

Сравнительный анализ эффективности местного применения антиоксидантов в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита

К.м.н. И.А. БУТЮГИН*, Н.В. КОРНИЛОВА, О.В. АБРАМОВ

Comparative effectiveness study of local antioxidants in complex treatment of chronic periodontal disease

I.A. BUTYUGIN, N.V. KORNILOVA, O.V. ABRAMOV

Челябинская государственная медицинская академия Минздрава РФ

Проведено проспективное, простое слепое, рандомизированное исследование клинической эффективности местного применения токоферола ацетата, мексидола и кудесана форте у больных хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП). Установлено, что все изученные лекарственные средства улучшают пародонтологический статус больных и увеличивают показатель общей сиалометрии при ХГП. Наибольшую эффективность проявили мексидол и кудесан форте, местное назначение которых не только корригировало клинические проявления ХГП, но и вызывало сопутствующее улучшение показателей системы ПОЛ—АОЗ в смешанной слюне. Данные эффекты были наиболее выражены при местном лечении ХГП кудесаном форте.

Ключевые слова: хронический генерализованный пародонтит, антиоксиданты, местное лечение.

Prospective, placebo-control, randomized blind study was carried out on the clinical effectiveness of the local administration of 1% emoxipine solution, 1,5% reamberin solution and 5% mexidol solution in patients with chronic periodontitis (CP). It was determined that all medications under study cause the decrease of simplified oral hygienic index by Green and Vermillion (ONI-S, Green J.C., Vermillion J.R., 1969), papillary-marginal-alveolar index (PMA, Parma C., 1960), papillary bleeding index (PBI, Saxer U.P., Muhlemann M.R., 1975) and increase the sialometry index in the case of CP. The best clinical effect was achieved by the local administration of reamberin, which turned out to be the only medication among those under study to lower the content of lipid peroxidation products in the mixed saliva, to decrease the periodontal index (PI, Russel A., 1956) and to result in the concomitant increase of life satisfaction index in patients with chronic periodontitis.

Key words: chronic generalized periodontitis, antioxidants, local treatment.

Хронический генерализованный пародонтит (ХГП) относится к числу наиболее распространенных стоматологических заболеваний, характеризуется рецидивирующим течением и существенно снижает качество жизни пациентов [8, 10]. Развитие воспалительно-деструктивных изменений в тканях пародонта связывают с нарушениями микроциркуляции и транскапиллярного обмена на фоне выраженной гипоксии. Из всех последствий и осложнений гипоксии наиболее серьезным является интенсификация свободнорадикального окисления и подавления антиоксидантной защиты биологических тканей и сред. Активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) является пусковым механизмом стрессорных повреждений с нарушением метаболизма клеток, которые в первую очередь связаны с повреждением клеточных и субклеточных мембран [6, 7]. Данные обстоятельства наглядно иллюстрируют необходимость совершенствования подходов к лечению ХГП. С этой целью в пародонтологии широко изучается целесообразность коррекции оксидативного стресса, считающегося узловым механизмом развития ХГП [6].

Важную роль в развитии дезадаптационных состояний играют системы неспецифической защиты, в первую

очередь — звено антирадикальных ферментов, а также низкомолекулярные антиоксиданты — водо- и жирорастворимые. Имеются данные об эффективности применения при лечении воспалительных заболеваний пародонта антиоксидантов — токоферола ацетата, мексидола и кудесана, которые использовались для общего и локального воздействия [1, 4]. Однако сравнительный анализ эффективности местного применения этих лекарственных средств в клинической пародонтологии до настоящего времени не проводился.

Цель исследования — сравнительное изучение клинико-лабораторной эффективности местного применения препаратов антиоксидантного действия — токоферола ацетата, мексидола и кудесана форте — при лечении ХГП.

