

## КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕСТЫ В ОЦЕНКЕ ТЕЧЕНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА У ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

*О. В. Еремин, Д. В. Каргин, А. В. Лепилин, И. В. Козлова*

*Саратовский государственный медицинский университет*

Проведено изучение местного цитокинового профиля (фактора некроза опухолей- $\alpha$ , интерлейкина-8, интерлейкина-4, интерлейкина-10, интерферона- $\gamma$ ) больных хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) на фоне язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Показано, что применение озонотерапии у пациентов с ХГП на фоне язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) способствует купированию проявлений пародонтита, репарации хронической дуоденальной язвы, восстановлению цитокинового баланса в ротовой жидкости.

**Ключевые слова:** хронический генерализованный пародонтит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, цитокины, озонотерапия.

## CLINICAL AND LABORATORIAL TESTS IN EVALUATION OF THE DURATION AND EFFICIENCY OF GENERALIZED PERIODONTITIS TREATMENT IN PATIENTS WITH PEPTIC DUODENAL ULCER

*O. V. Eremin, D. V. Kargin, A. V. Lepilin, I. V. Kozlova*

Local cytokines profile (tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-8, interleukin-4, interleukin-10 and interferon- $\gamma$ ) was evaluated in patients with generalized periodontitis and peptic duodenal ulcer. Application of ozone therapy was demonstrated to stabilize periodontal status, promote reparation of duodenal ulcer and improve the cytokine balance of the oral fluid.

**Key words:** chronic generalized periodontitis, peptic duodenal ulcer, cytokines, ozone therapy.

Воспалительные заболевания пародонта остаются одной из актуальных проблем современной стоматологии [3, 11]. Около 85 % пациентов с патологией пародонта имеют заболевания желудочно-кишечного тракта, среди которых наиболее распространенным является язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки [1].

Этиопатогенез воспалительных заболеваний пародонта является интегральным процессом, протекающим вследствие как местной микробной экспансии, так и нарушения функций органов и систем организма в целом. Процесс хронизации воспалительных заболеваний пародонта обусловлен особенностями пародонтопатогенных микроорганизмов, а также состоянием иммунной, гормональной, нервной систем организма [4, 10, 12]. Вместе с тем, патогенез поражения тканей пародонта при язвенной болезни до конца не раскрыт.

Высокая распространенность генерализованного пародонтита свидетельствует также о недостаточной эффективности лечебных мероприятий [9]. В качестве дополнительного метода воздействия на активность воспалительного процесса как в пародонте, так и в гастродуоденальной зоне может быть использована озонотерапия, обладающая многообразными биологическими эффектами, среди которых антибактериальное, противовоспалительное и иммуномодулирующее воздействия [5, 8]. В то же время многие вопросы, связанные с применением озонотерапии у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта с сопутствующей ЯБДК, требуют дальнейшего изучения.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение местного цитокинового профиля у больных ХГП в сочетании с ЯБДК и оценка динамики его показателей на фоне озонотерапии.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе использованы материалы, полученные при обследовании 70 больных ХГП в сочетании с ЯБДК, из них 40 — с длительно не рубцующейся (более 8 недель) ЯБДК. Группу сравнения составили 30 больных ХГП в сочетании с хроническим *Helicobacter pylori* (HP) — ассоциированным гастритом, контрольную группу — 25 практически здоровых лиц. Средний возраст пациентов составил  $(38,55 \pm 0,63)$  лет, среди них преобладали мужчины — 46 (65,7 %).

Критериями исключения пациентов из исследования служили: наличие осложнений ЯБДК (кровотечение, перфорация), сопутствующих заболеваний органов пищеварения (хронического холецистита, панкреатита, гепатита в фазе обострения); сахарного диабета; тяжелых сопутствующих заболеваний; отказ больного от обследования.

Оценка стоматологического статуса осуществлялась в соответствии с рекомендациями В. С. Иванова [6]. Диагностика ЯБДК базировалась на классических критериях [7] и осуществлялась с учетом клинко-эндоскопических, функциональных и морфологических данных. HP-статус в желудке определялся гистобак-

териоскопически и методом иммунофлюоресценции с использованием наборов реактивов «DAKO».

Для исследований использовали ротовую жидкость, собранную натошак утром без стимуляции. Определение содержания цитокинов: фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкина-8 (ИЛ-8), интерферона- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ), интерлейкина-4 (ИЛ-4) и интерлейкина-10 (ИЛ-10) в ротовой жидкости проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реактивов «BioSource Int.» (Бельгия).

