

РАЗНЫЕ АСПЕКТЫ

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТЕРАПИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЛОСТИ РТА

Л. А. Соболева¹, А. А. Шульдяков¹, О. Г. Хламова², М. Г. Романцов³

С целью определения клинко-патогенетической эффективности линимента циклоферона в комплексной терапии герпетического стоматита и пародонтита проведено обследование и лечение 80 больных. Доказано, что применение в комплексном лечении стоматита и пародонтита линимента циклоферона позволяет уменьшить инфекционную нагрузку в пародонтальных карманах и выраженность местного воспаления, нормализовать параметры иммунитета, снизить эндотоксикоз, что обеспечивает ускорение процессов выздоровления, снижение частоты рецидивов заболеваний.

Ключевые слова: герпес, стоматит, пародонтит, циклоферон

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания занимают наибольший удельный вес в структуре всех поражений пародонта и слизистых ротовой полости. В основе их развития лежит комплекс происходящих в полости рта патологических сдвигов, связанных с иммунологическими, микробиологическими и воспалительными нарушениями на фоне имеющейся генетической предрасположенности [2, 6]. Микробный фактор, по мнению большинства исследователей, является определяющим в развитии различных вариантов поражения пародонта и слизистых ротовой полости воспалительного генеза [2, 6, 7]. Однако реализация микробной компоненты в полной мере возможна только на фоне локального или системного иммунодефицита. Одним из ведущих звеньев в патогенезе воспаления являются нарушения факторов местной резистентности [2, 6], что обуславливает интерес к изучению возможностей использования иммунотропных препаратов для локального воздействия на слизистые ротовой полости. Вместе с тем в настоящее время иммуномодуляторы не включены в стандарт терапии больных стоматитом и пародонтитом.

Одним из немногих иммунокорректирующих средств, которые наряду с формами для парентерального и энтерального применения имеют лекарственную форму для местного использования — линимент — является циклоферон [3, 8]. Циклоферон обладает интерферониндуцирующими, иммунокорректирующими, противовоспалительными свойствами. Препарат также способен восстанавливать клеточную чувствительность к интерферонам, иммунокорректорам, стимулирует биосинтез высокоавидных антител [3]. Циклоферон практически не имеет побочных эффектов, не обладает пирогенно-

стью, аллергенностью, эмбриотоксическим и канцерогенным действием, при его использовании отсутствует опасность возникновения и усиления аутоиммунных процессов. Он может сочетаться с традиционными средствами лечения [3, 8]. Результаты включения линимента циклоферона (ЛЦ) в комплекс лечебных мероприятий у больных с различными заболеваниями, связанными с вирусно-бактериальными агентами, иммунодефицитными состояниями [4, 8, 9], свидетельствуют о его значительной эффективности, что подчеркивает закономерный интерес к расширению спектра показаний для препарата, в том числе в практике врача-стоматолога.

Цель исследования: изучение эффективности ЛЦ в комплексном лечении больных стоматитом и пародонтитом.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 80 больных с воспалительными заболеваниями ротовой полости — хроническим рецидивирующим герпетическим стоматитом (ХРГС) и пародонтитом, которые были разделены на две равные группы. В 1-й группе к проводимому комплексному общепринятому лечению был добавлен ЛЦ, во 2-й терапия осуществлялась традиционными методами. Группы были составлены из 20 человек со стоматитом легкой степени тяжести герпетической этиологии и 20 больных пародонтитом легкой степени тяжести. Курс ЛЦ составил 10 дней по 2 аппликации препарата в день на слизистые полости рта и десны. Дизайн исследования: открытое рандомизированное.

Критерии включения в исследование: больные ХРГС легкой степени тяжести и пародонтитом легкой степени тяжести, мужчины и женщины в возрасте 20 – 40 лет. Средний возраст в 1-й группе составил $32,1 \pm 1,4$ лет, во 2-й — $31,2 \pm 1,8$. Мужчин в 1-й группе было 9 человек (45 %), женщин — 11 (55 %), во 2-й — 8 (40 %) и 12 (60 %) соответственно. Средняя масса тела в 1-й группе была $72,1 \pm 2,7$ кг, во 2-й — $70,3 \pm 3,2$.