Материал и методы

Нами проведено проспективное, простое слепое, рандомизированное исследование клинико-лабораторной эффективности местного применения 5% раствора токоферола ацетата (в 1 мл — 50 мг синтетического α -токоферола ацетата), 5% раствора мексидола (в 1 мл —

50 мг мексидола) и раствора кудесана форте (в 1 мл раствора — коэнзима Q_{10} — 60 мг и витамина Е — 6,8 мг) у больных ХГП. Для исследования были отобраны 99 больных в возрасте от 18 до 59 лет с ХГП (55 женщин и 44 мужчины), обратившихся за пародонтологической помощью в стоматологическую поликлинику Клиники ГБОУ ВПО ЧелГМА Минздравсоцразвития России, поликлинику Управления ФСКН России по Челябинской области и в стоматологическую клинику ООО «Белый Кит» Челябинска в 2009—2011 гг. Организация работы основывалась на положениях Хельсинкской декларации — от всех больных было получено информированное согласие на участие в исследовании. В исследование не включали больных с быстропрогрессирующим пародонтитом, гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца, нефрологическими заболеваниями с хронической почечной недостаточностью III—IV стадии, нарушениями церебрального кровообращения, с острыми воспалительными процессами нестоматологической локализации, сахарным диабетом, алкоголизмом, онкологическими и психическими заболеваниями.

При постановке диагноза использовали классификацию болезней пародонта, принятую на XVI Пленуме Всесоюзного научного общества стоматологов в 1983 г. и одобренную на Президиуме секции пародонтологии Российской академии стоматологии в 2001 г. С целью уточнения диагноза у всех больных проводили рентгенологическое обследование, которое включало в себя анализ ортопантограмм и прицельных рентгеновских снимков. Перед началом лечения и через 24 ч после его завершения проводилась клиническая квантифицированная оценка пародонтологического статуса. Уровень гигиены полости рта изучали с помощью упрощенного индекса ОНИ-S (Green, Vermillion, 1969). В качестве интегрального показателя потребности в лечении болезней пародонта рассчитывали индекс SPINT, предложенный ВОЗ (1978). Выраженность воспаления десны определяли по обратимому индексу РМА, модифицированному С. Рагма (1960), тяжесть деструктивных процессов в пародонте — по пародонтальному индексу PI (A. Russel, 1956), степень кровоточивости десны — с помощью папиллярного индекса кровоточивости РВИ по U.P. Saxer и M.R. Muhlemann (1975) [3].

Для интегральной оценки функционального состояния слюнных желез проводили общую сиалометрию. Дополнительно в смешанной слюне больных оценивали состояние системы «ПОЛ — антиоксидантная защита» (ПОЛ—АОЗ). Уровень продуктов ПОЛ определяли спектрофотометрически с регистрацией липопероксидов в гептановой фазе липидного экстракта [2]. Результаты выражали в единицах индексов окисления (е.и.о.) — E_{232}/E_{220} (относительное содержание диеновых конъюгатов — ДК) и E_{278}/E_{220} (уровень кетодиенов — КД — и сопряженных триенов — СТ). О состоянии АОЗ судили по содержанию α -токоферола (α -ТК) [9] и церулоплазмина (ЦП) [5].

Непосредственно перед началом лечения ХГП больные, включенные в исследование, были распределены на 3 группы (по 33 человека) с помощью процедуры «динамической рандомизации».

Все больные получали одинаковый по объему и характеру комплекс базисных лечебных мероприятий: индивидуальную (с использованием зубной пасты и ополаскивателя «Пародонтаск») и профессиональную гигиену полости рта (удаление зубных отложений ультразвуковым

методом, аппаратом «Пьезон мастер»; полирование зубов пастой «Детартрин»); промывание пародонтальных карманов 0,05% раствором хлоргексидина биглюконата. Перед лечением пародонтита проводились санация полости рта и по показаниям — избирательное пришлифовывание. Всем пациентам был рекомендован прием витаминных препаратов (таблетки аскорутин по 0,1 г 3 раза в день во время еды в течение 1 мес).

