

УДК 616.314.17-008.1-002.2-085

ЦИТОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ «АЗОКСИМЕРА БРОМИДА» В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАРОДОНТИТА

Майборода Ю.Н., Хорев О.Ю., Безроднова С.М., Белая Е.А.

*ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Ставрополь, e-mail: bezrodnova.s@yandex.ru*

Цель: проведение сравнительного анализа применения препарата «Азоксимера бромид» при лечении пародонтита на фоне иммунодефицитных состояний в различные сроки динамического наблюдения. Материалы и методы: общее число больных пародонтитом легкой и средней тяжести, прошедших обследование и получивших лечение, было 98 человек, в возрасте от 17 до 55 лет. Пациенты были разделены на 2 группы: применявшие препарат «Метрогил-Дента» и пациенты, получавшие препарат «Азоксимера бромид». Результаты полуколичественного исследования активности ферментных систем обрабатывали методом вариационной статистики по И.А. Ойвину, с предварительным вычислением среднего цитохимического коэффициента (СЦК) и определения средних величин (М) и их ошибок (m), среднего квадратического отклонения (σ), достоверных отличий критерия t Стьюдента при уровне статистической значимости различий P не более 0,05. Результаты: клинико-цитохимическими методами исследования больных пародонтитом легкой и средней степени тяжести прослежена эффективность применения синтетического иммуномодулятора «Азоксимера бромид» в динамике комплексного лечения в сравнительном аспекте. При лечении хронического пародонтита в фазе обострения, на фоне применения лекарственного препарата «Метрогил-Дента» методом выбора целесообразно назначать иммуномодулятор «Азоксимер бромид». Заключение. Иммуномодулятор «Азоксимер бромид» способствовал процессу нормализации иммунитета, о чем свидетельствовало восстановление показателей активности ферментных систем полиморфноядерных лейкоцитов и способствует усилению клинической эффективности базисной терапии у больных пародонтитом в более короткие сроки.

Ключевые слова: пародонтит, ферментные системы полиморфноядерных лейкоцитов, иммуномодулятор

CYTOCHEMICAL ASPECTS OF THE APPLICATION OF «AZOXIMER BROMIDI» IN COMPLEX TREATMENT OF CHRONIC PERIODONTITIS

Mayboroda Yu.N., Khorev O.Yu., Bezrodnova S.M., Belaya E.A.

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education
«Stavropol State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Stavropol, e-mail: bezrodnova.s@yandex.ru*

Aim. Comparative analysis of the preparation «Azoximer bromidi» use in the treatment of periodontitis against the background of immunodeficiency states at various times of dynamic observation. Materials and methods: The total number of patients with mild to moderate periodontitis who underwent examination and received treatment was 98, at the age from 17 to 55 years. The patients were divided into 2 groups: those using the drug «Metrogil-Denta» and patients who received the drug «Azoximer bromidi». The results of a semiquantitative study of the activity of enzyme systems were processed by the variational statistics method of I.A. Oivin, with a preliminary calculation of the mean cytochemical coefficient (MCC) and the determination of the mean values (M) and their errors (m), the standard deviation (σ), significant differences in the t-Student's test at a level of statistical significance of P differences of not more than 0,05. Results. The effectiveness of the synthetic immunomodulator «Azoximer bromidi» in the dynamics of complex treatment in the comparative aspect is traced by means of clinical and cytochemical methods of study of the patients with periodontitis of mild to moderate severity. In the treatment of chronic periodontitis in the acute phase, during treatment with the drug «Metrogil-Dent» it is worthwhile administering an immunomodulator «Azoximer bromidi» as a method of choice. Conclusion. Immunomodulator «Azoximer bromidi» the latter stimulated the process of normalization of the immune system, as evidenced by the recovery of activity indicators of enzyme systems of polymorphonuclear leukocytes and enhances clinical efficacy of basic therapy in patients with periodontitis in a shorter time.