Всем больным проводили комплексное лечение заболеваний пародонта, включающее профессиональную гигиену полости рта, консервативную терапию по общепринятым схемам, по показаниям производилось хирургическое устранение пародонтального кармана. Терапия пациентов с ЯБДК базировалась на рекомендациях Маастрихтской конференции III (2005) и включала в себя ингибитор протонной помпы — омепразол 20 мг 2 раза в день и два антибактериальных препарата: кларитромицин 500 мг 2 раза в сут. и амоксициллин 1 г 2 раза в сут. в течение 7 дней, затем омепразол 40 мг/сут. в течение 4—6 нед. Контроль эрадикации осуществляли через 8 нед. после лечения. При неэффективности первого курса проводили повторную эрадикацию с применением квадротерапии (омепразол [ультоп] по 20 мг 2 раза в день, де-нол 500 мг 4 раза, тетрациклин по 500 мг 4 раза, метронидазол 500 мг 3 раза) с последующим контролем ее эффективности также через 8 нед.

В лечение пациентов с длительно не рубцующейся ЯБДК включали озонотерапию: внутривенное введение 400 мл озонированного физиологического раствора с концентрацией озона на выходе из аппарата 3000—5000 мкг/л, курс 5 процедур 2 раза в неделю. Также в лечении ХГП у этих пациентов назначали полоскания ротовой полости озонированной дистиллированной водой с концентрацией озона 5000—7000 мкг/л по 100 мл, 2 раза в день в течение 10 дней. Для получения озонированных растворов использовали универсальный процедурный озонотерапевтический комплект «Квазар». Больные ХГП на фоне ЯБДК обследованы в динамике: исходно, через 8 недель от начала лечения и после курса озонотерапии.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета программ «STATISTICA» с использованием критериев достоверности Стьюдента и Манна-Уитни. Исследование одобрено Этическим комитетом Саратовского медицинского университета.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Обследованные пациенты с ХГП и ЯБДК ретроспективно разделены на группы согласно характеру течения язвенной болезни. Среди пациентов с ХГП на фоне ЯБДК чаще регистрировали более тяжелые формы по-

ражения пародонта (ХГП легкой степени — 60 %, средней степени — 36,7 %, тяжелой степени — 3,3 % больных), чем в группе сравнения — больных ХГП на фоне хронического гастрита (ХГП легкой степени — 83,3 %, средней степени — 16,7 % пациентов). Наиболее выраженные изменения пародонтальных тканей наблюдали в группе пациентов с ХГП на фоне длительно не рубцующейся ЯБДК: ХГП легкой степени выявлен у 17 (42,5 %), средней степени — у 18 (45 %), тяжелой степени — у 5 (12,5 %) больных.

Нами выделен ряд факторов, способствующих торпидному течению обострения хронической дуоденальной язвы у обследованных пациентов: часто рецидивирующее течение заболевания — обострения два и более раз в год; гигантские язвы, более 2 см (40 % пациентов); сохранение *HP*-инфекции после первого курса эрадикационной терапии. Среди наиболее значимых факторов торпидного течения обострения ЯБДК авторы называют снижение иммунологической защиты [13].

В ходе наших исследований установлено, что при ХГП на фоне хронического гастрита формируется местный интегрированный ответ со стороны иммунной системы. Так, у пациентов с ХГП на фоне хронического гастрита отмечено достоверное повышение в ротовой жидкости содержания как провоспалительных (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-8), так и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10), тогда как концентрация ИФН- $\gamma$  оставалась неизменной (табл. 1).

У пациентов с ХГП на фоне обострения ЯБДК концентрации ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$  достоверно превышали значения у практически здоровых лиц и пациентов с ХГП на фоне хронического гастрита. Вместе с тем, содержание ИФН- $\gamma$  в ротовой жидкости у этих пациентов было достоверно ниже контрольных показателей. Важно отметить, что у пациентов с обычным течением ЯБДК содержание ИЛ-4 и ИЛ-10 превышало соответствующий показатель ФНО- $\alpha$  и ИЛ-8. Это можно объяснить преимущественно  $T_2$ -хелперным ответом при ХГП, отмеченным и другими исследователями [2].

