

УДК: 616.314.17-008.1+616-008.9:615-015

Оценка эффективности применения метформина в комплексном лечении генерализованного пародонтита у больных с метаболическим синдромом

Д.Ю. Крючков, И. Г. Романенко

*Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского», Симферополь***Ключевые слова:** генерализованный пародонтит, метаболический синдром, метформин, лечение

Традиционное лечение генерализованного пародонтита (ГП) опирается на использование этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии, задачей которой является уменьшение выраженности воспаления и предупреждение дальнейшего прогрессирования воспалительно-деструктивных изменений в тканях пародонта [2, 3, 6].

Многочисленными исследованиями установлено, что развитию и прогрессированию ГП способствуют универсальные патогенетические механизмы, формирующиеся при различных заболеваниях внутренних органов, что обосновывает необходимость использования индивидуальной патогенетической терапии [1, 4, 7]. Одним из таких состояний является метаболический синдром (МС), распространенность которого в настоящее время имеет тенденцию к увеличению [5, 8, 15].

Основой формирования МС является резистентность тканей к инсулину, которая запускает каскад метаболических нарушений и способствует развитию разнообразных патологических состояний. Ведущими патогенетическими механизмами в реализации компонентов МС являются активация факторов воспаления, эндотелиальная дисфункция, нарушение процессов фибринолиза, изменение прокоагулянтной активности плазмы крови, оксидативный стресс, выраженные иммунологические сдвиги, нарушения автономной нервной регуляции,

которые реализуются, в том числе, в тканях пародонта и способствуют формированию и прогрессированию ГП [10, 14]. Повышению чувствительности тканей к инсулину способствует применение ряда лекарственных препаратов и модификация образа жизни, направленная на расширение физической активности и снижение массы тела [5, 15].

Целью исследования явилась оценка эффективности использования в комплексном лечении ГП у больных с МС препарата метформин, способствующего повышению чувствительности тканей к инсулину.

Материал и методы

Обследовано 96 пациентов с ГП хронического течения, I-II степени тяжести на фоне МС. Диагноз ГП устанавливался на основании клинических и рентгенологических критериев. Диагноз МС устанавливался на основании критериев Международной федерации диабета 2005 г. (пересмотр 2009 г.).

Критериями исключения из исследования являлись: установленный диагноз сахарного диабета, артериальная гипертензия III стадии, сердечная недостаточность в стадии декомпенсации.

Контрольную группу составили 33 больных с клинически интактным пародонтом, не имеющих признаков МС. В группу сравнения были включены 32 больных ГП без сопутствующей общесоматиче-

ской патологии. Все группы были сопоставимы по возрасту и полу: мужчины, в возрасте 40-55 лет.

С целью оценки выраженности воспалительно-деструктивных изменений в пародонте проводилось клинико-рентгенологическое обследование пациентов с применением ортопантомографии, определением стоматологических индексов; исследование содержания в ротовой жидкости провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, секреторного иммуноглобулина А (SIgA).

Концентрацию интерлейкинов, SIgA в ротовой жидкости определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием моноклональных антител. Применялись наборы реактивов «Альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-4-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ» «Интерлейкин-1бета-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск, Россия), в соответствии с инструкцией производителя. ИФА проводился с использованием микропланшетного фотометра для ИФА LabLine-022 (Австрия).

В зависимости от используемых методов лечения, больные основной группы исследования были разделены на 3 подгруппы: подгруппа А, подгруппа В, подгруппа С. Всем больным основной группы проводилось первичное пародонтологическое лечение (ППЛ). Пациентам подгруппы А ППЛ дополнялось местной медикаментозной терапией с использованием инстилляций и аппликаций с 5% раствором мексидола, обладающего антиоксидантным действием. С целью системной остеотропной терапии использовали препарат «Кальцит» по 1 таб. 3 раза в день в течение 6 месяцев. С целью коррекции чувствительности тканей к инсулину, в комплексном лечении этой группы больных нами был использован препарат метформин («Сиофор») 500 мг в сутки в течение 6 месяцев, как наиболее перспективное лекарственное средство, использующееся для лечения инсулинорезистентности и профилактики сахарного диабета.