Keywords: periodontal disease, enzyme systems of polymorphonuclear leukocytes, immune modulator

К настоящему времени отмечают прогрессирующие и практически непрерывно рецидивирующие заболевания пародонта, которые обусловлены отсутствием единой концепции этиологии, патогенеза, диагностики и лечения воспалительного процесса, распространенностью [1, 2]. В основе болезни пародонта лежит воспалительный процесс от острой с переходом в хроническую фазу [3, 4]. Считается, что микробный фактор является определяющим в развитии

воспалительных процессов в пародонте. Их внедрение в ткани вызывают развитие аутоиммунных реакций или иммунодефицитных состояний, приводящее к сдвигам в синтезе белков [5–7] и при отсутствии лечения острая фаза воспалительного процесса сменяется на хронический период заболевания [8].

Клинико-экспериментальные исследования и анализ литературных данных констатируют представления о том, что ос-

новым моментом воспалительно-деструктивных процессов является чрезмерная активация полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ) в очагах поражения пародонта [9, 10], которые индуцируют развитие в тканях гипоксического состояния, обуславливающие глубокие патологические изменения с последующей элиминацией зубов [6]. В связи с появлением деструктивно-воспалительных проявлений для лечения пародонтита на фоне иммунной недостаточности стоит необходимость использования иммунологической коррекции [3]. Имеются клинико-экспериментальные исследования, направленные на патогенетические разработки и применения разнообразных категорий иммуномодуляторов и их комбинаций [5, 11, 12].

Имеется целый ряд лечебных препаратов, имеющих широкий спектр иммуномодулирующих и иммуностимулирующих свойств. К последним относится отечественный препарат «Азоксимера бромид». Спектр действия препарата, в отличие от других иммуномодуляторов, наряду с иммуностимулирующим и детоксирующим эффектом, способен увеличивать иммунную резистентность организма.

Энергетическая способность ПМЯЛ регулируется ферментами, которые являются маркерами аккумуляции и локальной дегрануляции ПМЯЛ, активность или пассивность которых в отношении «Азоксимера бромида» остаются открытыми. Требуется дальнейшее исследование влияния препарата на накопление в пораженных тканях ПМЯЛ [10].

Цель исследования: проведение сравнительного анализа применения препарата «Азоксимера бромид» при лечении пародонтита на фоне иммунодефицитных состояний в различные сроки динамического наблюдения.

Материалы и методы исследования

98 человек с пародонтитом легкой и средней тяжести в возрастном диапазоне от семнадцати до пятидесяти пяти лет. Больные были поделены на 2 группы. 1-я группа – лица с пародонтитом легкой степени тяжести (ПЛСТ) (48 человек). 2-я группа – больные с пародонтитом средней степени тяжести (ПССТ) (50 человек). Обе группы были разделены на 2 подгруппы. Пациенты 1-й подгруппы составили ПЛСТ (23 человека) и ПССТ (22 человека), лечение которым ограничивалось традиционной медикаментозной терапией (ТМТ) с применением препарата «Метрогил-Дента». 2-й подгруппе соответственно ПЛСТ (25 пациентов) и ПССТ (28 пациентов) на фоне ТМТ инъецировали внутримышечно в течение 20 дней через день препарат «Азоксимера бромид» по 6,0 мг, что в суммарной дозе составило 60 мг. 40 пациентов образовали контрольную группу с интактной зубо-челюстной системой, которые служили фоном на пред-

мет выявления исходной функциональной активности нейтрофилов. Состояние тканей пародонта до и после лечения оценивали на основе следующих индексов: индекс ONI-S по Russel и РМА в модификации Parma, индекс SBI. Глубина деструкции тканей пародонта оценивалась методом зондирования в 6-ти точках каждого зуба. Проводилась рентгенографическое исследование отдельных зубов и при необходимости челюстных костей. Для исследования осуществляли забор крови микрошприцем из пародонтальных карманов или десневых сосочков у всех пациентов с их согласия. Содержание катионных белков (КБ) осуществляли по В.Е. Пигаревскому, миелопероксидазу (МПО) по Р. Лилли, щелочную фосфатазу (ЩФ) по L.S. Karlow, кислую фосфатазу (КФ) и сукцинатдегидрогеназу (СДГ) по Р.П. Нарциссову.

