Шнейдер Ольга Леонидовна

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ОБОСНОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАРОДОНТИТА У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ

14.00.21- Стоматология

АВТОРЕФЕРАТ диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Журавлев Валерий Петрович

Научный консультант:

доктор медицинских наук

Киселева Татьяна Петровна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Гилева Ольга Сергеевна

доктор медицинских наук

Еловикова Татьяна Михайловна

Ведущая организация:

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Омская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита диссертации состоится « 1 » октября 2008 г. в _____ часов на заседании совета по защите докторских диссертаций Д 208.102.03, созданного при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО УГМА Росздрава, по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, а с текстом автореферата – на сайте академии www.usma.ru.

Автореферат разослан «	>>>		2008 года
------------------------	-----	--	-----------

Ученый секретарь совета по защите докторских диссертаций доктор медицинских наук, профессор

В.В. Базарный

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Воспалительные заболевания пародонта в связи с широкой распространенностью и интенсивностью поражения пародонта различных возрастных групп населения, приобретают не только медицинскую, но и социальную значимость (Грудянов А.И., 2004; Лукиных Л.М. и соавт., 2005; Курякина Н.В., 2007). Важность и актуальность проблемы определяется неуклонным ростом заболеваемости, несвоевременностью ранней диагностики, рефрактерным течением процесса, значительными трудностями в достижении стойкой ремиссии, наличием тесной связи с общим состоянием организма (Еловикова Т.М., 2000; Гилева О.С., 2001; Горбачева И.А. и соавт., 2004; Модина Т.Н., 2004; Дмитриева Л.А. и соавт., 2006; Offenbacher S.N., 2001).

Ha И развитие заболеваний возникновение пародонта влияют многочисленные факторы, которые способствуют снижению реактивности организма и приводят к развитию вторичной иммунной недостаточности (Мюллер Х.П., 2004; Дмитриева Л.А., 2007; Вольф Г.Ф., 2008; Newman M.G., 2001; Lindhe J., 2003). Решающее значение в современной концепции этиопатогенеза заболеваний пародонта отводится состоянию иммунной резистентности тканей пародонта к бактериальной инвазии системы и (Шмагель К.В. и соавт., 2003; Михалева Л.М. и соавт., 2004; Воложин А.И. и соавт., 2005; Цепов Л.М., 2006). Существенное влияние на иммунный ответ оказывает эндокринная система, которая входит в комплекс нейроэндокринной регуляции (Пузин М.Н. и соавт., 2003).

В структуре эндокринной патологии одно из ведущих мест отводится заболеваниям щитовидной железы, а именно первичному гипотиреозу (Балаболкин М.И., 2007). Распространенность субклинического гипотиреоза в популяции достигает 10-12 %, манифестного гипотиреоза – варьирует от 0,2 до 2,0 %, а в группе женщин старшего возраста может достигать 16 % и более (Мельниченко Г.А., 2004; Фадеев В.В., 2005). Свердловская область, в том числе г. Екатеринбург, как и большая часть территории России, обоснованно

относится к географическим ареалам, для которых характерен дефицит йода, и, как следствие, нарушение тиреоидного статуса жителей (Дедов И.И. и соавт. 2000; Киселева Т.П., 2004; Амон Е.П., 2005). Последнее, по-видимому, усугубляют неблагоприятные факторы в крупном урбанизированном центре – неблагоприятная экологическая ситуация, растущее количество стрессов, напряженный ритм жизни.

Совместное длительное течение гипотиреоза и хронического генерализованного пародонтита оказывает взаимоотягощающее влияние на иммунную систему и приводит к формированию порочного круга, что обусловливает низкую эффективность лечения пародонтита у данного контингента больных.

Исследования, изучению посвященные патологии пародонта при гипофункции щитовидной железы, крайне немногочисленны. В научной литературе встречаются единичные публикации, в которых ряд авторов указывает на высокую распространенность пародонтита при гипотиреозе и снижение отдельных показателей неспецифической резистентности (Москвина Т.С., 1987; Керимов Э.Э, 1989; Рымарь С.С., 2003). Однако, имеющиеся данные не позволяют получить полного представления об особенностях течения пародонтита и состоянии иммунной системы у больных с первичным гипотиреозом. Недостаточно изучены и вопросы комплексного пародонтита, протекающего на фоне гипофункции щитовидной железы. Вышеизложенное определяет актуальность углубленного изучения изменений в пародонте, иммунных нарушений и поиска оптимального подхода в лечении хронического пародонтита на фоне первичного гипотиреоза с комплексной оценкой данных клинического, иммунологического, микробиологического и морфологического обследования.

Цель исследования: повысить эффективность комплексного лечения пародонтита у пациентов с первичным гипотиреозом.

Задачи исследования:

- 1. Установить особенности клинического течения пародонтита, видового состава основных пародонтопатогенных микроорганизмов у пациентов с первичным гипотиреозом.
- 2. Выявить характерные признаки цитопатологии пародонта по результатам цитоморфометрического анализа клеточных популяций у пациентов с первичным гипотиреозом.
- 3. Определить состояние фагоцитарного, клеточного и гуморального звена иммунной системы у пациентов с генерализованным пародонтитом на фоне первичного гипотиреоза.
- 4. Разработать на основе выявленных нарушений комплекс лечения хронического генерализованного пародонтита у больных первичным гипотиреозом.
- 5. Оценить эффективность разработанного комплекса для лечения хронического генерализованного пародонтита у больных первичным гипотиреозом, включающего применение иммуномодулятора галавита, импульсного магнитофореза лекарственной композиции на основе кремнийорганического глицерогидрогеля, комбинации аллотрансплантата «Аллоплант» и аутоплазмы с высоким содержанием тромбоцитов на хирургическом этапе.

Научная новизна. Впервые изучены особенности морфологической картины пародонтита и проведен анализ цитоморфометрических показателей у больных с первичным гипотиреозом.

Впервые доказано взаимное отягощающее влияние снижения уровня тиреоидных гормонов и хронического воспалительного процесса в пародонте на показатели фагоцитарного, клеточного и гуморального звена иммунной системы.