Пациентам 1-й группы, помимо базисного лечения, ежедневно в межзубные промежутки с помощью шприца с тупой иглой вводили 2 мл 5% раствора токоферола ацетата, с последующим наложением на 2 ч защитной повязки Septorack (фирма «Septodont»). Пациентам было рекомендовано воздержаться от приема пищи и полоскания в течение этого времени. Во 2-й и 3-й группах аналогичным образом назначали соответственно растворы мексидола и кудесана форте. Длительность дополнительного местного лечения зависела от степени тяжести ХГП: при ХГП легкой степени курс лечения составлял 5 дней, при средней — 7 дней, при тяжелой — 10 дней.

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных программ SPSS-12. Данные обработаны методами дескриптивной статистики и представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки ($M \pm m$). Для оценки исходной сопоставимости сформированных групп применяли критерий множественных сравнений Краскелла—Уоллиса. Анализ динамики изучаемых показателей в каждой группе проводили с помощью парного критерия Вилкоксона, предназначенного для суждения о значимости различий в связанных выборках. О достоверности межгрупповых различий на заключительном этапе исследования судили по U-критерию Манна—Уитни и критерию Пирсона. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ исходного состояния пациентов, включенных в исследование, продемонстрировал соответствие пародонтологического статуса диагностическим критериям ХГП легкой, средней и тяжелой степени. У 45 больных был выявлен ХГП легкой степени, у 36 — средней и у 18 пациентов — тяжелой. У всех больных было диагностировано сопутствующее кариозное поражение зубов разной степени тяжести, у 21 пациента уровень гигиены полости рта оценен как удовлетворительный, у 56 — как неудовлетворительный и у 22 — как плохой. У 36 выявлена патология прикуса; 80 пациентов имели зубочелюстные аномалии, а 48 — ортопедические конструкции в полости рта.

Сформированные группы были сопоставимы по возрасту, полу, степени тяжести ХГП и подавляющему большинству клинических показателей стоматологического статуса (табл. 1).

Дополнительное местное применение антиоксидантов — токоферола ацетата, мексидола и кудесана форте — позволило повысить эффективность лечения больных ХГП. Все изученные лекарственные средства вызвали статистически значимое уменьшение индексов ОНИ-S, РМА, РВИ, PI и достоверно увеличивали показатель общей сиалометрии по сравнению с исходным уровнем в соответствующих группах ($p < 0,5$). Наибольший клинический эффект проявляли мексидол и кудесан форте, которые достоверно превосходили токоферола ацетат по спо-

Таблица 1. Характеристика групп пациентов, включенных в исследование

Показатель	1-я группа, токоферола ацетат (n=33)	2-я группа, мексидол (n=33)	3-я группа, кудесан форте (n=33)	p
Возраст, годы	41,21±2,19	41,97±1,70	40,52±1,50	0,840
Пол (мужчины/женщины)	17/16	14/19	13/20	0,591
ХГП ЛС/ХГП СС/ХГП ТС	15/12/6	18/10/5	12/14/7	0,387
КПУ, баллы	18,30±0,97	16,97±1,07	17,15±0,83	0,532
ОНИ-S, баллы	1,94±0,06	2,18±0,07	2,21±0,14	0,177
CRITN, баллы	2,43±0,11	2,50±0,09	2,45±0,10	0,829
РМА, %	37,96±2,21	43,75±2,87	45,15±2,65	0,144
РВИ, баллы	2,42±0,13	2,71±0,09	2,58±0,14	0,333
PI, баллы	2,81±0,23	2,78±0,18	3,26±0,34	0,389
СМ, мл	4,06±0,22	4,12±0,14	3,98±0,13	0,850
Наличие патологии прикуса (есть/нет)	14/19	10/23	12/21	0,595
Наличие зубочелюстных аномалий (есть/нет)	26/7	27/6	27/6	0,938
Наличие протезов в полости рта (есть/нет)	19/14	15/18	14/19	0,431

Примечание. ХГП ЛС, ХГП СС, ХГП ТС — соответственно ХГП легкой, средней и тяжелой степени. Здесь и в табл. 2: СМ — показатель общей сиалометрии.

