

Литература

1. Авцын А.П. и др. // Микроэлементозы человека. М.: Медицина, 1991. 496 с.
2. Антонов А.Р. и др. // Микроэлементы в жизни человека. Новосибирск, 2000. С.28–39.
3. Бабенко Г.А. // Микроэлементы в медицине. 2001. № 2. С.1–5.
4. Борисов И.А. и др. // Кардиол. 2004. №1. С.21–26.
5. Кабалава Ж.Д., и др. // Сердце. 2002. Т.1, №3. С. 144–150.
6. Климова А.Н. // Эпидемиология и факторы риска ишемической болезни сердца. Л., 1989. 124 с.
7. Кисляк О.А. и др. // Педиатр. 2003. №2. С. 16–24.
8. Неверов И. В. // Рос. мед. ж. 2001. Т.9, №18. С. 767–769.
9. Рагино Ю.И. и др. // Кардиол. 2005. №10. С. 39–44.
10. Старцева А.И. и др. // Педиатр. 2005. №3. С. 93–95.
11. Симонова И.Н. и др. // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2006. № 23. С. 76–79.
12. Симонова И.Н. и др. // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2007. № 25. С. 11–17.
13. Lak H. et al. // Am. J. Cardiol. 1978. № 41. P. 584–589.
14. Lim J.S. et al. // Circulation. 1974. № 49. P. 1122–1126.
15. McGill H. C. // Minerva Pediatr. 2002. №54 (5). P. 437–447.

УДК 611.314

ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРА БЕТАЛЕЙКИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА

Т.А. САФОНОВА, И.А. БУТЮГИН, И.И. ДОЛГУШИН*

Ключевые слова: иммуномодулятор, заболевания пародонта

Заболевания пародонта являются одной из актуальных проблем современной стоматологии. Среди них преобладают воспалительные заболевания, распространенность которых достигает 98-100%. Гингивитом и пародонтитом страдают большинство людей [5], а тяжелые формы пародонтита встречаются у 10-15 %. Ключом к изучению вопросов этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП) могут являться три группы факторов: состояние зубного налета (биопленки) и продуктов обмена микроорганизмов в этих образованиях; факторы полости рта, способные усиливать или ослаблять пародонтопатогенный потенциал микроорганизмов и продуктов их обмена; общие (системные) факторы, регулирующие метаболизм тканей полости рта, от которых зависит ответная реакция макроорганизма и пародонтального комплекса на патогенные воздействия [11].

Несмотря на огромное число работ, посвященных этиологии и патогенезу ВЗП, эта проблема до сих пор остается актуальной. До конца не решены вопросы прогнозирования, возникновения, развития например, трансформации гингивита в пародонтит и течения этих распространенных заболеваний, не полностью выявлены и оценены факторы, способствующие их развитию. В нормальных условиях продукты жизнедеятельности и сама микрофлора не в состоянии нарушить целостность и стабильное здоровое состояние пародонтального комплекса. Высказывается мнение о предшествующем заболеванию эндогенном повреждении тканевых структур пародонта [7]. Заболевания пародонта, представляя собой важную медико-социальную проблему, характеризуются неуклонным ростом и широкой распространенностью у лиц не только пожилого, но и молодого трудоспособного населения, что, несомненно, сказывается на эффективности разрабатываемых способов предупреждения и лечения гингивита и пародонтита [8]. Необходимость иммунологических исследований в стоматологии продиктована прогрессивно увеличивающимся количеством пациентов со стоматологическими заболеваниями, очень устойчивыми к традиционным воздействиям [2].

Особенностью поражения пародонта является генерализованный характер воспалительно-деструктивных изменений и упорное прогрессирующее течение его в комплексе с частыми обострениями. Важную роль в развитии этих заболеваний играют изменения в иммунной системе. У больных хроническим пародонтитом зарегистрирован ряд нарушений в местном иммунитете на уровне слизистой оболочки десны, в частности снижение как количественных, так и функциональных показателей фагоцитоза,

функциональных показателей Т-лимфоцитов, хемотаксиса лейкоцитов, секреции цитокинов, продукции иммуноглобулинов.