Применялась вариационная статистика по И.А. Ойвину, средний цитохимический коэффициент (СЦК), средние величины (М) и их ошибки (m), среднее квадратическое отклонение (σ), достоверные отличия критерия t Стьюдента (Р не более 0,05). Обработка проведена на компьютере фирмы Intel Pentium 4.

Результаты исследования и их обсуждение

Рассмотрение результатов исследования показало, что пациенты на фоне ТМТ, несмотря на соблюдение гигиены полости рта, отмечали в дальнейшем ухудшение пародонтологического статуса. Удовлетворительное состояние гигиены полости рта отмечалось в течение 30 суток после терапевтических мероприятий. В дальнейшем наблюдалось увеличение показателей, которое приводило к ухудшению индивидуальной гигиены.

При оценке динамики индексов SBI и РМА также отмечались в ближайшие сроки после окончания лечебных мероприятий усиление воспалительного процесса с сохранением показателя глубины деструкции пародонтальных тканей практически на весь период наблюдения. Оставались на среднем уровне показатели индекса гигиены в течение от 3 месяцев до 1 года наблюдения.

У пациентов, которым на фоне профессиональной гигиены применялся азоксимера бромид, отмечался положительный ход лечения, параллельное снижение пародонтальных индексов, цифровые значения постепенно умеренно увеличивались. Пародонтальные индексы к концу наблюдения увеличивались, особенно у пациентов с пародонтитом средней степени тяжести.

В процессе динамического наблюдения цитохимические результаты были разными у пациентов с ПЛСТ и ПССТ. На 20 суток у пациентов первой группы 1-й и 2-й подгруппы содержание и активность КФ, СДГ, КБ превышали средние значения нормы и фоновой активности. Усиление активности КБ и КФ отражается на состоянии воспалительной реакции. Во второй подгруппе

уменьшение активности МПО, возможно, выглядит как задержка выхода энзима из красного костного мозга, компенсируется на весь период наблюдения высоким подъемом СДГ и ЩФ (рис. 1, 2). К 30 суткам после лечения у пациентов 1-й группы 2-й подгруппы отмечалось максимальное увеличение содержания КБ ($2,02 \pm 0,06$; $p < 0,05$) с постепенным снижением ($1,69 \pm 0,10$; $p < 0,1$) к концу наблюдения (рис. 2).

Повышение активности МПО и КФ, а также снижение активности ЩФ отмечалось у пациентов 2-й группы с последующей нормализацией к исходному уровню ($p < 0,1$). Функциональная пластичность высокоспециализированных клеток рассматривается при высокой активности МПО и КФ и повышении КБ [8], препарат действовал на гранулоцитарную систему нейтрофильных лейкоцитов [12]. Положительное действие препарата подтверждается достоверной статистической динамикой

активности ЩФ и КБ к 12 месяцам исследования, что свидетельствует об уменьшении воспалительных процессов ($p < 0,05$) (рис. 3, 4).

Синхронное увеличение активности КФ, МПО у пациентов 2-й группы в сравнении с 1-й связано с более агрессивным внутриклеточным уничтожением бактерий нейтрофилами и подтверждается повышением содержания КБ. У больных 2-й группы 1-й подгруппы для МПО и КФ выявлена одинаковая динамика активности, что нехарактерно для пациентов 1-й группы, обеспечивающая увеличение функции фагоцитарного аппарата, направленной на уничтожение микробных ассоциаций. КБ в течение всего наблюдения не изменялись, приближаясь к показателям контрольных цифр ($p > 0,1$) и фоновой патологии. Щелочная фосфатаза на протяжении всего периода исследования имела активность характерной для альтернативной фазы воспаления.

