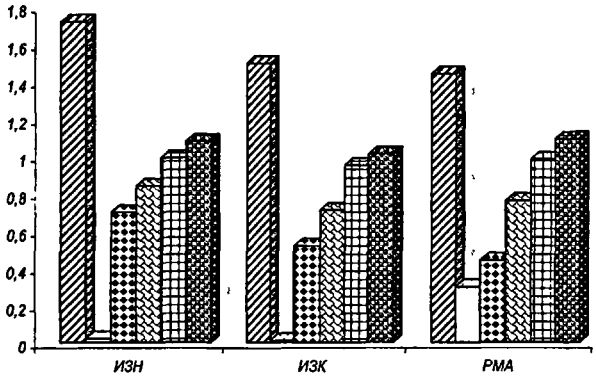


Рис. 5. Динамика показателей пародонтальных индексов на контрольных этапах исследования у пациентов III группы: ▨ – до лечения, □ – после лечения, ▩ – через 3 месяца, ▤ – через 6 месяцев, ▥ – через 12 месяцев, ▦ – через 18 месяцев

При исследовании уровня капиллярного кровотока у пациентов III группы, в связи уменьшением воспалительных процессов в пародонте, также выявлены позитивные сдвиги. После курса лечения препаратом «Метрогил-Дента» показатель микроциркуляции, определяемый в области прикрепленной десны, вырос в среднем на 8,1%, достигнув нормы. Через 6 месяцев уровень кровотока снижался, его прирост составил в среднем 6,4%, что было в 1,2 раза меньше по сравнению с уровнем ПМ непосредственно после лечения. Через 12 месяцев уровень кровотока снизился еще больше: его прирост составил 5,8%, а через 18 месяцев - 3,8%.

Иммунологические исследования выявили у пациентов III группы изменения содержания **ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-6** в ротовой жидкости.

До лечения содержание ИЛ-1/3 равнялось в среднем 242 ± 52 пкг/мл, а после проведенного курса уровень цитокина снизился в среднем на 63%. Через 6 месяцев выявляли снижение цитокина в среднем на 46,3%, через 12 месяцев - на 48%, через 18 месяцев - на 25,7%.

Содержание ИЛ-2 до лечения равнялось в среднем 275 ± 24 пкг/мл, а после лечения оставалось сниженным в среднем на 60%, через 6 месяцев - на 50,4%, через 12 месяцев - на 44,5%, через 18 месяцев — на 38,5%.

Содержание ИЛ-4 после лечения препаратом «Метрогил-Дента» увеличилось в среднем на 55,5%, через 6 месяцев - в среднем на 42,1 %, через 12 месяцев - в среднем на 37,7%, а через 18 месяцев — в среднем на 29%.

Уровень ИЛ-6 после лечения снизился в среднем на 62,4%, через 6 месяцев - на 50,4%, через 12 и 18 месяцев - на 44,5% и 38,5 % соответственно.

Результаты клинического обследования, доплерографии и иммунологического метода исследования пациентов IV группы.

У пациентов с диагнозом хронический пародонтит средней степени тяжести (IV группа) после профессиональной гигиены полости рта и проведенного курса лечения препаратом «Метрогил-Дента» клиническая картина существенно улучшалась. Показатели индексов РМА, ИЗН и ИЗК также достоверно уменьшились (рис.6).

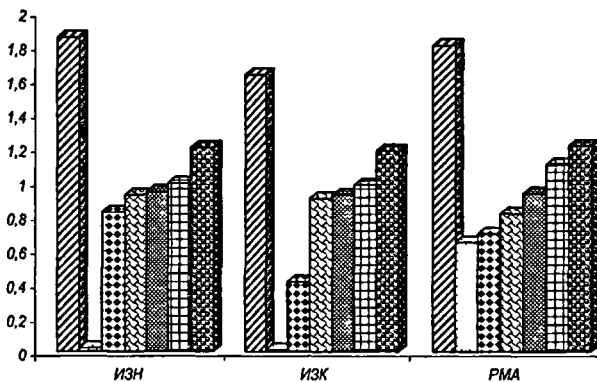


Рис. 6. Динамика показателей пародонтальных индексов на контрольных этапах исследования: ▨ – до лечения, □ – после лечения, ▩ – через 3 месяца, ▨ – через 6 месяцев, ▩ – через 9 месяцев, ▩ – через 12 месяцев, ▩ – через 18 месяцев