Высокой информативностью при различных воспалительных процессах челюстно-лицевой области обладает оценка иммунного статуса, активности иммунокомпетентных клеток, осуществляющих основные защитные реакции, поэтому при стоматологических вмешательствах необходимо учитывать состояние иммунитета [6]. Направлением развития стоматологии является поиск путей адекватной иммунокоррекции больных пародонтитом [1, 3, 4]. Эффективность лечения ВЗП, торпидных к традиционной терапии, определяется не только проведением санационных мероприятий, но и состоянием защитных сил организма, целенаправленной коррекцией иммунного статуса. В.Д. Шаповалов [12] считает, что для достижения клинического эффекта у больных с хроническими ВЗП, протекающими с клиническими и/или лабораторными признаками вторичной недостаточности, в комплексную терапию необходимо включать иммуномодулирующие средства. По результатам отечественных и зарубежных исследований, ~30% больных, страдающих различными заболеваниями, в том числе и хроническим пародонтитом, нуждаются в назначении иммуномодулирующих препаратов в составе патогенетической терапии по поводу основного заболевания [10].

Беталейкин – лекарственная форма рекомбинантного интерлейкина-1β человека. ИЛ-1 является главным медиатором генерации местной воспалительной реакции и острофазового ответа на уровне организма и относится к классу цитокиновых иммунопрепаратов. Эта небольшая молекула стимулирует развитие целого комплекса защитных реакций, в том числе местной воспалительной, подавляет распространение инфекции, улучшает элиминацию внедрившихся микроорганизмов и восстановление целостности поврежденных тканей. На уровне организма ИЛ-1 обеспечивает связь между иммунной, нервной, эндокринной, кроветворной и другими системами, вовлекая их в организацию и регуляцию единой защитной реакции [9].

Иммуностимулирующее действие ИЛ-1 затрагивает различные стороны специфических и неспецифических защитных реакций и связано с повышением функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов, индукцией дифференцировки предшественников иммунокомпетентных клеток, с усилением пролиферации лимфоцитов и активацией продукции цитокинов. Системное введение ИЛ-1 оправдано в тех случаях, когда нужно обеспечить действие препарата в нескольких органах для более эффективной активации либо иммунитета, либо клеток-мишеней, расположенных в разных частях организма, как при стимуляции костно-мозгового кроветворения. В других случаях, вероятно, более целесообразно применять ИЛ-1 местно.

Результаты исследования иммунного статуса оправдывают поиск и назначение препаратов, корригирующих иммунологическую реактивность и повышающих эффективность традиционных методов лечения. Как препарат выбора предложено современное лекарственное средство – иммуномодулятор «Беталейкин» (СПб ГНЦ ГОСНИИ особо чистых биопрепаратов, Россия).

Цель исследования – изучение клинико-иммунологической эффективности местного применения иммуномодулятора беталейкина при лечении больных с воспалительными заболеваниями пародонта.

Материалы и методы. Комплексные стоматологические, клинико-иммунологические и рентгенологические обследования проведены у 100 пациентов разного пола в возрасте от 18 до 60 лет, страдающих хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) легкой и средней степени тяжести без серьезных соматических заболеваний. В зависимости от выбранной схемы лечения и от степени тяжести пародонтита пациенты были разделены на 2 группы: 1 – основная (50 человек), 2 – сравнения (50 человек).

В первой группе проводили традиционные методы лечения и дополнительно использовали беталейкин; во второй – осуществляли только общепринятое лечение. Как в 1-й, так и во 2-й группе больные предъявляли субъективные жалобы на кровоточивость десен, неприятный запах изо рта, подвижность зубов различной степени, повышенную чувствительность зубов к температурным и вкусовым раздражителям. При этом у подавляющего большинства пациентов имелись все перечисленные жалобы. Учитывали следующие анамnestические данные: перенесенные и сопутствующие заболевания, эффективность ранее проводимого пародонтологического лечения, наличие вредных