Впервые у пациентов с первичным гипотиреозом при хроническом генерализованном пародонтите изучены параметры, характеризующие связывающие центры сывороточного альбумина.

Разработан лечебных комплекс мероприятий при хроническом генерализованном пародонтите у пациентов с первичным гипотиреозом, включающий применение иммуномодулятора галавит, магнитофореза композиции основе кремнийорганического комбинации на геля, аллотрансплантата «Аллоплант» и аутоплазмы с высоким содержанием тромбоцитов.

Впервые предложен метод лечения пародонтита путем проведения импульсного магнитофореза фармакологической композиции на основе кремнийорганического глицерогидрогеля (КГГ) (патент № 2330691 от 10.08.2008; заявка № 2007120212, решение о выдаче патента на изобретение от 21.05.2008).

Усовершенствован хирургический этап лечения хронического пародонтита средней и тяжелой степени путем использования комбинации аллогенного трансплантата «Аллоплант» и аутоплазмы с высоким содержанием тромбоцитов и фибрина (заявка № 2007122593, решение о выдаче патента на изобретение от 29.04.2008).

Практическая работы. Определение значимость характерных хронического генерализованного клинических проявлений пародонтита позволит проводить своевременную диагностику и лечение как хронического генерализованного пародонтита, так и гипотиреоза. Полученные в ходе исследования результаты констатируют необходимость проведения обследования преемственного комплексного И лечения пациентов генерализованным пародонтитом фоне хроническим на первичного эндокринологом, стоматологом и иммунологом. гипотиреоза врачами Комплексный подход позволит повысить качество и эффективность оказания пародонтологической помощи пациентам с первичным гипотиреозом.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. При первичном гипотиреозе у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом отмечается выраженное снижение факторов защиты фагоцитарного, клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

2. Использование комплекса, включающего иммуномодулятор галавит, импульсный магнитофорез препаратов на основе кремнийорганического геля, комбинацию аллотрансплантата «Аллоплант» и аутоплазмы с высоким содержанием тромбоцитов на хирургическом этапе при лечении пародонтита у пациентов с первичным гипотиреозом, способствует стабилизации процесса в пародонте и нормализации общих и местных иммунных нарушений.

Внедрение результатов исследования в практику. Предложенный комплекс лечения пародонтита у пациентов с первичным гипотиреозом внедрен в практику работы стоматологической поликлиники УГМА, стоматологической клиники «Беомеддент». Материалы диссертации используются при проведении практических занятий со студентами стоматологического факультета и слушателями факультета усовершенствования врачей ГОУ ВПО УГМА Росздрава.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены и обсуждены на V Всероссийском конгрессе «Эстетика в стоматологии. Новые технологии в стоматологии» (Екатеринбург, 2005), Всероссийском конгрессе «Образование и наука на стоматологическом факультете ВУЗов России. Новые технологии в стоматологии» (Екатеринбург, 2007), VI Всероссийском научном семинаре с «Химия научной Молодежной школой И (Уфа, 2007), медицина» Общероссийском конгрессе «Стоматология Большого Урала. Профилактика и лечение заболеваний пародонта» (Екатеринбург, 2008). Основные положения диссертации обсуждены на заседании кафедры хирургической стоматологии УГМА (протокол № 8 от 22.05.2008). Апробация диссертации проведена на заседании Проблемной комиссии стоматологического факультета ГОУ ВПО УГМА Росздрава (протокол № 2 от 23.05.2008).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 18 печатных научных работ, из них 1— в издании, рекомендованном ВАК. Получено свидетельство ФГУП «ВНТИЦ» (№ 12166 от 13.07.2007) о регистрации объекта интеллектуальной собственности — рукописи методического пособия

«Низкочастотные импульсные сложномодулированные электромагнитные поля в лечении воспалительных заболеваний пародонта».

Объем и структура диссертации. Диссертация написана на русском языке, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», а также двух глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, приложений. Список литературы включает 373 источника, из них – 265 отечественных и 108 иностранных. Работа изложена на 217 страницах компьютерного текста, содержит 20 таблиц, 26 рисунков. Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Для решения поставленных задач было проведено клинико-лабораторное обследование 140 пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, обратившихся на кафедру хирургической стоматологии УГМА в период с 2004 по 2007 год. Основную группу составили 86 пациентов (77 женщин и 9 мужчин, средний возраст 45,2) с первичным гипотиреозом, наблюдавшихся в эндокринологическом центре ГКБ № 40 (зав. циклом эндокринологии, д.м.н., профессор Киселева Т.П.). Группу сравнения составили 54 пациента (47 женщин и 7 мужчин, средний возраст 45,8) с хроническим генерализованным пародонтитом без патологии щитовидной железы. Для сравнения изучаемых иммунологических показателей с их значениями в норме, было обследовано 30 здоровых лиц в возрасте от 20 до 35 лет (женщин -22, мужчин -8), тщательное изучение состояния здоровья позволило исключить заболевания, способные которых повлиять на морфофункциональное состояние пародонта, внутренних органов и иммунной системы.

На начальном этапе каждый пациент был информирован о характере исследования. При согласии пациента на участие в работе определяли по критериям включения и исключения соответствие больного для исследования.