Однако при сравнительном анализе клинического состояния пациентов II и IV группы выявилось следующее: у пациентов IV группы, жалобы на кровоточивость десен и неприятные ощущения при чистке зубов и приеме твердой пищи, признаки воспаления десны отмечались на более ранних сро-

ках (уже через 2 месяца после проведенного курса лечения), что подтверждалось показателями индекса РМА; пациенты IV группы в 2 раза чаще нуждались во врачебных манипуляциях, чем пациенты II группы.

У пациентов II группы период ремиссии был дольше, а сроки лечения меньше по сравнению с пациентами IV группы. При анализе результатов осмотра пациентов IV группы как непосредственно в момент лечения, так и в сроки контрольных осмотров обнаружено, что добиться стойкой стабилизации клинического эффекта у этих пациентов не удалось. Стойкость клинического эффекта от применения препарата «Метрогил-Дента» была выявлена в 85,2% случаев — через 3 месяца наблюдения, в 66,7% - через 6 месяцев, в 58,4% случаев - через 9 месяцев, в 57,2% случаев - через 12 месяцев и в 56,0% случаев — через 18 месяцев.

При исследовании уровня капиллярного кровотока у пациентов IV группы после курса лечения препаратом «Метрогил-Дента» показатель микроциркуляции (ПМ) вырос в среднем на 14,1%, достигнув нормы. Через 6 месяцев уровень кровотока понизился, его прирост составил в среднем 11,3%, что в 1,2 раза меньше по сравнению с уровнем ПМ непосредственно после лечения. Через 12 месяцев уровень кровотока еще больше снизился, его прирост составил 7,4%, а через 18 месяцев — 60,7%.

При иммунологическом исследовании, у пациентов IV группы выявлены изменения уровней ИЛ-1/3, ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-6 в ротовой жидкости.

Содержание ИЛ-1/3 до лечения составляло в среднем 292 ± 68 пкг/мл, а после курса лечения наблюдалось снижение выработки данного цитокина в среднем на 67,5%. При анализе отдаленных результатов наблюдалась следующая картина: по истечении 6 месяцев уровень цитокина был снижен в среднем на 54%, через 12 месяцев - на 45,4%, через 18 месяцев - на 31,6%.

Содержание ИЛ-2 до лечения составляло в среднем 285 ± 32 пкг/мл, а после снизилось до 115 ± 12 пкг/мл. Через 6 месяцев сохранялось снижение в среднем на 51%, через 12 месяцев - на 45,7%, через 18 месяцев - на 30%.

ИЛ-6 после курса лечения снизился в среднем на 62%, через 6 месяцев — на 42,7%, через 12 месяцев - на 39%, через 18 месяцев - на 27,4%.

Уровень ИЛ-4 до лечения составил в среднем 212 ± 21 пкг/мл, а после лечения увеличился в среднем на 65,2%. Однако через 6 месяцев уровень содержания ИЛ-4 был увеличен в среднем на 52,3%, через 12 месяцев — на 42,8% и через 18 месяцев - на 28,5%.

Существенные различия выявлены также при микробиологической характеристике групп пациентов что, вероятно, отражало особенности интерлейкинового профиля пациентов и состояния механизмов гранулоцитарной защиты. Так, при проведении бактериологического исследования в условиях анаэробноза у пациентов I и III групп (при глубине пародонтальных карманов до 3-х мм; пародонтит лёгкой степени тяжести) микробная обсеменённость составляла $10^7 \pm 10^2$ КОЕ, что достоверно не отличалось от аналогичных показателей у здоровых людей - $10^6 \pm 10^2$ КОЕ ($P > 0,05$). В то время как у пациентов II и IV групп при средней степени тяжести заболевания обсеменённость была достоверно выше, чем у здоровых людей - $10^8 \pm 10^2$ КОЕ ($P < 0,05$).