* Челябинская ГМА. 454092 г. Челябинск, ул. Воровского, 64

Таблица 2

Динамика показателей состояния пародонта у больных с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести

Показатели состояния пародонта	I группа (n=25) (традиционное лечение + беталейкин)		II группа (n=25) (традиционное лечение)	
	До лечения (контроль)	После лечения	До лечения (контроль)	После лечения
ОНИ-S, баллы	2,51±0,03	1,4±0,08*	2,6±0,04	1,81±0,06*#
PI, баллы	3,9±0,06	2,26±0,04*	3,98±0,06	2,93±0,03*#
PMA, %	43,7±2,9	11,6±0,2*	44,8±2,6	15,1±1,0*#
Кровоточивость, баллы	2,34±0,18	0,1±0,04*	2,42±0,17	0,25±0,01*#

Примечание: * – достоверность различий с контролем при $p < 0,05$, достоверность различий с I группой при $p < 0,01$

привычек, наличие и характер профессиональных вредностей, гигиенические навыки пациентов по уходу за полостью рта. Выясняли, когда появились первые признаки заболевания, уточняли динамику его развития. Клиническое обследование состояния тканей пародонта включало в себя определение следующих параметров: состояния гигиены полости рта – гигиенический индекс – ОНИ-S (Green J., Vermillion J., 1960), для определения распространенности и выраженности воспалительно-деструктивных изменений в тканях пародонта пользовались пародонтальным индексом (PI) по A. Russel (1956), определяли папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс – PMA (Parma C., 1960), степень кровоточивости по H. Muhlemann и S. Son (1971), проводили рентгенологическое исследование зубочелюстной системы – ортопантограмму.

Дополнительно у пациентов оценивали состояние иммунной резистентности полости рта путем определения содержания в слюне иммуноглобулинов A, M, G, с применением метода радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини. Уровень sIgA в слюне определяли методом иммуноферментного анализа с использованием реактива ООО «Полигност» (г. Санкт-Петербург).

При постановке диагноза пользовались классификацией заболеваний пародонта, принятой проблемной комиссией по стоматологии АМН СССР в Ереване (1983 г.) и дополненной в 2001 г. на секции пародонтологии Российской академии стоматологов.

Далее составляли план лечения, который обязательно согласовывали с пациентом.

Лечение больных воспалительными заболеваниями пародонта проводили комплексно, целенаправленно и строго индивидуализировано. Выполняли профессиональную гигиену полости рта с помощью ультразвукового аппарата «Piezon Master 600» с последующей полировкой поверхности коронки и корня зуба, проводили обучение индивидуальной гигиене полости рта, лечение кариеза и его осложнений, кюретаж пародонтальных карманов по показаниям, местную противовоспалительную терапию – обработку пародонтальных карманов растворами антисептиков (0,2% раствором хлоргексидина биглюконата), аппликации метронидазола («Метрогил-дента гель»); физиотерапевтические методы лечения, улучшающие гемодинамические показатели.

Пациентам основной группы вводили местно в пародонтальные карманы раствор беталейкина в разведении стерильным физиологическим раствором в конечной концентрации 0,01 мг/мл – 5 раз в день. Беталейкин – лекарственный препарат на основе рекомбинантного интерлейкина – 1β человека – 0,001 мг – порошок для приготовления инъекционных растворов разрешен Фармакологическим государственным комитетом Минздрава РФ к использованию в медицине (регистрационное удостоверение Р № 00000222/01-2001 от 25.02.2001). Клиническую эффективность лечения оценивали в динамике до лечения и после (на 15 день). Результаты исследований обрабатывали на ПК с использованием пакета программ «Statistica 6.0». Статистическую обработку результатов исследований проводили стандартными методами, с определением средней арифметической вариационного ряда (M), среднего квадратичного отклонения (σ) и ошибки средней арифметической (m). О достоверности различий средних величин судили по t-критерию Стьюдента с использованием таблиц граничных значений по Вебер.

Результаты. В результате комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита легкой и средней степени тяжести с применением беталейкина у пациентов первой группы к 15 дню Показатели состояния пародонта у пациентов легкой и средней степени тяжести представлены в табл. 1 и 2.