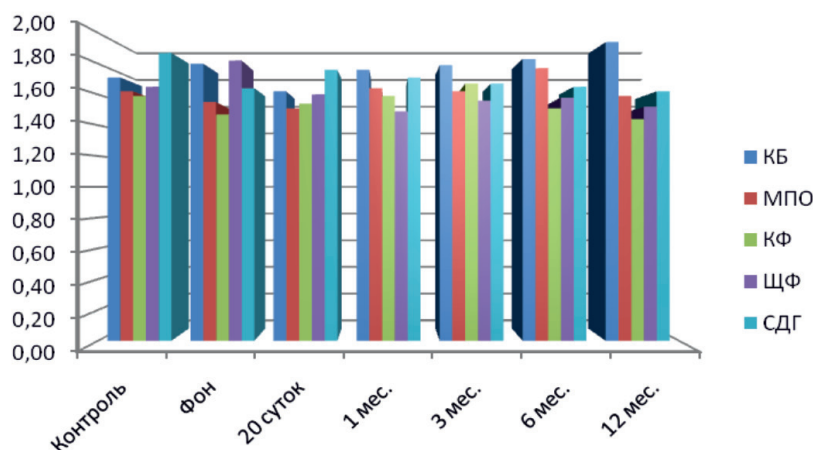


Рис. 1. Динамическое исследование активности ферментов у пациентов 1-й группы 1-й подгруппы

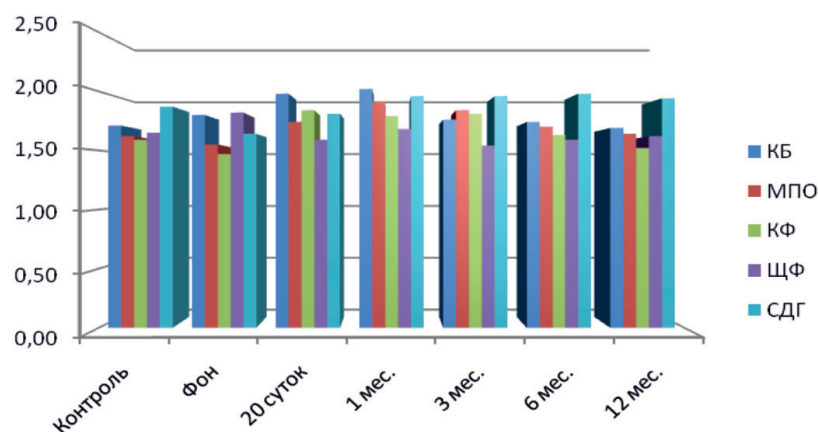


Рис. 2. Динамическое исследование активности ферментов у пациентов 1-й группы 2-й подгруппы

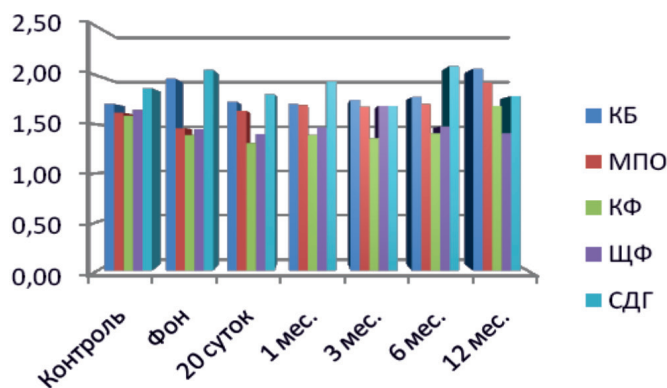


Рис. 3. Динамическое исследование активности ферментов у пациентов 2-й группы 1-й подгруппы