¹ Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского, 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112.

² МУЗ «Городская стоматологическая поликлиника № 1», г. Энгельс.

³ Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова.

Критерии исключения: больные с другими формами стоматита и пародонтита, острыми инфекционными заболеваниями, хроническими заболеваниями внутренних органов в стадии обострения, онкологическими заболеваниями любой локализации, хроническим алкоголизмом, психическими и поведенческими расстройствами в анамнезе; беременность, период лактации, отказ больного от участия в исследовании на любом этапе, индивидуальная непереносимость препарата (для больных с ЛЦ).

При постановке диагнозов “ХРГС легкой степени тяжести” и “пародонтит легкой степени тяжести” использовали классификацию, принятую на XVI Пленуме Всемирного общества стоматологов (1983) с дополнениями Президиума секции пародонтологии Академии стоматологии (2001) [2, 6]. Расшифровка этиологии стоматита [1] достигалась на основании клинико-анамнестических данных, результатов полимеразной цепной реакции (ПЦР) на HSV-1, 2, а также определения IgM и IgG к HSV-1,2 (ИФА). При оценке эффективности лечебных мероприятий учитывали индексные параметры и результаты проб: индекс гигиены полости рта (J. Greene, J. Vermillion, 1969), индекс кровоточивости (H. Muhleman, S. Son, 1971), папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (C. Parma, 1960). Существенных различий по тяжести патологии, возрасту, полу, частоте сопутствующих заболеваний, индексным стоматологическим и лабораторным показателям (табл. 1 – 6) до начала терапии между группами с различными методами терапии не было.

Всем больным пародонтитом легкой степени тяжести (1-я и 2-я группы) проводилось лечение в соответствии с общепринятыми стандартами [2, 6], включающее, в том числе, обучение методике чистки зубов по рекомендациям ВОЗ с последующим контролем за степенью их очищения от зубного налета с помощью эритрозина красного. Местно устранялись травмирующие факторы — острые края зубов и нависающие пломбы с после-

дующим созданием полноценного контактного пункта, удалялись наддесневые и поддесневые зубные отложения, осуществлялась замена протезов и коронок на рациональные конструкции. Путем избирательного шлифования зубов ликвидировалась травматическая окклюзия с последующей флуоризацией. По показаниям проводилось временное шинирование. Больным назначалась противовоспалительная и антимикробная терапия — пародонтальные карманы обрабатывались 0,05 % раствором хлоргексидина.

Лечение пациентов ХРГС подразумевало назначение ацикловира в таблетках курсом 4 – 5 дней по 0,25 раз в сутки в комбинации с местной обработкой слизистых 5 % кремом ацикловира. Использовались также антисептические (0,05 % раствор хлоргексидина) препараты и местные анестетики (5 – 10 % раствор анестезина на персиковом масле) или комбинированные средства (хололсал). При необходимости назначались жаропонижающие (парацетамол) и антигистаминные (тавегил) препараты.

Между 1-й и 2-й группами различий по использованному методу общепринятой терапии не было.

Параметры интерлейкина-1β (IL-1β), фактора некроза опухоли (TNF-α), секреторного иммуноглобулина (sIgA) в жидкости пародонтальных карманов (ЖПК) оценивали методом ИФА. Частоту встречаемости микробных инфектов (CMV, *C. albicans*, *C. trachomatis*) в ЖПК исследовали по данным определения микроорганизмов методом ПЦР. В качестве группы контроля проведено исследование лабораторных параметров у 15 практически здоровых лиц, не предъявлявших жалоб на состояние здоровья и не имевших признаков заболеваний полости рта, сопоставимых по полу и возрасту с обследуемыми пациентами.