Пациентам подгруппы В в протоколе лечения ППЛ дополнялось местным применением мексидола и остеотропной терапией. Пациентам подгруппы С проводилось только ППЛ. Оценка эффективности лечения проводилась через 30 дней, отдаленные результаты были прослежены через 12 месяцев.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью методов стандартного пакета программ Microsoft Excel и Statistica V.6. Достоверным различием между полученными результатами считали значение $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

У пациентов с МС клинические проявления ГП характеризовались достоверно большей частотой, чем в группе сравнения, таких жалоб, как кровоточивость и болезненность десен, достоверно более высоким уровнем гигиенического индекса Грина-Вермиллиона (ОНИ-S), пародонтального ин-

декса (PI), папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса (РМА), индекса кровоточивости по Muchlemann (ИК), более глубоким поражением альвеолярных отростков по данным ортопантомографии, что свидетельствовало о выраженных патологических изменениях воспалительного характера, ранних признаках деструктивных изменений в пародонте (табл. 1).

Табл. 1

Показатели клинических пародонтологических индексов у больных с генерализованным пародонтитом основной группы и группы сравнения, (M±m)

Индекс	Основная группа (n=96)	Группа сравнения (n=32)
ОНИ-S, (баллы)	2,71 ± 0,28*	2,23 ± 0,50
PI (Russel), (баллы)	3,14 ± 0,64*	2,53 ± 0,88
РМА, (%)	54,38 ± 5,5*	46,62 ± 7,2
ИК (Muchlemann), (баллы)	1,87 ± 0,30*	1,44 ± 0,40

Примечание: 1) * – $p < 0,05$ по отношению к группе сравнения; 2) n – количество пациентов в группе.

Нами были изучены уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α) и противовоспалительного цитокина – ИЛ-4 в ротовой жидкости у пациентов с ГП на фоне МС, у пациентов групп контроля и сравнения.

Содержание ИЛ-1β в ротовой жидкости у больных основной группы (188,11 ± 28,52 пкг/мл) и группы сравнения (190,71 ± 26,52 пкг/мл) было в 1,6 раза выше, чем у лиц с интактным пародонтом (117,01 ± 4,38 пкг/мл), что согласовывается с данными литературы о характерном для ИЛ-1β росте при развитии ГП. В тоже время, сравнивая уровень ИЛ-1β в основной группе и у лиц с ГП без признаков МС, достоверной разницы выявлено не было.

Содержание провоспалительного цитокина – ИЛ-6 в ротовой жидкости больных основной группы было достоверно выше, чем в группе контроля и группе сравнения. Так, уровень ИЛ-6 в ротовой жидкости больных основной группы (287,88 ± 24,15 пкг/мл) был в 1,3 раз выше уровня ИЛ-6 в ротовой жидкости лиц группы контроля (216,51 ± 20,71 пкг/мл, $p < 0,05$) и в 1,12 раза выше, чем в группе сравнения (255,22 ± 22,42 пкг/мл, $p < 0,05$).

Уровень ФНО-α в ротовой жидкости больных основной группы (201,56 ± 9,96 пкг/мл) в 2,8 раза превышал таковой в группе контроля (69,65 ± 6,46 пкг/мл). Различие было достоверным и в группах пациентов с ГП. Так, в основной группе содержание ФНО-α составляло (201,56 ± 9,96 пкг/мл), в группе сравнения – (159,25 ± 9,86 пкг/мл, $p < 0,05$) и превышало уровень данного цитокина в ротовой жидкости больных ГП без МС в 1,2 раза.

Уровень противовоспалительного ИЛ-4 в основной группе составлял (5,76 ± 1,13 пкг/мл), что в 1,9

Табл. 2

Динамика показателей структурно-функционального состояния тканей пародонта у больных генерализованным пародонтитом на фоне метаболического синдрома после проведенного лечения, (М ± m)