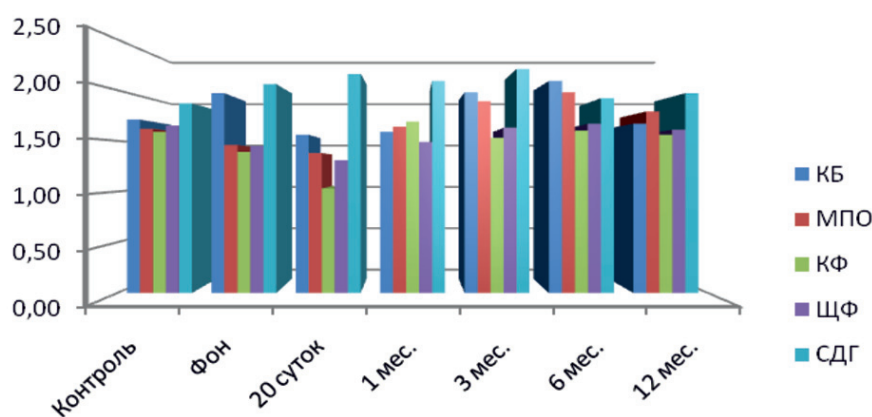


Рис. 4. Динамическое исследование активности ферментов у пациентов 2-й группы 2-й подгруппы

В структуре популяции клеток для СДГ на фоне снижения активности фермента отмечалось нарушение клеточного баланса. К концу наблюдения (12 месяцев после лечения) средняя активность фермента мало отличалась от нормальных значений ($p > 0,1$). Различия, в сравнении с цифровыми показателями фоновой активности, были достоверны ($p < 0,05$).

Активность СДГ была в пределах нормы даже через шесть, двенадцать месяцев в динамике лечения. У пациентов с ПССТ исходные показатели ЩФ и КБ отличались от результатов цифровых показателей больных с интактным пародонтом ($p > 0,05$). Значения КФ и МПО были значительно ниже контрольных величин (соответственно $1,46 \pm 0,09$ и $1,39 \pm 0,09$).

По окончании лечения у больных 2-й группы, 2-й подгруппы отмечалось снижение содержания активности КБ и ЩФ в течение 30 дней от начала терапевтических мероприятий с повышением КБ к 3-му и 6-му месяцам, повышение МПО и КФ

($1,98 \pm 0,12$ и $1,60 \pm 0,05$ соответственно, $p < 0,05$), ЩФ в течение всего периода лечения, превышающих показатели фоновой патологии.

Увеличение КФ, КБ, МПО связано с воздействием препарата на выброс из красного костного мозга биологически активных веществ ПМЯЛ. К 6-му месяцу из-за иммуномодулирующего действия препарата наблюдается высокая активность бактерицидных систем гранулоцитов в результате повышения фагоцитарной активности нейтрофилов, изменяется структурно-функциональная организация ферментов. Через 3 и 6 месяцев у пациентов отмечалось повышение содержания КБ и к концу лечения нормализация ЩФ и КФ ($1,61 \pm 0,10$ и $1,56 \pm 0,10$), а также высокие цифровые значения для СДГ, в сравнении с пациентами с ПЛСТ. Увеличение средней активности СДГ нередко сопровождалось пониженной активностью и дефицитом резерва клеток с типичной активностью. При декомпенсации и истощении резервного запаса клеток с типичной активностью наблюдалось по-

вышение СДГ. Средняя активность КФ, ЩФ и МПО, приближающаяся к контрольным показателям, нивелировала ферментативную активность гранулярного аппарата структурных образований пародонта после наблюдения, приводила к повышению сбалансированной СДГ. После окончания наблюдения сохранялась на отметке верхней границы нормы ($1,80 \pm 0,11$).

Снижение активности СДГ может обуславливать нормализацию обменных процессов за счет нарушения тканевой биоэнергетики и истощения резервного запаса клеток [8]. Нарушение окислительно-восстановительных процессов на фоне ацидоза и гипоксии характерно для больных первой группы, что не присуще пациентам второй группы. Общесоматическая патология может изменять иммуноцитохимические реакции и тем самым спровоцировать прогрессирование патологического процесса у отдельных больных [9].