У пациентов с ХГП на фоне длительно не рубцующейся ЯБДК концентрации всех анализируемых цитокинов в ротовой жидкости были достоверно снижены по сравнению с показателями у больных с обычным течением ЯБДК, что свидетельствует о глубоких нарушениях иммунологической реактивности.

Проведение стоматологических мероприятий на фоне эрадикационной терапии привело к восстановлению структуры пародонта у обследованных пациентов. У пациентов с ХГП на фоне обычного течения ЯБДК клинико-инструментальная ремиссия заболевания пародонта достигалась в течение 8—14 дней, в среднем — через  $(10,59 \pm 0,33)$  дней; заживление пептического дефекта регистрировали в среднем в течение  $(17,35 \pm 1,24)$  дней. При ХГП на фоне торпидного течения обострения ЯБДК ремиссия заболевания пародон-

та наступала достоверно продолжительнее — через  $(16,78 \pm 0,43)$  дней ( $p < 0,05$ ) и была достигнута только у 40 % пациентов.

Таблица 1

### Содержание цитокинов в ротовой жидкости у пациентов с ХГП на фоне ЯБДК, пг/мл

Показатель	Группы обследованных			
	Практически здоровые лица, $n = 25$	Больные ХГП и хроническим гастритом, $n = 30$	Больные ХГП и ЯБДК	
			обычное течение ЯБДК, $n = 30$	длительно не рубцующаяся ЯБДК, $n = 40$
ФНО- $\alpha$	$8,14 \pm 0,23$	$36,12 \pm 1,53^*$	$87,56 \pm 5,33^{**}$	$54,22 \pm 3,87^{**\#}$
ИЛ-8	$11,37 \pm 0,85$	$30,75 \pm 1,37^*$	$92,16 \pm 6,46^{**}$	$57,40 \pm 2,75^{**\#}$
ИФН- $\gamma$	$18,35 \pm 0,47$	$16,54 \pm 1,05$	$8,35 \pm 0,42^{**}$	$2,80 \pm 0,42^{**\#}$
ИЛ-4	$5,14 \pm 0,22$	$24,20 \pm 0,48^*$	$122,40 \pm 4,17^{**}$	$62,45 \pm 4,26^{**\#}$
ИЛ-10	$4,83 \pm 0,40$	$21,62 \pm 0,67^*$	$105,12 \pm 5,70^{**}$	$68,12 \pm 3,43^{**\#}$

\* Показатели имеют достоверные различия по сравнению со значениями в группе практически здоровых лиц; \*\* показатели имеют достоверные различия со значениями в группе практически здоровых лиц и пациентов с ХГП на фоне хронического гастрита; # показатели имеют достоверные различия со значениями в группе пациентов с ХГП на фоне ЯБДК с обычным течением ( $p < 0,05$ ).

После проведенной терапии и достижения клинико-эндоскопической ремиссии у пациентов с ХГП и обычным течением ЯБДК выявлено значительное снижение концентрации всех анализируемых цитокинов, показатели соответствовали аналогичным значениям в группе контроля. При торпидном течении ЯБДК концентрация цитокинов в ротовой жидкости оставалась неизменной (табл. 2).

Включение в комплекс лечения озонотерапии привело к клиническому улучшению течения заболеваний: купирование клинических проявлений воспаления в тканях пародонта было достигнуто у всех пациентов, а клинико-эндоскопическая ремиссия ЯБДК — у 35 (87,5 %) больных.

Таблица 2

### Динамика концентрации цитокинов в ротовой жидкости у пациентов с ХГП и ЯБДК на фоне озонотерапии, пг/мл

Показатель	Группы обследованных				
	Практически здоровые лица, $n = 25$	Больные ХГП и ЯБДК с обычным течением на фоне лечения, $n = 30$	Больные ХГП и длительно не рубцующейся ЯБДК до применения озонотерапии, $n = 40$	Больные ХГП и длительно не рубцующейся ЯБДК, после озонотерапии, $n = 40$	
				достигшие ремиссии ЯБДК, $n = 35$	не достигшие ремиссии ЯБДК, $n = 5$
ФНО- $\alpha$	$8,14 \pm 0,23$	$12,56 \pm 1,12$	$48,75 \pm 3,40^*$	$27,35 \pm 1,87^{**\#}$	$51,85 \pm 3,44^*$
ИЛ-8	$11,37 \pm 0,85$	$15,38 \pm 1,23$	$43,88 \pm 2,67^*$	$22,14 \pm 1,44^{**\#}$	$40,22 \pm 2,15^*$
ИФН- $\gamma$	$18,35 \pm 0,47$	$21,32 \pm 1,07$	$3,14 \pm 0,54^*$	$15,88 \pm 2,33^{\#}$	$4,37 \pm 0,72^*$
ИЛ-4	$5,14 \pm 0,22$	$7,83 \pm 0,65$	$65,90 \pm 3,73^*$	$31,67 \pm 1,08^{**\#}$	$68,53 \pm 5,47^*$
ИЛ-10	$4,83 \pm 0,40$	$6,72 \pm 0,48$	$55,43 \pm 3,18^*$	$23,80 \pm 1,54^{**\#}$	$52,40 \pm 4,83^*$