Таблица 1

Динамика показателей состояния пародонта у больных с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени тяжести

Показатели состояния пародонта	I группа (n=25) (традиционное лечение + беталейкин)		II группа (n=25) (традиционное лечение)	
	До лечения (контроль)	После лечения	До лечения (контроль)	После лечения
ОНИ-S, баллы	1,6±0,04	0,55±0,015*	1,75±0,03	0,81±0,02*#
PI, баллы	2,15±0,06	0,68±0,011*	2,3±0,04	0,93±0,03*#
PMA, %	22,4±1,4	6,9±0,3*	23,3±1,6	9,8±0,4*#
Кровоточивость, баллы	1,6±0,17	0,01±0,001*	1,74±0,12	0,03±0,001*

Примечание: * – достоверность различий с контролем при $p < 0,001$, # – достоверность различий с I группой при $p < 0,001$

Таблица 3

Динамика иммунологических показателей слюны у больных с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени тяжести

Показатели состояния пародонта	I группа (n=25) (традиционное лечение + беталейкин)		II группа (n=25) (традиционное лечение)	
	До лечения (контроль)	После лечения	До лечения (контроль)	После лечения
Ig A, мг/мл	0,452±0,006	0,502±0,08	0,498±0,001	0,517±0,002*
Ig M, мг/мл	0,025±0,003	0,020±0,003	0,036±0,001	0,023±0,004*
Ig G, мг/мл	0,09±0,02	0,04±0,011*	0,107±0,02	0,094±0,02#
sIgA, мг/мл	281,4±11,27	348,86±13,4*	284,35±11,7	294,1±12,9#

Примечание: * – достоверность различий с контролем при $p < 0,05$, # – достоверность различий с I группой при $p < 0,01$

Таблица 4

Динамика иммунологических показателей слюны у больных с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести

Показатели состояния пародонта	I группа (n=25) (традиционное лечение + беталейкин)		II группа (n=25) (традиционное лечение)	
	До лечения (контроль)	После лечения	До лечения (контроль)	После лечения
Ig A, мг/мл	0,429±0,09	0,619±0,04	0,577±0,07	0,618±0,05
Ig M, мг/мл	0,03±0,003	0,023±0,004	0,031±0,055	0,029±0,055
Ig G, мг/мл	0,107±0,02	0,044±0,002*	0,11±0,03	0,107±0,02
sIgA, мг/мл	137,91±23,37	229,86±13,32*	166,53±49,4	227,63±40,3

Примечание: * – достоверность различий с контролем при $p < 0,05$.

При анализе лабораторных данных у пациентов, получавших беталейкин, отмечено достоверное снижение концентрации в слюне Ig G как при легкой степени заболевания (с 0,09±0,02 мг/мл до 0,04±0,011 мг/мл), так и при среднетяжелом течении ХГП (с 0,107±0,02 мг/мл до 0,044±0,02 мг/мл). В 1-ой группе

содержание IgA после лечения достоверно увеличилось с легкой и средней степенью тяжести с $281,4 \pm 11,27$ мг/мл до $348,86 \pm 13,4$ и с $137,91 \pm 23,37$ мг/мл до $229,86 \pm 31,32$ соответственно.

Беталейкин является эффективным средством для коррекции местного иммунитета при ХГП. Включение препарата в комплекс лечения способствует ликвидации большинства субъективных и объективных симптомов заболевания. Уменьшение интенсивности воспалительного процесса в тканях пародонта сопровождается положительной динамикой иммунологических показателей полости рта – достоверное повышение в ротовой жидкости уровня IgA, уменьшение содержания IgG. Это является отражением стабилизации процессов иммунологической защиты тканей пародонта.

Вышеперечисленные положительные качества беталейкина, отсутствие побочных реакций позволяют нам рекомендовать включение его в комплексную терапию больных с ВЗП.