Подгруппы	Этапы наблюдения	ОHI-S, (баллы)	PI, (баллы)	PMA, (%)	ИК, (баллы)
Подгруппа А	До лечения (n=33)	2,7 ± 0,3	3,17 ± 0,7	55,06 ± 5,04	1,85 ± 0,55
	После лечения (n=33)	1,21 ± 0,27*	1,93 ± 0,42*	27,84 ± 3,27*	0,9 ± 0,14*
Подгруппа В	До лечения (n=32)	2,72 ± 0,27	3,2 ± 0,6	54,4 ± 5,44	1,86 ± 0,31
	После лечения (n=32)	1,46 ± 0,48*	2,12 ± 0,43*	29,59 ± 4,64*	1,21 ± 0,18*
Подгруппа С	До лечения (n=31)	2,7 ± 0,28	3,05 ± 0,64	53,96 ± 5,76	1,87 ± 0,3
	После лечения (n=31)	1,56 ± 0,26*	2,21 ± 0,5*	31,32 ± 4,01*	1,34 ± 0,23*

Примечание: 1) * достоверность различия до и после лечения (p<0,05). 3) n – количество пациентов в группе.

раза ниже, чем в группе контроля (11,39 ± 1,58 пкг/мл, p<0,05). При этом, содержание ИЛ-4 в ротовой жидкости больных основной группы и группы сравнения достоверно не различалось.

При исследовании уровня SIgA в ротовой жидкости больных ГП в сочетании с МС нами выявлено значительное снижение данного показателя, по сравнению с группой контроля. Уровень SIgA у больных основной группы (0,106 ± 0,01 г/л) был в 1,45 раза ниже, чем у лиц контрольной группы (0,154 ± 0,008 г/л, p<0,05). Достоверным было различие уровня SIgA в основной группе (0,106 ± 0,01 г/л) при сопоставлении с больными ГП группы сравнения (0,125 ± 0,09 г/л, p<0,05). Содержание SIgA в ротовой жидкости больных группы сравнения в 1,17 превышало данный показатель основной группы исследования.

После проведенного лечения во всех подгруппах пациентов, нами наблюдалось уменьшение клинических проявлений воспалительно-деструктивных изменений в пародонте, что сопровождалось достоверным снижением выраженности цитокинового дисбаланса. Изменение показателей стоматологических индексов после различных режимов лечения представлены в таблице 2.

Было достигнуто, на фоне различных режимов лечения, достоверное снижение в ротовой жидкости уровня ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α и увеличение содержания ИЛ-4. Однако, степень достигнутых изменений цитокинов в исследуемых подгруппах была не одинаковой.

Анализ полученных результатов показал, что уровень провоспалительного цитокина ИЛ-1β в ротовой жидкости больных, достоверно не различавшийся до лечения, после проведенного лечения наиболее выраженно снизился в подгруппе А и составил (146,78 ± 20,02 пкг/мл). Но при этом, более высокие уровни ИЛ-1β в подгруппе В (150,05 ± 25,25 пкг/мл) и подгруппе С (157,07 ± 25,64 пкг/мл) достоверно не отличались от достигнутого уровня в группе А. Во всех исследуемых группах снижение уровня ИЛ-1β не достигло уровня данного показателя у лиц с интактным пародонтом.

После проведенного лечения во всех подгруппах наблюдалось достоверное снижение в ротовой жидкости уровня ИЛ-6. В подгруппе А уровень ИЛ-6 в

ротовой жидкости до лечения составлял (290,29 ± 19,28 пкг/мл), после лечения снизился в 1,28 раза и составил (225,92 ± 25,46 пкг/мл, p<0,001). В подгруппе В уровень ИЛ-6 снизился в 1,16 раза – с (289,8 ± 23,82 пкг/мл) до уровня (249,33 ± 26,41 пкг/мл, p<0,001). В подгруппе С наблюдалось наименьшее снижение содержания ИЛ-6 в ротовой жидкости на фоне лечения: с (281,1 ± 30,99 пкг/мл) до (263,98 ± 30,13 пкг/мл, p<0,05) после проведенного ППЛ, т.е. в 1,06 раза. Достигнутый уровень ИЛ-6 в подгруппе А был высоко достоверно ниже, чем в подгруппе С (p<0,001) и достоверно ниже, чем в подгруппе В (p<0,05). В подгруппе В уровень ИЛ-6 был так же достоверно ниже, чем в подгруппе С. При этом, достигнутый результат только в подгруппе А (225,92 ± 25,46 пкг/мл) достоверно не отличался от уровня ИЛ-6 в ротовой жидкости пациентов с клинически интактным пародонтом (216,51 ± 20,71 пкг/мл, p>0,05).