Статистический анализ осуществляли с помощью компьютера Pentium IV и пакетов программ для статистической обработки Microsoft Excel for Windows 4,0 (Microsoft Corp) и Statistika 6,0 с указанием средних зна-

Таблица 1. Индексные показатели у больных герпетическим стоматитом в динамике болезни ($M \pm m$, $n = 20$)

Показатель	1-я группа (циклоферон)		2-я группа (традиционные методы)	
	До лечения	10 – 12-й день	До лечения	10 – 12-й день
Индекс гигиены	2,37 ± 0,04	0,92 ± 0,04*	2,23 ± 0,06	1,14 ± 0,05
Индекс Мюллемана	2,61 ± 0,12	1,02 ± 0,11*	2,64 ± 0,1	1,25 ± 0,09
Папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс, %	42,4 ± 1,12	9 ± 0,7*	42 ± 1,12	11,3 ± 0,8

Примечание. Здесь и в табл. 2: * — различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении 1-й и 2-й групп.

Таблица 2. Индексные показатели у больных пародонтитом в динамике болезни ($M \pm m$, $n = 20$)

Показатель	1-я группа (циклоферон)		2-я группа (традиционные методы)	
	До лечения	10 – 12-й день	До лечения	10 – 12-й день
Индекс гигиены	3,19 ± 0,09	1,02 ± 0,05*	3,16 ± 0,07	1,26 ± 0,04
Индекс Мюллемана	1,71 ± 0,08	1,13 ± 0,08*	1,69 ± 0,06	1,32 ± 0,07
Папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс, %	26,19 ± 0,46	9,8 ± 0,8*	26,3 ± 0,51	12,1 ± 0,7

Таблица 3. Параметры цитокинов, sIgA и эндотоксикоза у больных стоматитом в динамике болезни в зависимости от метода терапии ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые лица, $n = 15$	1-я группа (циклоферон), $n = 20$		2-я группа (традиционные методы), $n = 20$	
		До лечения	10 – 12-й день	До лечения	10 – 12-й день
IL-1 β , мг/мл	1,13 \pm 0,06	3,21 \pm 0,08*	1,63 \pm 0,05* **	3,17 \pm 0,09*	1,96 \pm 0,04*
TNF- α , мг/мл	1,27 \pm 0,07	4,15 \pm 0,09*	1,89 \pm 0,03* **	4,21 \pm 0,08*	2,31 \pm 0,05*
sIgA, мг/мл	32,3 \pm 1,46	22,9 \pm 0,9*	27,2 \pm 0,8* **	23,1 \pm 1,1*	25,3 \pm 0,7*
Ср. молекулы (опт. ед.)	0,26 \pm 0,02	0,41 \pm 0,03*	0,30 \pm 0,02**	0,4 \pm 0,04*	0,36 \pm 0,01*

Примечание. Здесь и в табл. 4: * — различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении с группой здоровых лиц. ** — различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении 1-й и 2-й групп.

Таблица 4. Параметры цитокинов, sIgA и эндотоксикоза у больных пародонтитом в динамике болезни в зависимости от метода терапии ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые лица, $n = 15$	1-я группа (циклоферон), $n = 20$		2-я группа (традиционные методы), $n = 20$	
		До лечения	10 – 12-й день	До лечения	10 – 12-й день
IL-1 β , мг/мл	1,13 \pm 0,06	2,37 \pm 0,09*	1,44 \pm 0,05* **	2,35 \pm 0,08*	1,84 \pm 0,04*
TNF- α , мг/мл	1,27 \pm 0,07	2,99 \pm 0,13*	1,81 \pm 0,06* **	2,94 \pm 0,11*	2,22 \pm 0,05*
sIgA, мг/мл	32,3 \pm 1,46	23,9 \pm 0,96*	28,2 \pm 0,9* **	23,8 \pm 1,23*	26,1 \pm 0,8*
Ср. молекулы (опт. ед.)	0,26 \pm 0,02	0,28 \pm 0,02	0,26 \pm 0,01	0,28 \pm 0,03	0,27 \pm 0,02

Таблица 5. Микробный “пейзаж” пародонтальных карманов рта у больных стоматитом в зависимости от метода (процент выявляемости методом ПЦР), $n = 20$

Показатель	1-я группа (циклоферон)		2-я группа (традиционные методы)	
	До лечения	10 – 12-й день	До лечения	10 – 12-й день
<i>Cytomegalovirus</i>	40	15	35	20
<i>Candida albicans</i>	35	15	35	25
<i>Chlamydia trachomatis</i>	30	10	25	15