Критериями включения в исследование служили возраст больных от 20 до 60 лет; верифицированный первичный гипотиреоз с длительностью течения 1год и более (для пациентов основной группы); согласие больного на проведение Критериями исключения явились: наличие соматической исследований. патологии в стадии декомпенсации; онкологические заболевания; прием гормональных препаратов (кроме тироксина), В том числе оральных контрацептивов; беременность, лактация; проводимая в течение последних 6 месяцев системная антибиотикотерапия; отказ больного от участия в исследовании на любом этапе. Исследуемые группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Для комплексной клинической характеристики состояния полости рта применяли следующие основные методы: опрос больного, осмотр полости рта с оценкой стоматологического статуса и использованием индекса ИГР-У (G.C. Green, J.R. Vermillion, 1964), пародонтального индекса (ПИ) (A.Z. Russel, 1967), индекса кровоточивости десневой бороздки (ИК) (H.R. Muhlemann, в модификации I. Cowell, 1975), индекса Фукса (ИФ) (Fucsh, 1946). Для оценки состояния тканей пародонта определяли глубину пародонтального кармана, величину рецессии и клиническую потерю прикрепления. Для оценки и структуры костной ткани альвеолярных отростков челюстей состояния применяли рентгенологический метод исследования, преимущественно ортопантомографию с помощью ортопантомографа Orthophos 3 Ceph («Sirona Dental Systems GmbH», Германия) внутриротовую контактную И рентгенографию.

Детекцию пародонтопатогенных бактерий штаммов помощью полимеразно-цепной реакции и обратной гибридизации ДНК проводили с помощью мультиплексной ПЦР-тест-системы «Дентал», разработанной 3AO «Гентех» (Москва), В отделении лабораторной диагностики детской гематологии и онкологии ОДКБ г. Екатеринбурга (к.м.н. Цаур Г.А.)

Для морфологического исследования использовался разработанный в ЦНИИСе цитоморфометрический метод (Григорьян А.С. и соавт., 1999 г.).

Исследование проводилось на базе морфологической лаборатории НИИ Иммунологии и физиологии УрО РАН (зав. морфологической лабораторией к.м.н., доцент Медведева С.Ю.). При цитоморфометрическом исследовании определяли воспалительно-деструктивный индекс (ВДИ) и индекс деструкции (ИД).

$$B$$
ДИ = $\frac{JI + \Gamma + \Phi}{M}$ ИД = $\frac{F_1KX_1 + F_2KX_2 + F_3KX_3}{\varepsilon_{\text{эп}}}$ X 100^*

Кислородзависимый метаболизм нейтрофилов оценивали тесте определения восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) по методике Демина А.А. (1978). Фагоцитарную активность нейтрофилов определяли по поглощению частиц латекса и фагоцитарный индекс по среднему количеству поглощенных микрочастиц латекса одним нейтрофилом по Берману-Славской в модификации Олейниковой Е.А. (1958). Иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови проводили иммуноцитохимическим методом иммунофлуоресценции с помощью моноклональных антител производства ООО «Сорбент» (Москва). Лимфоциты выделяли из гепаринизированной крови центрифугированием на одноступенчатом градиенте плотности фиколлверографина. Подсчет субпоопуляций производили с использованием микроскопа «Люмам». Определяли CD4 (Т-хелпер-индукторы) и CD8 (Тсубпопуляции цитотоксические) лимфоцитов, затем рассчитывали иммунорегуляторный индекс (ИРИ) CD4/ CD8.

Лактоферрин и иммуноглобулины классов A,G,M в сыворотке крови и ротовой жидкости определяли методом ИФА на планшеточном фотометре Multiscan EX со встроенным программным обеспечением. Для исследования были применены реактивы ЗАО «Вектор Бест» (Новосибирск) и ООО «Протеиновый контур».

^{*} где Π - число лейкоцитов, Γ - число голоядерных мононуклеаров, Φ - число фибробластов (эндотелиальных клеток), M- число неповрежденных мононуклеаров; X_1 , ... X_i , X_n — порядок величин содержания эпителиальных клеток с явлениями различных форм цитопатологии, F_i -коэффициент сопряжения, K- коэффициент дисперсии в % (K=R/ Σ _{эп}), R- размах ряда в виде разницы между минимальными и максимальными величинами соответствующего показателя цитопатологии, Σ _{эп}- общее число эпителиальных клеток.

Для определения концентрации цитокинов в ротовой жидкости и сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа использовали наборы реагентов ЗАО «Вектор Бест» (Новосибирск) и ТОО «Цитокин» (Санкт-Петербург) в соответствии с прилагавшимися инструкциями. Исследования проведены на базе лаборатории клинической иммунологии и аллергологии ФГУН ЕМНЦ профилактики и охраны здоровья рабочих и промпредприятий (к.м.н. Бушуева Т.В.).

Исследования показателей связывающей способности альбуминов проводили с помощью наборов реактивов «Зонд-альбумин» (производство НИМВЦ «Зонд», Москва) в соответствии с прилагаемой инструкцией на анализаторе концентрации липидов АКЛ-01 в ЦНИЛ ГОУ ВПО УГМА Росздрава (д.м.н., профессор Базарный В.В.).

Для реализации поставленной цели на втором этапе работы обследованные пациенты со средней и тяжелой степенью пародонтита с верифицированным первичным гипотиреозом с помощью рандомизации подразделялись на три группы. В первой группе (30 человек) в комплексное лечение пациентов с пародонтитом включали применение иммуномодулятора галавит, проведение магнитофореза с лекарственной композицией импульсного на основе кремнийорганического геля, использование для заполнения пародонтальных карманов комбинации аллотрансплантата «Аллоплант» и аутоплазмы с высоким содержанием тромбоцитов и фибрина. Во второй группе больных с первичным гипотиреозом и средней и тяжелой степенью пародонтита (30 человек) традиционное лечение сочеталось с плацебо-процедурой импульсного магнитофореза и применением плацебо иммуномодулятора. В третьей группе пациентов (24 человека) комплексное лечение пародонтита проводилось общепринятыми методами. По сравниваемым признакам группы после рандомизации были сопоставимы, что свидетельствовало о корректности и допустимости сопоставления эффективности различных методов лечения в группах.

Комплексное лечение XГП у пациентов с первичным гипотиреозом проводилось на фоне заместительной гормональной терапии препаратами левотироксина по схеме, назначенной врачом эндокринологом.