\* Показатели имеют достоверные различия по сравнению со значениями в группе практически здоровых лиц; # показатели имеют достоверные различия со значениями в группе пациентов с ХГП на фоне длительно не рубцующейся ЯБДК до применения озонотерапии ( $p < 0,05$ ).

Высокая клиническая эффективность комплексной озонотерапии больных ХГП на фоне ЯБДК коррелировала с показателями цитокинового профиля ротовой жидкости: установлено снижение концентраций всех изу-

чаемых цитокинов, однако, они несколько превышали таковые при обычном течении ЯБДК. По-видимому, изначально на фоне применения озона у пациентов с торпидным течением ХГП на фоне ЯБДК происходит увеличение концентрации цитокинов с последующим их снижением. Обнаружено, что у пациентов, не достигших ремиссии ЯБДК, существенного изменения содержания цитокинов в ротовой жидкости не происходит, что создает предпосылки для рецидивирования и прогрессирования ХГП.

Полученные результаты свидетельствуют о клинически значимом изменении цитокинового баланса у больных ХГП на фоне ЯБДК, что проявляется увеличением уровня как провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-8), так и противовоспалительных медиаторов (ИЛ-4, ИЛ-10). Оценка соотношения содержания цитокинов в ротовой жидкости больных четко показывает преобладание факторов с иммуносупрессорными свойствами на фоне недостаточности содержания ИФН- $\gamma$ , что предопределяет глубокий дефект клеточно-опосредованного иммунитета.

Наиболее глубокие нарушения местных механизмов реализации провоспалительного ответа наблюдаются у пациентов с ХГП и длительно не рубцующейся ЯБДК. Снижение концентрации в ротовой жидкости ИФН- $\gamma$  на фоне повышения содержания ИЛ-4 и ИЛ-10 отражает преимущественно  $T_2$ -хелперный путь иммунного реагирования. При этом ослабление провоспалительного ответа, отражением чего является низкая концентрация ИФН- $\gamma$  в ротовой жидкости, определяет затяжное течение воспалительного процесса в пародонте.

Очевидно, что торпидное течение ХГП ассоциировано с рядом клинических и иммунологических параметров, среди которых мы выделили длительно не рубцующуюся ЯБДК и продолжительно, но умеренно повышенный уровень про- и противовоспалительных цитокинов в ротовой жидкости. Длительное сохранение повышенного содержания ФНО- $\alpha$  в ротовой жидкости способствует пролонгации воспалительно-деструктивных изменений в пародонте, резорбции костной ткани и прогрессированию процесса [14].

Таким образом, комплексный анализ содержания цитокинов в ротовой жидкости пациентов с ХГП позволяет прогнозировать характер течения заболевания, оценить эффективность лечения и при необходимости наметить пути коррекции.

Результаты исследований показали высокую эффективность озонотерапии в лечении больных ХГП на фоне ЯБДК. У 87,5 % пациентов с торпидным течением ХГП и ЯБДК индукция ремиссии достигается при сочетании традиционного лечения с озонотерапией. Применение медицинского озона у пациентов с торпидным течением ХГП и ЯБДК направлено на иммунную модуляцию, купирование воспалительных изменений, индукцию самоограничивающегося воспалительного процесса как в пародонте, так и в гастрооденальной области.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. ХГП у пациентов с ЯБДК сопровождается повышением уровня провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-8) и противовоспалительных медиаторов (ИЛ-4 и ИЛ-10) в сочетании с уменьшением содержания ИФН- $\gamma$  в ротовой жидкости.