Таблица 6. Микробный “пейзаж” пародонтальных карманов рта у больных пародонтитом в зависимости от метода (процент выявляемости методом ПЦР), $n = 20$

Показатель	1-я группа (циклоферон)		2-я группа (традиционные методы)	
	До лечения	10 – 12-й день	До лечения	10 – 12-й день
<i>Cytomegalovirus</i>	20	5	20	10
<i>Candida albicans</i>	45	15	40	25
<i>Chlamydia trachomatis</i>	25	5	25	15

чений, стандартной ошибки среднего (m) — формат ($M \pm m$), достоверности различий с использованием t -критерия Стьюдента для независимых выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У больных ХРГС и пародонтитом при обращении к стоматологу клинико-anamnestические данные характеризовались типичными признаками, позволяющими установить диагноз, а индексные показатели (Мюллемана, гигиены, папиллярно-маргинально-альвеолярный) значительно отклонялись от параметров здоровых лиц (табл. 1 и 2). При этом между группами с различными методами лечения среди больных стоматитом и пародонтитом существенных отличий по клинико-лабораторным показателям (табл. 1 – 6) до начала лечения не было.

Использование ЛЦ в комплексном лечении ХРГС и пародонтита позволило достигнуть более быстрой динамики исчезновения клинических симптомов заболеваний в сравнении с традиционными методами, что подтверждалось достоверными отличиями индексных пока-

зателей на 10 – 12-й день болезни в группах в различных нозологических формах в зависимости от метода лечения (табл. 1 и 2).

Атаки ХРГС сопровождалась общеинфекционными симптомами, которые на фоне применения ЛЦ редуцировались быстрее ($p < 0,05$), чем в группе с общепринятыми методами лечения: повышенная температура — через $3 \pm 0,3$ дней в 1-й группе и $4,5 \pm 0,3$ дней — во 2-й, признаки интоксикации через $3,3 \pm 0,4$ дней и $4,7 \pm 0,4$ дней соответственно. Болевой синдром в полости рта сохранялся $2,9 \pm 0,2$ дней в 1-й группе и $4,2 \pm 0,3$ дней — во 2-й, эрозии на слизистых — $6,3 \pm 0,4$ и $8,4 \pm 0,4$ дней соответственно ($p < 0,05$).

Побочных явлений при применении ЛЦ у пациентов 1-й группы не зафиксировано, переносимость препарата была хорошей.

Диспансеризация пациентов позволила установить, что обострение герпетической инфекции у больных стоматитом отмечалось в течение 6 месяцев в 1-й группе в 5 %, во 2-й — в 25 % случаев, рецидивы пародонтита

зафиксированы в 1-й группе в 15 %, во 2-й — в 40 % случаев.

Таким образом, использование ЛЦ в комплексном лечении больных с воспалительными заболеваниями полости рта при практически отсутствующих побочных эффектах препарата способствует динамичному исчезновению основных клинических симптомов заболевания, снижает число обострений стоматита и пародонтита.

Анализ показателя СрМ, как маркера эндогенной интоксикации, через 10–12 дней от начала терапии (табл. 3 и 4) выявил, что на фоне использования ЛЦ в 1-й группе данный параметр у больных стоматитом и пародонтитом был ближе к норме, чем во 2-й группе с традиционными методами терапии.

Использование в комплексе терапевтических средств ЛЦ у больных ХРГС и пародонтитом обеспечило более динамичную нормализацию уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α) в ЖПК в 1-й группе в сравнении со 2-й (табл. 3 и 4).

У больных ХРГС и пародонтитом развитие патологического процесса протекало на фоне снижения уровня sIgA в ЖПК. Результатом включения в терапию больных с воспалительными заболеваниями ротовой полости ЛЦ было более динамичное восстановление этого показателя неспецифической резистентности (табл. 3 и 4).

С учетом роли условно-патогенной микрофлоры в развитии пародонтита [2, 6], а также значения локального дисбиоза, как фактора, способствующего обострению герпетической инфекции [1], особенно значимым эффектом ЛЦ представляется более выраженное уменьшение инфекционной нагрузки (CMV, *C. albicans*, *C. trachomatis*) в ЖПК в 1-й группе через 10–12 дней от начала лечения в сравнении со 2-й (табл. 5 и 6) у больных стоматитом и пародонтитом.