проводили разработанный основной группе комплекс лечебных мероприятий, включающий прием иммуномодулирующего препарата галавита (ЗАО «Центр современной медицины Медикор», Россия) по 0,1 г курсом 15 свечей, импульсный магнитофорез лекарственной композиции на основе кремнийорганического глицерогидрогеля (ИОС УрО РАН), использование на хирургическом этапе комбинации аллогенного трансплантата «Аллоплант» и аутоплазмы с высоким содержанием тромбоцитов. Композицию на основе КГГ, включающую 4 % кларитромицина, 0,01 % хлоргексидина биглюконата, 0,1 % модифицированного гидроксиапатита, наносили посредством аппликации Затем воздействовали поверхность десен. на пародонта ткани низкочастотным импульсным сложномодулированным электромагнитным полем (ИСМ ЭМП) с применением аппарата биорегулируемой низкочастотной электромагнитотерапии АНЭб01 «Гефест» (сертификат соответствия РОСС RU.ME27 № BO 5370). Продолжительность одного сеанса лечебного воздействия составляла от десяти до двадцати минут. Курс лечения в основной и контрольной группе составил по 10 процедур. В основной группе для применяли комбинацию заполнения костных карманов аллогенного «Аллоплант» аутоплазмы трансплантата И cвысоким содержанием тромбоцитов и фибрина по разработанной нами методике. Для получения аутоплазмы использовали безвибрационную центрифугу «Ева 20» («Hettich», Германия). Кровь центрифугировали при оборотах 2600 в минуту в течение 12 минут. Для получения смеси из аутоплазмы и материала для регенеративной хирургии «Аллоплант» использовали среднюю фракцию.

В группе плацебо с первичным гипотиреозом и средней и тяжелой степенью пародонтита (30 человек) традиционное комплексное лечение хронического генерализованного пародонтита сочеталось с плацебо-процедурой импульсного магнитофореза и применением плацебо иммуномодулятора. В третьей группе

пациентов (24 человека) комплексное лечение пародонтита проводилось общепринятыми методами.

Статистическая обработка материала проводилась на персональном компьютере с использованием программы статистической программы «Biostat» «MS Excell». Использовали непараметрические программы вариационной статистики. Для сравнения различий в парных группах применяли тест Манна-Уитни. Для оценки достоверности различий более чем в двух группах использовали тест Краскала-Уолиса. При оценке достоверности различий динамики показателей применяли тест Вилкоксона. Корреляционную связь между параметрами оценивали с помощью теста ранговой корреляции Спирмена. Различие частот подтверждали с помощью непараметрических критериев Фишера и χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С целью обнаружения нарушений со стороны иммунной системы при сборе анамнеза жизни и выявляли типичные иммунопатологические синдромы, а именно инфекционный, аллергический, аутоиммунный. Первичное обследование и изучение заполненных пациентами анкет показало, что инфекционный синдром у пациентов основной группы выявлялся в 3,9 раза чаще, чем в группе сравнения (68,4 % и 17,4% случаев), аллергический – в 3,5 раза чаще случаев группы сравнения (42,5 % и 12,1%), аутоиммунный синдром наблюдался в 7,5 раз чаще у больных с гипотиреозом (54,9 % и 7,3% соответственно).

При изучении характера и частоты встречаемости определенных жалоб было установлено, что пациенты основной группы в 3 раза чаще пациентов группы сравнения предъявляли жалобы на обнажение корней зубов (84% и 28%), наличие дефектов зубов в пришеечной области (89%), что превышало таковые в группе сравнения в 6,4 раза (14%). В 2,2 раза чаще, чем в группе сравнения, в основной группе возникали жалобы на гиперестезию зубов (68% и 32%).

Изучение индексной оценки состояния пародонта показало, что ИК у пациентов как с манифестной, так и с субклинической формой гипотиреоза

относительно показателя группы сравнения был достоверно ниже на 27% при субклинической форме ИК, при манифестной — на 22,1% значений ИК группы сравнения (p<0,05). По остальным индексам достоверных отличий в группах не выявлено. Однако установлена отрицательная корреляционная связь между показателями ПИ и ИФ (R=-0,7; p =0,04), подтверждающая зависимость потери костной ткани межальвеолярного отростка от интенсивности деструктивного процесса при пародонтите, протекающем на фоне гипотиреоза.

При клиническом измерении глубины пародонтальных карманов выявлены достоверно меньшие показатели у пациентов с субклинической формой первичного гипотиреоза у всех групп зубов верхней и нижней челюстей относительно значений таковых у пациентов группы сравнения (p < 0.05). Анализ показателей рецессии показал достоверно более высокие значения по всем группам зубов верхней и нижней челюстей у пациентов с субклинической и манифестной формами гипотиреоза относительно значений рецессии у пациентов группы сравнения (p < 0.05). Показатели клинической потери прикрепления были достоверно выше у пациентов с манифестной формой гипотиреоза у всех групп зубов верхней и нижней челюстей относительно таковых у пациентов группы сравнения (P < 0.05).

Исследование частоты встречаемости основных пародонтопатогенов позволило установить, что в ПК у пациентов с первичным гипотиреозом Prevotella intermedia выявлялась в 2,5 раза чаще — 44,7% (ДИ: 31,7% \div 57,7%). Установлена выраженная прямая корреляционная связь между частотой выявления Porphyromonas gingivalis и глубиной пародонтального кармана (R=0,76; p =0,001). С увеличением частоты встречаемости Prevotella intermedia у больных основной группы отмечено нарастание индекса ПИ и выявлена положительная корреляционная связь большой силы (R=0,87; p<0,05). У пациентов с первичным гипотиреозом обнаружена прямая зависимость между выявлением Porphyromonas gingivalis и Prevotella intermedia в ПК и величиной пародонтального индекса (R=0,62; p<0,05).

Сравнительный анализ цитограмм пациентов исследуемых групп позволил особенности установить характерные цитологической картины пародонтите у пациентов с первичным гипотиреозом в виде умеренной лейкоцитарной инфильтрации, отсутствии иммунокомпетентных клеток, что свидетельствует о снижении защитных реакций в пародонте. В группе наблюдалась обильная лейкоцитарная инфильтрация, сравнения a иммунокомпетентные клетки встречались во всех препаратах в умеренном количестве.