Таблица 2. Влияние местного применения антиоксидантов на динамику пародонтологического статуса и состояние системы ПОЛ—АОЗ в смешанной слюне больных ХГП (M±m)

Показатель	1-я группа, токоферола ацетат (n=33)		2-я группа, мексидол (n=33)		3-я группа, кудесан форте (n=33)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Пародонтологический статус						
ОНИ-S, баллы	1,94±0,06	0,90±0,06*	2,18±0,07	0,49±0,05**	2,21±0,14	0,48±0,10**
РМА, %	37,96±2,21	27,89±1,55*	43,75±2,87	17,05±1,50**	45,15±2,65	18,30±2,52**
РВИ, баллы	2,42±0,13	1,55±0,12*	2,71±0,09	0,81±0,07**	2,58±0,14	0,39±0,10**^
PI, баллы	2,81±0,23	2,37±0,21*	2,78±0,18	2,31±0,17*	3,26±0,34	2,17±0,29*
Система ПОЛ—АОЗ в смешанной слюне						
СМ, мл	4,06±0,22	4,33±0,22*	4,12±0,14	4,88±0,13**	3,98±0,13	4,89±0,16**
ДК _г , е.и.о.	0,85±0,02	0,83±0,01	0,83±0,01	0,78±0,02**	0,90±0,03	0,69±0,03**^
ДК _н , е.и.о.	0,54±0,02	0,51±0,02	0,51±0,01	0,48±0,02*	0,58±0,02	0,35±0,02**^
КД и СТ _г , е.и.о.	0,15±0,02	0,13±0,01	0,13±0,01	0,11±0,01*	0,13±0,01	0,08±0,01**^
КД и СТ _н , е.и.о.	0,39±0,01	0,36±0,01*	0,37±0,01	0,32±0,01**	0,37±0,01	0,22±0,01**^
α-ТФ, мкмоль/л	12,19±0,52	13,35±0,43*	12,54±0,53	14,36±0,58*	11,15±0,48	14,88±0,51**
ЦП, мг%	8,37±0,70	8,84±0,49	8,60±0,59	9,68±0,52*	9,55±0,29	11,72±0,43**^

Примечание. Группы не различались по подавляющему большинству изученных показателей ($p=0,128-0,578$ по критерию Краскелла—Уоллиса); исключение составили показатели уровня гептанрастворимых КД и СТ и ЦП, которые исходно достоверно различались в группах ($p<0,05$); буквенные подындесксы г, и обозначают продукты ПОЛ, извлекаемые соответственно гептановой и изопропанольной фазами липидного экстракта; * — достоверность различий с исходными показателями в группе ($p<0,05$; парный критерий Вилкоксона); ** — однонаправленные достоверные различия с исходными величинами в группах антиоксидантной терапии ($p<0,05$; парный критерий Вилкоксона) и с конечными показателями группы токоферола ацетата ($p<0,05$; U-критерий Манна—Уитни); ^ — однонаправленные достоверные различия с исходными величинами в группе кудесана ($p<0,05$; парный критерий Вилкоксона) и с конечными показателями группы мексидола ($p<0,05$; U-критерий Манна—Уитни).

способности снижать показатели ОНИ-S, РМА и РВИ и повышать общую сиалометрию; при этом кудесан форте статистически значимо эффективнее уменьшал кровоточивость (индекс РВИ), чем мексидол ($p<0,001$) (табл. 2).