Суммируя полученные результаты, можно связать позитивные клинические эффекты ЛЦ в отношении течения воспалительных заболеваний полости рта различного генеза с тем, что данный препарат, обладая иммунокорректирующими свойствами, снижает выраженность локальной воспалительной реакции, обусловленной разными микроорганизмами, восстанавливая одновременно уровень sIgA, тем самым обеспечивает снижение инфекционного “бремени” в ротовой полости, что, в свою очередь, способствует редуцированию выраженности эндотоксикоза.

ВЫВОДЫ

1. Линимент циклоферона в комплексном лечении больных воспалительными заболеваниями полости рта (герпетический стоматит, пародонтит) ускоряет процесс выздоровления пациентов, снижает частоту обострений и рецидивов.

2. Параметры провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α) и местного иммунитета (sIgA) в жидкости пародонтальных карманов у больных воспалительными заболеваниями полости рта (герпетический стоматит, пародонтит) на фоне лечения с использованием линимента циклоферона характеризуются ускоренными в сравнении с традиционными методами терапии темпами нормализации, что свидетельствует о противовоспалительных и иммунокорректирующих свойствах препарата.

3. Линимент циклоферона при лечении воспалительных заболеваний ротовой полости (герпетический стоматит, пародонтит) редуцирует степень инфекционной нагрузки в пародонтальных каналах и частоту обнаружения различных микробных инфектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. И. Ф. Баринский, *Герпес: этиология, диагностика, лечение*, Медицина, Москва (1994).
2. Н. Ф. Данилевский, А. В. Борисенко, *Заболевания пародонта*, Здоровье, Киев (2000).
3. Ф. И. Ершов, *Антивирусные препараты*, 2-е издание. Ф. И. Ершов (ред.), Медицина, Москва (2006).
4. Е. М. Зайцева, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Волгоград (2007).
5. В. А. Исаков, С. Б. Рыбалкин, М. Г. Романцов, *Герпесвирусная инфекция: Рекомендации для врачей*, СПб (2006).
6. Н. В. Курякина, Т. Ф. Кутепова, *Заболевания пародонта*, Н. Новгород (2000).
7. В. Г. Нестеренко, В. А. Бежало, А. Н. Ловенецкий, *Руководство для врачей*, Медицина, Москва (1998).
8. М. Г. Романцов, Ф. И. Ершов, А. Л. Коваленко, *Иммунодефицитные состояния: коррекция циклофероном*, СПб (1998).
9. Л. А. Соболева, Р. Р. Сякин, Е. Н. Блиникова и др., *Рос. стоматол. журн.*, № 2, 25–28 (2009).
10. С. Birek, G. Ficarra, *Current Infectious Disease Report*, 8, 181–188 (2006).
11. D. Eisen, *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod.*, 86, 432–437 (1998).

Поступила 28.03.11

IMPROVEMENT OF TREATMENT OF INFLAMMATORY DISEASES IN ORAL CAVITY

L. A. Soboleva¹, A. A. Shul'dyakov¹, O. G. Khlamova², and M. G. Romantsov²

¹ Razumovsky Saratov State Medical University, ul. Bol'shaya Kazach'ya 112, Saratov, 410710, Russia;

² Mechnikov State Medical Academy, Piskarevskii pr. 47, St. Petersburg, 195067, Russia

In order to determine the anti-pathogenic clinical efficacy of cycloferon liniment in the combined treatment of herpetic stomatitis and periodontitis, medical examination and treatment of these disorders have been carried out in a group of 80 patients. It is established that the use of cycloferon liniment in the combined treatment of herpetic stomatitis and periodontitis decreases the infectious load in parodontal recess, reduces the manifestations of local inflammation, normalizes the immunity indices, and decreases the level of endogenous intoxication, which ensures the acceleration of recuperation processes and lowers the frequency of recurrences.

Key words: Herpes, stomatitis, periodontitis, cycloferon