2. ХГП у пациентов с длительно не рубцующейся дуоденальной язвой характеризуется торпидным течением и низкой эффективностью лечения, что связано с местным цитокиновым дисбалансом: низким содержанием в ротовой жидкости ФНО- $\alpha$ , ИЛ-8, ИФН- $\gamma$  при относительном повышении уровня ИЛ-4 и ИЛ-10, сохраняющимся в динамике лечения.

3. Применение озонотерапии у пациентов с ХГП на фоне ЯБДК способствует купированию проявлений пародонтита, репарации хронической дуоденальной язвы, восстановлению цитокинового баланса в ротовой жидкости.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнов С. Д., Маев И. В., Романенко Н. В. и др. // Пародонтология. — 2005. — № 3. — С. 30—33.
2. Беляева О. В., Кеворков Н. Н. // Цитокины и воспаление. — 2002. — Т. 1, № 4. — С. 34—37.

3. Вейсгейм Л. Д., Люмкис Е. В. // Вестн. ВолГМУ. — 2006. — № 1. — С. 8—11.
4. Горбачева И. А. // Пародонтология. — 2002. — № 4 (25). — С. 65—66.
5. Дмитриева Л. А., Телбеева Л. М., Гуревич К. Г. и др. // Пародонтология. — 2004. — № 4 (33). — С. 24—27.
6. Иванов В. С. Заболевания пародонта / В. С. Иванов. — М.: Медицинское информационное агентство, 2001. — 300 с.
7. Ивашкин В. Т., Комаров Ф. И., Раппопорт С. И. Краткое руководство по гастроэнтерологии. — М., 2001. — 457 с.
8. Максимов В. М., Каратеев С. Д., Чернышов А. Л. // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 1997. — № 4. — С. 50—53.
9. Сурмаев Э. В. Особенности диагностики и пародонтологического лечения пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter ruoi*: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2004.
10. Целов Л. М., Николаев А. И. // Пародонтология. — 2003. — № 2 (27). — С. 19—24.
11. Целов Л. М., Николаев А. И., Михеева Е. А. и др. // Пародонтология. — 2004. — № 1 (30). — С. 3—7.
12. Целов Л. М., Орехова Л. Ю., Николаев А. И. и др. // Пародонтология. — 2005. — № 2 (35). — С. 3—6.
13. Циммерман Я. С., Михалева Е. Н. // Клиническая медицина. — 2003. — № 1. — С. 80—84.
14. Graves D. T., Cochran D. // J. Periodontol. — 2003. — Vol. 74, № 3. — P. 391—401.

УДК 616.12-008.331.1.334-055.1-053.81-07(045)

## СОСТОЯНИЕ СОСУДИСТОГО ЗВЕНА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ

**Н. П. Лямина, Н. А. Брояка, С. В. Лямина\*, В. Н. Сенчихин, Е. А. Коростова**

*ФГУ Саратовский НИИ кардиологии Росмедтехнологий,  
Московский государственный медико-стоматологический университет\**

При артериальной гипертензии I стадии уже в молодом возрасте выявляется нарушение тонуса сосудистой стенки как на уровне магистральных, так и периферических сосудов. На начальной стадии развития артериальной гипертензии у пациентов молодого возраста снижены эластические свойства сосудов. Повышенная вариабельность АД ухудшает эластические свойства сосудов у пациентов с артериальной гипертензией в молодом возрасте.

*Ключевые слова:* артериальная гипертензия, молодой возраст, эластические свойства сосудов, вариабельность АД.

## THE VASCULAR COMPONENT CONDITION IN YOUNG PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

**N. P. Lyamina, N. A. Broyaka, S. V. Lyamina, V. N. Senchikhin, E. A. Korostova**

The abnormality of the vascular wall's tone in great and peripheral vessels can be discovered in young patients with arterial hypertension. At the initial stage of the disease the elasticity of the vessels is decreased in patients of the young age. Excessive variability of blood pressure (BP) worsens the vascular wall elasticity in young patients with arterial hypertension.

*Key words:* arterial hypertension, young age, elasticity of the vessels, variability of blood pressure.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) на протяжении ряда десятилетий прочно удерживают первое место в структуре смертности в экономически развитых странах, причем в последние годы отмечается «омоложение» данной патологии среди населения [3].

В настоящее время очевидно наличие тесной взаимосвязи между ССЗ и артериальной гипертензией (АГ), по данным проспективных наблюдений, АГ увеличивает риск смерти от ишемической болезни сердца в 3 раза, от инсульта — в 6 раз [5]. В целом стандартизованная