Существенно различался видовой состав флоры. Так, при пародонтите легкой степени тяжести среди стрептококков преобладали представители группы альфа-зеленящих (*S.sanguis*, *S.mutans*, *S.mitis*), а при форме средней тяжести возрастала частота выделения бета-гемолитических *S.milleri*.

У пациентов с пародонтитом лёгкой степени, выявляли представителей от 1 до 3 пародонтопатогенных видов. Наиболее часто, приблизительно у каждого второго пациента, выявляли анаэробный стрептококк *S.intermedius*, относящийся к грамположительным пародонтопатогенам.

При пародонтите средней степени тяжести, практически у каждого обследуемого выявляли представителей от 3 до 7 пародонтопатогенных видов. По частоте выделения преобладали грамотрицательные пародонтопатогены в ассоциациях с анаэробными кокками и актиномицетами. По частоте обнаружения доминировали представители пигментообразующих бактериоидов - *P.intermedia*, а также фузобактерии и анаэробный стрептококк — *S.intermedius*

(практически у каждого второго пациента). Несколько реже при пародонтите средней степени тяжести выделяли *P.gingivalis* и *P.micros* (приблизительно у 33% пациентов), а также *A.israelii* и *A.actinomycetemcomitans* (у 20-25% пациентов). Ассоциации от 3 до 7 представителей пародонтопатогенных видов при пародонтите средней степени тяжести выявлены у абсолютного числа пациентов (97,9%), что приблизительно в 3 раза чаще, чем при пародонтите легкой степени тяжести (30,2%).

Таким образом, вновь полученные результаты согласуются с уже имеющимися научными данными о зависимости частоты выделения пародонтопатогенных микробов от глубины пародонтальных карманов. При увеличении глубины карманов (и, соответственно, степени тяжести пародонтита) наблюдается резкое увеличение частоты выделения всех пародонтопатогенных видов микробов и их ассоциаций. После проведённого лечения и частичного восстановления баланса механизмов неспецифической резистентности во всех группах отмечались лишь единичные случаи обнаружения микробов пародонтопатогенных видов и практически полное отсутствие выделения их ассоциаций.

ВЫВОДЫ

1. Разработана рецептура новой стоматологической самоклеющейся пленки «Диплен-КЛ», содержащей комбинацию лекарственных препаратов «Кавинтон» и «Ликопид». Пленка, используемая для местного применения в полости рта, способствует регуляции нарушений микроциркуляторного русла тканей пародонта и коррекции местного иммунитета.
2. Оптимальным соотношением активных веществ — кавинтона и ликопида в составе стоматологической пленки «Диплен-КЛ» является концентрация 100 и 100 мкг/см² соответственно (1:1).
3. Стоматологическая плёнка «Диплен-КЛ» обладает опосредованной антибактериальной активностью, так как в эксперименте *in vitro* достоверно стимулирует респираторный метаболизм гранулоцитов при фагоци-

тозе пародонтопатогенных микробов (особенно, грамотрицательных *P.gingivalis*).

4. Токсикологические и санитарно-гигиенические характеристики стоматологической пленки «Диплен-КЛ» отвечают требованиям, предъявляемым к медицинским изделиям, кратковременно контактирующим со слизистой оболочкой (Стандарты серии ГОСТ Р ИСО 10993, ГОСТ Р 51148-98), не оказывает неблагоприятного токсического воздействия на биологические ткани живого организма, местного раздражающего, сенсибилизирующего, мутагенного действия.
5. Стоматологическая пленка «Диплен-КЛ» предназначена для лечения хронических пародонтитов легкой и средней степени тяжести. Результаты исследования капиллярного кровотока до и после комплексного лечения данных заболеваний свидетельствуют о нормализующем влиянии компонентов пленок «Диплен-КЛ» на микроциркуляцию в тканях пародонта.
6. Применение стоматологической пленки «Диплен-КЛ» в комплексном лечении пародонтита сопровождается снижением уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1/3, ИЛ-2, ИЛ-6 (в 2,8 раза) и, напротив, повышением содержания противовоспалительного цитокина ИЛ-4 (в 2,1 раза).
7. Комплексное лечение заболеваний пародонта с применением пленки «Диплен-КЛ» позволяет сократить сроки лечения пародонтита легкой и средней степени тяжести в фазе обострения и увеличить период ремиссии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Стоматологическая самоклеющаяся пленка «Диплен-КЛ», содержащая кавинтон и ликопид, рекомендована для применения в качестве средства патогенетической терапии в комплексном лечении хронических форм пародонтита легкой и средней степени тяжести.