К году наблюдения отмечалось увеличение МПО и КБ с незначительным повышением контрольных цифр ($p > 0,1$) на фоне уменьшения ЩФ и КФ. Уменьшение ЩФ в динамике наблюдения указывает на снижение концентрации иммунокомпетентных клеток, что является основой патогенеза пародонтита.

Заключение

Анализируемый цитохимический состав ферментов крови указывает на положительное влияние препарата на динамику пародонтологического лечения, а также показателей местной неспецифической защиты. В стадии обострившегося пародонтита отмечается выброс высоких концентраций провоспалительных соединений, что, по-видимому, способствует выделению противовоспалительных интерлейкинов. Скорость их секреции, конвертация в крови увеличивается на фоне уменьшения медиаторов воспаления. Развивается компенса-

торный противовоспалительный ответ, сочетающийся с повышением фагоцитарной активности иммунокомпетентных клеток, что способствует усилению клинической эффективности ТМТ у пациентов пародонитом на фоне иммунного дефицита.

Список литературы

1. Цепов Л.М., Николаев А.И., Нестерова М.М., Щербакова Т.Е. и др. «Пограничные состояния» в диагностике и лечении воспалительных заболеваний пародонта // Пародонтология. 2012. Т. 17. № 4 (65). С. 8–12.
2. Zia A., Khan S., Bey A., Gupta N.D., Mukhtar-Un-Nisar S. Oral biomarkers in the diagnosis and progression of periodontal diseases. *Biology and Medicine*. 2011. vol. 3. no. 2. P. 45–52.
3. Михалева Л.М., Шаповалов В.Д., Бархина Т.Г. Хронический пародонтит. Клиническая морфология и иммунология. М., 2004. 126 с.
4. Cochran D.L. Inflammation and bone loss in periodontal disease. *Periodontology*. 2008. vol.9. no. 8. P. 1569–1576.
5. Булкина Н.В., Лукина Л.В., Глыбочко А.П. Иммуномодулирующая терапия при воспалительных заболеваниях. Саратов: Издательство Саратовского медицинского университета, 2008. 110 с.
6. Вольф Г.Ф., Ратейцак Э.М. Пародонтология / Пер. с нем.: под ред. проф. Г.М. Барера. М.: МЕДпресс-информ, 2008. С. 215–230.
7. Тец В.В. Роль микрофлоры полости рта в развитии заболеваний человека // Стоматология. 2008. № 3. С. 4–7.
8. Быков В.Л. Система иммунокомпетентных клеток десны человека в норме и при воспалительных заболеваниях пародонта // Архив патологии. 2005. № 2. С. 51–55.
9. Майборода Ю.Н., Саркисов А.А., Уряшева Э.В. Цитохимический мониторинг нейтрофильных – гранулоцитов периферической крови у больных пародонитом на фоне хронического риносинусита // Астраханский медицинский журнал. 2013. № 3. С. 69–73.
10. Шурна А., Сакалаускене Ю., Глейзнис А., Мильчовене С., Иванаускене Э., Шаферис В. Секреторная активность нейтрофильных лейкоцитов при воспалительных патологиях пародонта // Физиология человека. 2006. № 6 (32). С. 95–102.
11. Царев В.Н., Николаева Е.Н., Арутюнов Д.С., Фомичева Е.М., Унанян А.А., Арутюнов С.Д. Экспериментальное обоснование применения биополимерных пленок, содержащих препараты иммуномодулирующего и антибактериального действия, для лечения заболеваний пародонта // Пародонтология. 2010. № 1. С. 57–60.
12. Гаража Н.Н., Майборода Ю.Н., Маркина Т.В. Цитозимохимическая оценка применения препарата «Галавит» в терапии хронического генерализованного пародонтита // Мед. вестник Северного Кавказа. 2011. № 4. С. 21–24.