Литература

1. Иванов В.С. Заболевания пародонта / В.С. Иванов – 3-е изд. перераб. и доп. М.: МИА, 1998. 296 с.
2. Киселева Е.А. Коростелев А.А. // Стоматология. 2007. № 1. С. 34–37.
3. Лазарева Д.Н., Алехин Е.К. / Стимуляторы иммунитета. М., 1985. 235 с.
4. Лемецкая Т.И. Клиническая оценка показателей специфического и неспецифического местного иммунитета полости рта при воспалительных заболеваниях пародонта: Метод. рекомендации. М., 1985. 18 с.
5. Мартынова Е.А., Макеева И.М., Рожнова Е.В. // Стоматология. 2008. № 3. С. 68–75.
6. Московский А.В., Шумский А.В. // Российский стоматологический журнал. 2007. № 3. С. 23–26.
7. Орехова Л.Ю. Заболевания пародонта / Л.Ю. Орехова. М.: Поли Медиа Пресс, 2004. 432 с.
8. Пузин М.Н., Кипарисова Е.С., Вагнер В.Д. и др. // Российский стоматологический журнал. 2008. № 3. С. 24–28.
9. Симбирцев А.С. // Terra Medica. 2002. № 3. С. 16–19.
10. Цепов Л.М. Заболевания пародонта: взгляд на проблему / Л.М. Цепов. М.: МЕДпресс-информ, 2006. 192 с.
11. Цепов Л.М., Голева Н.А., Николаев А.И. // Пародонтология. – 2008. № 2. С. 3–7.
12. Шановалов В.Д. // Иммунология. 2001. № 6. С. 39–42.
13. Berglund T., Liljenberg B., Tarkowski A. et al. // J. Clin. Periodontol. 1998. Vol. 25, № 2. P. 125–133.
14. Lappin D.F., Koulouri O., Radvar M. // J. Clin. Periodontol. 1999. Vol. 26. P. 183–192.
15. Wagner T. L., Ahonen C. L., Couture A.M. // Cell. Immunol. 1999. Vol. 191. P. 10–19.

УДК 615.015.14; 615.015.156; 615.015.7

ПРИМЕНЕНИЕ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ ДЛЯ УСТАНОВЛЕНИЯ КОРРЕЛЯЦИИ IN VIVO И IN VITRO

К.В. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. БЛЫНСКАЯ, Е.А. ЛИТВИН*

Ключевые слова: биофармацевтическая классификация

Биофармацевтическая классификационная система (Bio-pharmaceutics Classification System; BCS) представляет собой научную систему классификации субстанций лекарственных веществ (ЛВ), основанную на их растворимости в воде и кишечной проницаемости. Согласно BCS, субстанции ЛВ распределяются на 4 класса (табл. 1). Рассматривая проблему корреляции in vivo и in vitro (IVIVC) обратимся к документу FDA – «Отказ от проведения исследований биодоступности и биоэквивалентности in vivo для твердых лекарственных форм с обычным высвобождением, основанный на биофармацевтической классификационной системе» [1, 2]. В сочетании с растворением ЛВ, BCS учитывает три главных фактора, которые охватывают скорость и степень всасывания ЛВ из твердых оральных лекарственных форм (ЛФ) с обычным высвобождением: растворение, растворимость и кишечную проницаемость [1]. Кроме того, твердые оральные ЛФ с обычным растворением делятся на ЛФ с быстрым и медленным растворением. В рамках этой системы, при соответствии определенным критериям, BCS может применяться в

качестве инструмента разработки лекарственных препаратов (ЛП). Наблюдаемые различия in vivo в скорости и степени всасывания ЛВ из двух фармацевтически эквивалентных твердых оральных ЛП могут быть вызваны различиями в растворении ЛВ in vivo [1]. Однако в тех случаях, когда растворение in vivo для ЛП с обычным растворением проходит быстро по сравнению с опустошением желудка и при этом ЛВ обладает хорошей проницаемостью, скорость и степень всасывания ЛВ с малой долей вероятности зависит от растворения ЛВ и/или времени прохождения через ЖКТ. В этой ситуации для ЛП, содержащих субстанции ЛВ класса I, определение биодоступности / биоэквивалентности может и не потребоваться, но, до тех пор, пока вспомогательные вещества, используемые для приготовления ЛФ, в значительной степени не повлияют на всасывание ЛВ. BCS связана с моделью растворения и всасывания, которая рассматривает главные параметры, контролирующие растворение и всасывание ЛВ, как набор безразмерных величин: числа всасывания, числа растворения и числа дозы [3].