Результаты анализа воздействия изученных препаратов на показатели системы ПОЛ—АОЗ в смешанной слюне больных хорошо соответствовали положению о наибольшей эффективности местного лечения ХГП кудесаном форте. Из изученных лабораторных показателей токоферола ацетат достоверно снижал только содержание изопропанолрастворимых вторичных продуктов ПОЛ (КД и СТ) и повышал уровень α-токоферола в смешанной слюне. Мексидол оказывал достоверно положительное влияние на изученные показатели системы ПОЛ—АОЗ в смешанной слюне и имел однонаправленные достовер-

ные отличия от токоферола ацетата по снижению гептанрастворимых ДК и изопропанолрастворимых КД и СТ (соответственно $p=0,044$ и $p=0,014$). Как видно из табл. 2, кудесан форте по эффективности воздействия на показатели липидпероксидации достоверно превосходил как токоферола ацетат, так и мексидол. Одновременно кудесан форте достоверно эффективнее повышал уровень ЦП в смешанной слюне, чем токоферола ацетат и мексидол, и вызывал статистически значимо большее нарастание концентрации α-ТК, чем токоферола ацетата. Полученные данные позволяют считать, что позитивное влияние мексидола на состояние пародонта больных ХГП в определенной степени основано на его способности усиливать адаптивные перестройки в системе ПОЛ—АОЗ. Наибольшую эффективность кудесана форте можно связать с вхо-

дящим в его состав коэнзимом Q_{10} (убихиноном), который наряду с антиоксидантным оказывает энергопотенцирующее клеточное действие [7].

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о целесообразности местного применения препаратов антиоксидантного действия — токоферола ацетата, мексидола и кудесана форте, которые улучшают пародонтологический статус больных ХГП. Данные препараты необходимо включать в комплекс лечебных мероприятий у больных ХГП не только легкой и средней, но и тяжелой

степени. Подобное расширение существующих стандартов лечения ХГП позволит рассчитывать на ускоренную нормализацию состояния пародонта. Для этой цели предпочтительно использование мексидола и кудесана форте, местное назначение которых не только корректирует клинические проявления ХГП, но и вызывает сопутствующее улучшение показателей системы ПОЛ—АОЗ в смешанной слюне. Указанные эффекты наиболее выражены при местном лечении ХГП препаратом кудесан форте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аврамова О.Г., Барбанова Л.Е., Попов В.Н., Западаева С.В. Эффективность применения препарата кудесан в комплексной терапии и лечении заболеваний тканей пародонта. *Стоматология для всех* 2008; 3: 16—22.
2. Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г., Лившиц Р.И. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови. *Вопросы медицинской химии* 1989; 35: 1: 127—131.
3. Дулязина Т.М., Калинина Н.М., Никифорова И.Д. Современные методы диагностики заболеваний пародонта: Методическое пособие для врачей и студентов стоматологических факультетов. Изд-во Санкт-Петербургский институт стоматологии 2001; 48.
4. Захаркин А.Г. Совершенствование терапии хронического пародонтита. *Кубанский научный медицинский вестник* 2008; 3—4: 31—34.
5. Колб В.Г., Камышиников В.С. Клиническая биохимия. Минск 1976; 311.
6. Погосян Г.А., Тунян М.Ю., Лалаян Б.К. и др. Роль свободнорадикальных реакций в изменениях состояния тканей пародонта и протезного ложа. *Стоматология* 2008; 6: 72—74.
7. Симакова Т.Г., Пожарицкая М.М. Применение антиоксидантов в лечении заболеваний пародонта (обзор). *Институт стоматологии* 2007; 1: 105—109.
8. Симановская О.Е. Влияние стоматологического здоровья на качество жизни. *Стоматология* 2008; 5: 75—77.
9. Спиричев В.Б., Богданов Н.Г., Степанова Е.Н. и др. Экспериментальная витаминология: справочное руководство. Под ред. Ю.М. Островского. Минск: Наука и техника 1979.
10. Ценов Л.М., Николаев А.И., Михеева Е.А. Диагностика, лечение и профилактика заболеваний пародонта. 3-е изд., испр. и доп. М: МЕД-пресс-информ 2008; 272.