У больных с первичным гипотиреозом показатели ВДИ достоверно превышали таковые у пациентов без патологии щитовидной железы в 1,4 раза (27,5%) (p<0,05), что обусловлено выявляемым при цитоморфометрии отсутствием или низким уровнем иммунокомпетентных клеток в цитограммах. Показатели ИД у пациентов с гипотиреозом были выше в 1,3 раза (33,3%) преимущественно за счет более высокого уровня контаминированных и поврежденных эпителиальных клеток десны при пародонтите.

Анализ показателей, характеризующих эффективную концентрацию альбуминов плазмы и их резервную способность, установил снижение адаптационных возможностей организма при пародонтите у пациентов с первичным гипотиреозом. Так, уровень ЭКА у пациентов основной группы был достоверно ниже показателей ЭКА на 18,7% при субклинической форме (24,9±1,43) и на 28,6% при манифестной форме (22,98±1,18) относительно значений в группе сравнения (29,56±0,63). РСА у пациентов основной группы был достоверно ниже показателей группы сравнения на 13,2% при субклинической и на 19,5% при манифестной форме первичного гипотиреоза. Уровень ИТ пациентов основной группы при субклинической форме гипотиреоза (0,64±0,05) был достоверно выше на 42,2%, а при манифестной форме (57,87±1,51) – на 62,2% показателя ИТ в группе сравнения (0,45±0,02).

При изучении показателей фагоцитарного звена иммунитета было установлено, что активность фагоцитоза ($A\Phi$) при пародонтите на фоне первичного гипотиреоза была ниже в 1,6 раза показателей в группе сравнения,

ниже в 2,7 раза по сравнению с контрольной группой. При субклинической форме гипотиреоза показатель НСТ-теста был ниже значений пациентов в группе сравнения в 1,6 раза $(4,02\pm0,28)$, а при манифестной форме ниже в 2 раза $(3,24\pm0,42)$.

Анализ показателей клеточного иммунитета показал, что у пациентов основной группы уровень CD4-лимфоцитов был достоверно снижен почти в 2 раза по сравнению с контрольной группой, в 1,7 раза ниже показателей группы сравнения. Уровень CD8-лимфоцитов у пациентов в исследуемых группах статистически достоверно не различался. Выявлено статистически достоверное снижение ИРИ в основной группе в 1,8 раз по отношению к группе сравнения (1,44±0.09) и практически в 2 раза от показателей контрольной группы (1,62±0,12).

Показатели	Основна	я группа	Группа	Контрольная
в ротовой	Субклинический Манифестны		сравнения	группа
жидкости	гипотиреоз	гипотиреоз		
жидкости	1	2	3	4
Ig A, мкг/мл	$0,51\pm0,08*^{3,4}$	$0,49\pm0,02*^{3,4}$	$0,256\pm0,06*^{1,2}$	$0,14\pm0,02^{*1,2}$
Ig G, мкг/мл	1,03±0,5* ⁴	1,05±0,6* ⁴	1,07±0,46* ⁴	$0,03\pm0,008*^{1,2,3}$
Ig M, мкг/мл	0,017±0,004* ⁴	$0.03\pm0.01*^4$	0,08±0,03	$0,13\pm0,04*^{1,2}$
ИЛ-1РА, пг/мл	2317±120,1* ⁴	2044±108,3* ⁴	1730±198,5* ⁴	$837,2 \pm 91,6^{*1,2,3}$
ИЛ-4, пг/мл	0,05±0,02* ⁴	0,03±0,02* ⁴	0,03±0,01* ⁴	16,4±1,8* ^{1,2,3}
ИЛ-8, пг/мл	256,3±15,4* ⁴	282,4±14,2* ⁴	240,8±27,8* ⁴	153,1±17,6* ^{1,2,3}
ФНОα, пг/мл	2,67±0,06* ⁴	2,89±0,09* ⁴	2,79±0,1* ⁴	2,1±0,08* ^{1,2,3}
ИНФү, пг/мл	18,44±3,9* ⁴	19,02±2,4* ⁴	14,27±1,96* ⁴	48,4±3,3* ^{1,2,3}

Таблица 1

Уровень иммуноглобулинов и цитокинов в ротовой жидкости пациентов исследуемых групп

Примечание: различия достоверны при p < 0.05.

Цифра рядом со звездочкой указывает, по отношению к какой группе различия достоверны.

При оценке гуморального звена иммунитета у больных с пародонтитом на фоне первичного гипотиреоза выявлены статистически достоверные изменения в сыворотке крови в виде уменьшения концентрации Ig M, снижения уровня Ig A, в ротовой жидкости— повышение концентрации Ig A по отношению к

показателям группы сравнения. Анализ уровня цитокинов показал, что при пародонтите у пациентов с гипотиреозом наблюдается достоверное повышение концентрации ИЛ-1РА и ИЛ-8 и снижение концентрации ИЛ-4 в сыворотке крови по отношению к показателям группы сравнения и контрольной группы (табл. 1).

Таким образом, установлено что, воспалительный процесс в пародонте на фоне первичного гипотиреоза сопровождается выраженными деструктивными изменениями в пародонте, общими и местными иммунными нарушениями.

Анализ результатов лечения пародонтита у пациентов с первичным гипотиреозом в исследуемых группах

Сравнение клинических результатов в группах после проведенного лечения показало, что динамика улучшения гигиенического состояния в основной группе была достоверно более значимой и стабильной. В группе плацебо и контрольной группе показатели ИГР-У снижались менее интенсивно, а через 12 месяцев имели тенденцию к повышению относительно данных, полученных в ранние сроки после лечения.

При сравнительной оценке динамики индексных показателей в основной группе снижение ИГ, ИК, ПИ было достоверным, более значительным, чем в группах плацебо и контрольной, в то же время показатели у пациентов основной группы были стабильны во всех сроках наблюдения. В основной группе отмечено увеличение ИФ через 6 месяцев на 13% и достоверное увеличение через 1 год на 18,8% (p < 0.05), что свидетельствует об активации регенераторных процессов в пародонте в данной группе на отдаленных сроках исследования.