2. Применение пленки «Диплен-КЛ» предусматривает поддержание на высоком уровне гигиены полости рта, удаление над- и поддесневых зубных отложений, антисептическую обработку и, по показаниям открытый кюретаж пародонтальных карманов.
3. Для достижения выраженного и стойкого терапевтического эффекта при лечении хронического пародонтита легкой степени тяжести необходимый курс лечения пленкой «Диплен-КЛ» составляет 5-8 дней.
4. При лечении хронического пародонтита средней степени тяжести рекомендуется использовать пленку «Диплен-КЛ» в течение 7-10 дней.
5. Полоски пленки «Диплен-КЛ» шириной 1,0 см рекомендуется фиксировать к вестибулярной и оральной поверхностям альвеолярного отростка верхней челюсти и альвеолярной части нижней челюсти дважды в день, в течение всего курса лечения.
6. Пациенты могут самостоятельно применять пленки «Диплен-КЛ» в домашних условиях, как в процессе лечения, так и в промежутках между терапевтическими курсами.
7. Курс лечения стоматологическими пленками «Диплен-КЛ» рекомендуется повторить через 3-4 месяца.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Бачимова К.К., Павлова А.В. Влияние компонентов полимерной пленки «Диплен-КЛ» на кислородный метаболизм лейкоцитов. // Сборник материалов XXIII Итоговой межвузовской научной конференции молодых ученых. - М., 2001. - С. 3-4.
2. Бачимова К.К., Арутюнов С.Д., Романенко Н.В. Новая лекарственная форма для лечения заболеваний пародонта // Материалы конференции VI международной конференции челюстно-лицевых хирургов и стоматологов - Санкт-Петербург, 2001 - С.20.
3. Бачимова К.К., Павлова А.В. «Диплен-КЛ» - новая лекарственная форма кавинтона и ликопида. // Сборник научных трудов XIV итоговой на-

- учной конференции молодых ученых посвященной 80-летию МГМСУ. - М., 2002. - С. 18.
4. Бачимова К.К., Арутюнов С.Д., Кузнецов Е.А., Царев В.Н., Романенко Н.В., Чухаджян Г.А., Чухаджян А.Г., Николаева Е.Н., Фомичева Е.М. // Выбор оптимальной концентрации ликопида и кавинтона в комбинированной лекарственной форме на основе диплена. // Сборник материалов Российского научного форума с международным участием «Стоматология на пороге третьего тысячелетия», 5-8 февраля 2002 г. — М., 2002. — С. 8-9.
 5. Бачимова К.К. Лекарственная регуляция иммунологических и микроциркуляторных нарушений при заболеваниях пародонта. // Сборник научных трудов III конференции молодых ученых России с международным участием «Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины», 20-24 января 2004 г. - М., 2004. - С. 287.
 6. Павлова А.В., Конопля Е.Е., Бачимова К.К. Иммуномодулирующая и антибактериальная терапия воспалительных заболеваний пародонта в стадии обострения // Сборник научных трудов III конференции молодых ученых России с международным участием «Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины», 20-24 января 2004 г. — М., 2004. - С.284.
 7. Бачимова К.К., Плахтий Л.Я. Применение стоматологической пленки «Диплен-КЛ» при лечении хронического пародонтита // Журнал «Стоматологический форум» - М. - 2004. - С.77-80.
 8. Бачимова К.К., Плахтий Л.Я. Перспективы применения ангиопротектора кавинтона при лечении хронического пародонтита // Журнал «Владикавказский медико-биологический вестник» — 2004.
 9. Арутюнов С.Д., Лебеденко И.Ю., Царев В.Н., Бачимова К.К., Павлова А.В. Пролонгированные лекарственные формы местного действия, обладающие антибактериальной и иммуноактивирующей способностью. Патент РФ № 218-5806. Опубликовано в БИ, 2002. № 21 (II ч.).

P-5225

3

209