Таблица 1

Биофармацевтическая классификационная система для установления IVIVC

Класс ЛВ	Растворимость	Проницаемость	Стадия, контролирующая скорость всасывания	Ожидаемая IVIVC
I	Высокая	Высокая	Опустошение содержимого желудка	Ожидается IVIVC, если скорость растворения меньше скорости опорожнения желудка, в противном случае, корреляция может и не быть.
II	Низкая	Высокая	Растворение	Ожидается IVIVC, если скорость растворения in vitro аналогична скорости растворения in vivo и не очень высокая доза ЛВ
III	Высокая	Низкая	Проницаемость	Между всасыванием (проницаемостью) и растворением может быть ограниченная IVIVC или она может отсутствовать.
IV	Низкая	Низкая	Случайная	Ограниченная IVIVC или ее полное отсутствие.

Число всасывания (Absorption Number; An) – отношение среднего времени удерживания (T_{res}) к среднему времени всасывания (T_{abs}) [4], рассчитывается по уравнению 1:

$$A_n = T_{res} / T_{abs} = (\pi R^2 L / Q) / (P_{eff} / (V_0 \times C_{min})) \quad (1)$$

Число растворения (Dissolution Number; Dn) – отношение T_{res} к среднему времени растворения (T_{diss}) и может быть рассчитано по уравнению 2:

$$D_n = T_{res} / T_{diss} = (\pi R^2 L / Q) / (P_{eff} / (V_0 \times C_{min})) \quad (2)$$

Число дозы (Dose Number; Do) рассчитывается по (3):

$$D_o = \text{Dose} / (V_0 \times C_{min}) \quad (3)$$

где L – длина трубки, R – радиус трубки; $\pi = 3.14$, Q – скорость потока жидкости; r_0 – начальный радиус частицы ЛВ; D – ускорение частицы; ρ – плотность ЛВ; P_{eff} – эффективная проницаемость; V_0 – исходный объем желудка равный 250 мл и C_{min} – минимальная растворимость в воде ЛВ в физиологических значениях pH. Часть дозы, которая всосалась, может быть рассчитана с использованием этих трех параметров. Однако степень солюбилизации и потенциальная агрегация частиц ЛВ в тонком кишечнике остаются неизвестными, поэтому растворимость, доза и число растворения in vivo трудны для точной оценки. У ЛВ, относящихся к классу I (например, метопролол), высокие значения An и Dn. Если растворение очень быстрое, то стадией, контролирующей всасывание ЛВ, является растворение ЛВ или скорость опорожнения желудка. Считается, что эта группа ЛВ хорошо всасывается при условии, что они стабильны, не образуют нерастворимых комплексов, не выделяются прямо из стенки кишечника и не подвергаются эффекту «первого прохождения» через печень. Границы растворимости класса ЛВ определяются по самой высокой дозировке ЛП с обычным высвобождением. Субстанция ЛВ считается хорошо растворимой, когда самая высокая дозировка ЛВ растворяется в 250 мл (или меньшем объеме) водных сред в диапазоне pH 1–7,5 [5].

Границы проницаемости класса ЛВ определяются косвенно, по степени всасывания субстанции ЛВ у человека, и непосредственно, по измерениям скорости массового переноса через мембрану кишечника человека. В качестве альтернативы могут применяться другие системы, способные предсказать степень всасывания ЛВ у человека (например, методы клеточной культуры эпителия). При отсутствии доказательств, предполагающего нестабильность ЛВ в ЖКТ, ЛВ считается хорошо проницаемым, если степень всасывания его у человека равняется 90 и более процентов от введенной дозы (данные получают балансом масс

*ГУ НИИ фармакологии им. В.В.Закусова РАМН 131547 Москва, ул. Балтийская, д.8