В основной группе после комплексного лечения отмечено достоверно более значимое уменьшение частоты выделения маркерных пародонопатогенов. A.Actinomycetemcomitans в основной группе после лечения не обнаружена (рис. 1).

Показатель ВДИ в основной группе достоверно уменьшился на 88,5%, в группе плацебо – на 59,7%; в контрольной группе – на 55,7% (p < 0,05) (рис.2).

Уровень ИД после лечения снизился в основной группе на 82,8%, в группе плацебо — на 68,5%, в контрольной группе — на 67,8%. Снижение показателя ИД после лечения в основной группе достоверно отличалось от уровня ИД в группе плацебо и контрольной группе (p < 0,05) (рис. 3).



Рис.1 Динамика частоты встречаемости основных пародонтопатогенов в ПК у пациентов с первичным гипотиреозом после лечения

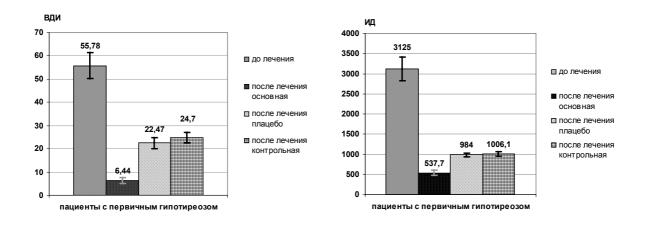


Рис.2 Динамика ВДИ после лечения Рис.3 Динамика ИД после лечения При анализе динамики показателей фагоцитарного звена у пациентов с первичным гипотиреозом в основной группе отмечалось достоверное повышение значений НСТ-теста, АФ и ФИ уже через 1 месяц, более значимое через 6 месяцев.

В группе плацебо и контрольной группе значения НСТ-теста, АФ и ФИ через 1 месяц имели лишь тенденцию к повышению, не достигая нормативных показателей, а через 6 месяцев снижались до исходного уровня (табл. 2).

Таблица 2 Динамика показателей фагоцитарного звена иммунитета при пародонтите у пациентов с первичным гипотиреозом после лечения

	До	После лечения						
Показате		Основная группа		Плацебо-группа		Контрольная группа		
ли, % лечения	Через 1	Через 6	Через 1	Через 6	Через 1	Через 6		
		месяц	месяцев	месяц	месяцев	месяц	месяцев	
НСТ-тест	3,64±0,28	5,36±0,61	6,42±0,32*	4,18±0,19	3,41±0,42	4,13±0,26	3,29±0,12	
АФ	17,54±0,8	7,72±2,2*	36,84±1,9*	24,21±0,98	21,32±0,79	23,02±1,04	20,73±0,99	
ФИ	2,14±0,18	3,25±0,13	3,79±0,08*	2,53±0,21	2,21±0,09	2,32±0,19	2,12±0,07	

Примечание: * – различия достоверны по отношению к показателям до лечения, р<0,05

Отмечено достижение нижней границы нормы показателей Т-хелперов (повышение уровня CD4-лимфоцитов на 72,6%) и ИРИ (на 71,2%) только в основной группе через полгода после проведенного лечения. При традиционном лечении отмечено сохранение сниженного уровня показателей клеточного иммунитета, что свидетельствует о сохранении недостаточности клеточного иммунитета при пародонтите у пациентов с гипофункцией щитовидной железы.

При динамическом наблюдении за синтезом иммуноглобулинов в сыворотке крови после проведенного лечения в исследуемых группах было выявлено, что достоверно увеличивается концентрация иммуноглобулинов класса IgM только в основной группе через 1 и 6 месяцев (1 месяц – на 139%, а через 6 месяцев – на 51,2%) от исходного уровня, что может быть связано с активацией неспецифических механизмов иммунного ответа. В ротовой жидкости отмечено достоверно снижение концентрации всех классов иммуноглобулинов только в основной группе (табл. 3). В сыворотке крови после лечения выявлено достоверное снижение в основной группе уровня ИЛ-

1РА и ИЛ-8 во всех сроках наблюдения, ФНОα через 6 месяцев. По остальным цитокинам и в группах плацебо и контроля достоверных изменений не выявлено.

Таблица 3 Динамика концентрации иммуноглобулинов и цитокинов в ротовой жидкости при пародонтите у пациентов с первичным гипотиреозом

ИВ 1,	До лечения	После лечения					
Показатели в ротовой жидкости, мкг/мл		Основная группа		Плацебо-группа		Контрольная группа	
		Через 1	Через 6	Через 1	Через 6	Через 1	Через 6
		месяц	месяцев	месяц	месяцев	месяц	месяцев
Ig A, МКГ/МЛ	0,51±0,03	0,101±0,03*	0,22±0,05*	0,48±0,04	0,31±0,03	0,46±0,03	0,32±0,05
Ig G, МКГ/МЛ	1,038±0, <u>51</u>	0,136±0,05*	0,09±0,03*	0,98±0,11	0,86±0,09	1,01±0,08	0,77±0,12
Ig M, МКГ/МЛ	0,022±0,007	0,006±0,003*	0,002±0,001*	0,02±0,005	0,009±0,003	0,01±0,003	0,009±0,004
ил-1РА,пг/мл	2208±109,2	3871±329,4*	3392±179,8*	2698±124,2	2783±113,5	2319±202,3	2524±174,2
ил-4, пг/мл		13 081±0,15	1,02±0,09	0,06±0,03	0,07±0,03	0,05±0,02	0,04±0,01
ил-8, пг/мл	274,3±15,23	∠∠5,6±19,53	148,5±17,12*	238,4±14,9	203,9±18,87	229,2±14,9	201,8±15,24
ΦΗΟα,ΠΓ/МЛ	2,78±0,07	2,82±0,09	2,25±0,13	2,81±0,04	2,74±0,05	2,79±0,11	2,72±0,08
инФү,пг/мл	18,74±3,09	24,82±2,32	20,93±2,45	19,98±2,18	18,21±2,04	19,04±1,99	17,87±2,16

Примечание: * — различия достоверны по отношению к показателям до лечения, p < 0.05.