Аналогичные изменения нами были прослежены и при анализе содержания ФНО-α в ротовой жидкости у пациентов после различных подходов в лечении. Наиболее выражено снизился уровень ФНО-α у пациентов, которым в комплексном лечении ГП были использованы кальция цитрат, инстилляции и аппликации мексидола и метформин. Достигнутый уровень ФНО-α у пациентов данной подгруппы, как и уровень ИЛ-6, достоверно отличался от показателей подгрупп В и С. Так, в подгруппе А уровень ФНО-α после лечения составил (152,79 ± 11,29 пкг/мл), что было достоверно ниже, чем в группе В (173,13 ± 12,35 пкг/мл, p<0,001) и группе С (183,52 ± 10,93 пкг/мл, p<0,001). Уровень ФНО-α у пациентов, получавших только ППЛ, был достоверно выше и при сравнении с подгруппой В (p<0,05). Несмотря на значительное снижение уровня ФНО-α, во всех исследуемых подгруппах достигнутые значения оставались достоверно выше, чем в группе контроля.

Уровень противовоспалительного ИЛ-4 до проведенного лечения также в группах достоверно не различался и соответствовал для подгруппы А (5,56 ± 1,19 пкг/мл), для подгруппы В (5,75 ± 1,03 пкг/мл), подгруппы С (6,01 ± 7,57 пкг/мл). После проведенного лечения во всех исследуемых группах уровень ИЛ-4 в ротовой жидкости достоверно возрос. При этом содержание ИЛ-4 в ротовой жидкости па-

циентов подгруппы А ($9,2 \pm 1,1$ пкг/мл) достоверно превышало данный показатель подгруппы В ($8,65 \pm 0,97$ пкг/мл, $p < 0,001$) и подгруппы С ($7,57 \pm 1,29$ пкг/мл, $p < 0,001$). Уровень ИЛ-4 в подгруппе С был достоверно ниже не только по сравнению с подгруппой А, но и подгруппой В ($p < 0,05$). Вместе с тем показатели ИЛ-4 ротовой жидкости после проведенного лечения не достигли уровня данного интерлейкина у лиц с интактным пародонтом.

После лечения отмечалось достоверное увеличение уровня SIgA во всех подгруппах. Наиболее выраженные изменения наблюдались в подгруппе А, где уровень SIgA увеличился до ($0,134 \pm 0,005$ г/л, $p < 0,001$, $\Delta\% = 25,23\%$). В подгруппах В и С наблюдалось менее выраженное увеличение уровня SIgA: в подгруппе В до ($0,128 \pm 0,004$ г/л, $p < 0,001$, $\Delta\% = 23,07\%$) и подгруппе С до ($0,123 \pm 0,004$ г/л, $p < 0,001$, $\Delta\% = 14,95\%$).

Отдаленные результаты подтвердили высокую эффективность использования метформина в комплексном лечении ГП в сочетании с МС. Предлагаемый комплекс лечения позволил достигнуть стойкой клинической ремиссии ГП у подавляющего большинства пациентов подгруппы А. В подгруппах В и С выявлена нуждаемость в проведении поддерживающего пародонтологического лечения.

Выводы

1. По сравнению с условно здоровыми лицами, у больных ГП в сочетании с МС выявлено достоверное увеличение в ротовой жидкости уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1 β , ФНО- α), а так же снижение ИЛ-4.

2. По сравнению с больными ГП без проявлений МС, в основной группе исследования наблюдалось достоверное увеличение в ротовой жидкости уровней ИЛ-6 и ФНО- α .

3. Использование в комплексном лечении ГП препарата метформин, способствующего повышению чувствительности тканей к инсулину позволило наиболее эффективно уменьшить проявления существующего у больных ГП в сочетании с МС дисбаланса между про- и противовоспалительными цитокинами.

4. Эффективность комплексного лечения ГП у больных с МС с использованием метформина подтверждена отдаленными результатами, которые продемонстрировали достижение стойкой ремиссии у большинства пациентов.