В ротовой жидкости достоверные изменения уровня цитокинов отмечены только в основной группе в виде повышения концентрации ИЛ-1РА во всех сроках наблюдения, достоверного повышения ИЛ-4 и достоверного снижения концентрации ИЛ-8 через 6 месяцев. По остальным цитокинам и в группах плацебо и контроля достоверных изменений не выявлено (табл. 3).

Таким образом, в результате нашего исследования было установлено, что первичным пародонтит пациентов гипотиреозом, y несмотря на пролонгированное сопровождается выраженными латентное течение, деструктивными изменениями в пародонте, а также развитием общих и нарушений местных иммунологических И снижением адаптационных возможностей организма. Выявленные особенности необходимо учитывать при проведении комплексного лечения пародонтита у данного контингента больных.

ВЫВОДЫ

- 1. Хронический генерализованный пародонтит у пациентов с первичным гипотиреозом характеризуется пролонгированным латентным течением с характерными клиническими проявлениями виде сочетания генерализованной десны, выраженной потери рецессии клинического прикрепления. В пародонтальных карманах у пациентов с гипотиреозом определяются все пять маркерных пародонтопатогенов. Достоверно выше частота выявления пародонтопатогена Prevotella intermedia (в 2,5 раза) (p<0,05).
- 2. Цитологическая картина при пародонтите у пациентов с первичным гипотиреозом характеризуется умеренной лейкоцитарной инфильтрацией, отсутствием иммунокомпетентных клеток. Показатели ВДИ при пародонтите у пациентов с гипотиреозом в 1,4 раза (27,5%) выше, показатели ИД в 1,3 раза (33,3%) выше соответствующих показателей у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом без патологии щитовидной железы (р<0,05).
- 3. Хронический пародонтит фоне первичного гипотиреоза на характеризуется нарушениями В иммунном гомеостазе: выраженным угнетением факторов защиты фагоцитарного звена иммунной системы в виде достоверного снижения показателей АФ, НСТ-теста и ФИ; недостаточностью клеточного звена иммунитета в виде снижения уровня СD4-лимфоцитов и иммунорегуляторного индекса; недостаточностью гуморального звена в виде уменьшения концентрации IgM и IgA в сыворотке крови, уменьшения концентрации IgM, повышения IgA и IgG в ротовой жидкости. Цитокиновый статус характеризуется повышением в ротовой жидкости концентрации ИЛ-1РА, в сыворотке крови повышением концентрации ИЛ-8 и снижения уровня ИЛ-4.
- 4. Разработан комплекс лечения хронического генерализованного пародонтита у больных первичным гипотиреозом, включающий применение на

этапе консервативного лечения иммуномодулятора галавит и импульсного магнитофореза композиции на основе КГГ, на этапе хирургического лечения – комбинации аллотрансплантата «Аллоплант» и аутоплазмы с высоким содержанием тромбоцитов.

5. Применение разработанного комплекса лечения пародонтита у больных первичным гипотиреозом приводит к нормализации иммунных нарушений как на местном, так и на системном уровне, достижению ремиссии заболевания более 2-х лет.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- 1. Для динамической оценки состояния иммунной системы у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом на фоне первичного гипотиреоза целесообразно проводить исследование иммунного статуса с интервалом 6-12 месяцев: показатели фагоцитарного звена АФ, НСТ-теста, ФИ; уровень субпопуляций лимфоцитов CD4, CD8, ИРИ; концентрации IgA, IgM в сыворотке крови и IgA, IgG в ротовой жидкости; концентрации ИЛ-4, ИЛ-8 в сыворотке крови и концентрации ИЛ-1РА в ротовой жидкости.
- 2. Профессиональную гигиену пациентам с хроническим генерализованным пародонтитом на фоне первичного гипотиреоза рекомендуется проводить с применением ультразвукового аппарата VECTOR (Dűrr Dental, Германия), учитывая высокую частоту поражения твердых тканей зубов в пришеечной области.
- 3. В комплексное лечение хронического генерализованного пародонтита у пациентов с первичным гипотиреозом рекомендовано включать иммуномодулятор галавит по 0,1 г ежедневно лечебным курсом 15 дней.
- 4. Пациентам с пародонтитом на фоне первичного гипотиреоза для достижения антибактериального эффекта рекомендуется проведение импульсного магнитофореза лекарственной композиции на основе КГГ. Лекарственная композиция на основе КГГ, содержащая 4% кларитромицина, 0,01% хлоргексидина биглюконата, 0,1% модифицированного гидроксиапатита, посредством аппликации наносится на поверхность десен. Воздействие

низкочастотным ИСМ ЭМП осуществляется с применением аппарата биорегулируемой низкочастотной электромагнитотерпии АНЭб01 «Гефест» в области ментальных отверстий на нижней челюсти и в области клыковых ямок верхних челюстей продолжительностью одного сеанса лечебного воздействия от десяти до двадцати минут курсом 10 процедур.