Литература

1. Бандрівський Ю.А. Взаємозв'язок захворювань пародонту із соматичною патологією / Бандрівський Ю.А., Бандрівська Н.Н., Авдєєв О.В. // Галицький лікарський вісник.- 2008.- №4.- С.95.
2. Белоклицкая Г.Ф. Клинико- биохимические варианты течения генерализованного пародонтита и методы их фармакотерапии / Белоклицкая Г.Ф. // Материалы 5-го Российского научного форума «Стоматология 2003».- М.: «Авиаиздат».-2003.- С. 120-124.
3. Болєзни пародонта / Григор'ян А.С., Груд'янов А.П., Рабужина Н.А., Фролова О.А.- М.: МПА, 2004.- 289 с.
4. Гудар'ян А.А. Цитокиновий статус у больних генерализованим пародонтитом при сахарному діабеті 2 типу / А.А. Гудар'ян // Український стоматологічний альманах.-2007.-№ 3.-С.24-29.
5. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, преддіабету і серцево-судинних захворювань. Методичні рекомендації Робочої групи з проблем метаболічного синдрому, цукрового діабету, преддіабету та серцево-судинних захворювань Української асоціації кардіологів і Української асоціації ендокринологів.- К., 2009.- 40 с.
6. Дмитрієва Л.А. Пародонтит/ Л.А. Дмитрієва.- М: МЕДпресс-информ, 2007.- 504 с.
7. Захворювання пародонту / Данилевський М.Ф., Борисенко А.В., Політура А.М., Антоненко М.Ю.- К.: Медицина, 2008.- 614 с.
8. Кайдашев П. П.. Еволюція поняття «метаболічний синдром» і його сучасне значення/ П. П. Кайдашев // Український медичний часопис.- 2012.- №2 (88).- С 157-160.
9. Ковальов Є.В. Корекція мікроциркуляторних порушень у хворих на хронічний генералізований пародонтит на тлі цукрового діабету / Є.В. Ковальов, З.Ю. Назаренко // Український стоматологічний альманах.- 2008.- №5.- С. 56.
10. Кондаков П.К. К проблеме патогенеза метаболічного синдрому. Жировая тканина і маркери гострої фази запалення / Кондаков П.К., Коваль С.Н., Снегурська П.А. // Артеріальна гіпертензія.- 2009.- № 3 (5).- С.39-42.
11. Мащенко П.С. Обмен цитокинов у больних генерализованим пародонтитом/ П.С. Мащенко // Современная стоматология.- 2004.- №1.- С. 73- 75.
12. Мельничук Г.М. Цитокиновий профіль слюни у больних генерализованим пародонтитом / Мельничук Г.М. // Современная стоматология.- 2005.- № 3 (31).- С. 71 – 73.
13. Чайковська І.В. Взаємозв'язок локального синтезу цитокинів, ейкозаноїдів та метаболітів NO як факторів патогенезу хронічного перебігу генералізованого пародонтиту / Чайковська І.В. // Актуальні проблеми біомінералогії: програма та матеріали III Всеукр. наук.-практ. конф.- Луґанськ, 2008.- С.2.
14. Higher production of IL-6 in visceral vs. subcutaneous adipose tissue. Implication of nonadipose cells in adipose tissue / Bruun J.M., Lihn A.S., Madan A.K. et al. // Amer. J. Physiol. Endocrin. Metab.- 2004.- Vol. 286.- P. E8-E13.
15. Day K. Metabolic syndrome, or what you will: definitions and epidemiology/ Day K. // Diab. Vasc. Dis. Res.- 2007.- Vol. 4, №1.-P. 32-38

Оцінка ефективності застосування метформіну в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту у хворих на метаболічний синдром.

Д.Ю. Крючков, І. Г. Романенко.

У статті наведені дані власного дослідження, метою якого було вивчення динаміки рівнів про- та протизапальних цитокинів у ротовій рідині хворих на генералізований пародонтит у поєднанні з метаболічним синдромом на тлі комплексного лікування з використанням препаратів, що підвищують чутливість тканин до інсуліну.

Ключові слова: генералізований пародонтит, метаболічний синдром, метформін, лікування.

Evaluating the effectiveness of metformin in treatment of generalized periodontitis in patients with metabolic syndrome.

D. U. Kruchkov, I. G. Romanenko.

The article presents the data of its own research, whose goal was to study the dynamics of the levels of pro-and anti-inflammatory cytokines in the saliva of patients with generalized periodontitis in conjunction with the metabolic syndrome on a background of complex treatment with drugs that increase insulin sensitivity.

Key words: generalized periodontal disease, metabolic syndrome, metformin, treatment.