- 5. На этапе пародонтальной хирургии у пациентов с первичным гипотиреозом рекомендуется применять для заполнения пародонтальных дефектов комбинацию аллотрансплантата «Аллоплант» и аутоплазмы с высоким содержанием тромбоцитов с целью ускорения процессов регенерации.
- **6.** Лечение и диспансерное наблюдение пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом необходимо проводить совместно с эндокринологом, иммунологом, с коррекцией общего состояния в течение всей жизни. Кратность наблюдения у стоматолога должна составлять 4 раза в первый год, в последующие годы 2 раза в год.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1. Шнейдер О.Л. Заболевания пародонта при гипофункции щитовидной железы / О.Л. Шнейдер, В.П. Журавлев // Уральский стоматологический журнал.- 2004.- №6.- С. 31-32.
- 2. Журавлев В.П. Опыт применения богатой тромбоцитами аутоплазмы при лечении больных хроническим генерализованным пародонтитом / В.П. Журавлев, М.Е. Шимова, О.Л. Шнейдер // Проблемы стоматологии.- 2005.- №1.- С.44-49.
- 3. Применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы при лечении больных хроническим генерализованным пародонтитом / М.Е. Шимова, О.Л. Шнейдер, Г.А. Козлова, В.М. Попугайло // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения. Материалы 61-ой межвузовской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием. Екатеринбург, 2006. С.261-262.
- 4. Шнейдер О.Л. Клиническое обследование пародонта и оценка минерального обмена у больных первичным гипотиреозом / О.Л. Шнейдер, Т.П. Киселева // Материалы Всероссийского конгресса. Образование и наука на стоматологических факультетах ВУЗов России. Новые технологии в стоматологии. Екатеринбург, 2006.- С.214-217.
- 5. Шимова М.Е. Использование аутоплазмы и Аллопланта при хирургическом лечении больных хроническим пародонтитом / М.Е. Шимова, О.Л. Шнейдер // Материалы Всероссийского конгресса. Образование и наука на стоматологических факультетах ВУЗов России. Новые технологии в стоматологии.- Екатеринбург, 2006. С.211-214.

- 6. Шнейдер О.Л. Применение импульсного сложномодулированного магнитного поля в комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита / О.Л. Шнейдер // Труды XXIX итоговой конференции общества молодых ученых и студентов МГМСУ.- М., 2007.- С.473-474.
- 7. Шнейдер О.Л. Использование Вектор-системы у пациентов с заболеваниями пародонта / О.Л. Шнейдер, Е.Н. Светлакова, М.Е. Шимова // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения. Материалы 62-ой всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием. Екатеринбург, 2007.- С.206-207.
- 8. Шнейдер О.Л. Иммунологические показатели при генерализованном пародонтите у больных с первичным гипотиреозом / О.Л. Шнейдер, Т.В. Бушуева // Уральский медицинский журнал. 2007. №12. с.45-48.
- 9. Шнейдер О.Л. Применение аппарата Вектор в комплексной терапии пародонтита / О.Л. Шнейдер, Е.Н. Светлакова, М.Е. Шимова // Сборник материалов 71-й международной итоговой студенческой научно-практической конференции, посвященной 130-летию со дня рождения профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого и 65- летию КрасГМА. Красноярск, 2007.- С.642-644.
- 10. Использование компьютерной диагностики в комплексном лечении заболеваний пародонта / Ю.В. Димитрова, Е.Н. Светлакова, Н.М. Жегалина, М.Е. Шимова, О.Л. Шнейдер // Материалы III научно-практической конференции с международным участием. Актуальные вопросы стоматологии детского возраста и профилактики стоматологических заболеваний, С-Пб., 2007.- С.29-30.
- 11. Эффективность использования лечебно-профилактических зубных паст в комплексном лечении заболеваний пародонта / Ю.В. Димитрова, Н.М. Жегалина, М.Е. Шимова, О.Л. Шнейдер // Материалы III научно-практической конференции с международным участием. Актуальные вопросы стоматологии детского возраста и профилактики стоматологических заболеваний, С-Пб, 2007.- С.33-34.
- 12. Применение импульсного магнитофореза в комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита с использованием композиций на основе кремнийорганического глицерогидрогеля / О.Л. Шнейдер, Т.Г. Хонина, Л.П. Ларионов, В.И. Баньков // Тезисы докладов VI всероссийского научного семинара с молодежной научной школой «Химия и медицина». Уфа: Гилем.-2007.- С.109-110.
- 13. Использование вектор-терапии в комплексном лечении больных с хроническим пародонтитом / О.Л. Шнейдер, М.Е. Шимова, Е.Н. Светлакова, Ю.В. Димитрова, Т.Н. Стати, Н.М. Жегалина // Проблемы стоматологии.-2007.- №4. С.25-26.
- 14. Шнейдер О.Л. Свидетельство ФГУП «ВНТИЦ» № 12166 от 13.07.2007 о регистрации объекта интеллектуальной собственности рукописи методического пособия «Низкочастотные импульсные сложномодулированные электромагнитные поля в лечении воспалительных заболеваний пародонта»/ О.Л. Шнейдер, В.И. Баньков. –М., 2007.- 26 с.

- 15. Шнейдер О.Л. Оценка хроническом иммунного статуса при генерализованном пародонтите у пациентов с первичным гипотиреозом / О.Л. Шнейдер, T.B. Бушуева // Материалы всероссийского конгресса. Профилактика и лечение заболеваний пародонта. Проблемы стоматологии и их решение с помощью современных технологий. Екатеринбург, 2008. - С.40-44.
- 16. Шнейдер О.Л. Связывающая способность альбумина сыворотки крови у пациентов с пародонтитом при первичном гипотиреозе / О.Л. Шнейдер, В.П. Журавлев, В.В. Базарный // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения. Материалы 63-ей всероссийской научнопрактической конференции молодых ученых и студентов с международным участием.- Екатеринбург, 2008. С.370-372.
- 17. Журавлев В.П. Применение современных технологий для оптимизации лечения хронического генерализованного пародонтита / В.П. Журавлев, М.Е. Шимова, О.Л. Шнейдер // Материалы всероссийского конгресса. Профилактика и лечение заболеваний пародонта. Проблемы стоматологии и их решение с помощью современных технологий. Екатеринбург, 2008. С.15-18.
- 18. Жегалина Н.М. Клиническое обоснование выбора зубных паст в комплексном лечении и профилактике заболеваний пародонта / Н.М. Жегалина, М.Е. Шимова, О.Л. Шнейдер // Дентал Юг.- 2008.- №5(54).- С.12-14.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АФ – активность фагоцитоза

ВДИ – воспалительно-деструктивный индекс

ИГР-У – индекс гигиены упрощенный

ИД – индекс деструкции

ИК – индекс кровоточивости

ИЛ – интерлейкин

ИОС УРО РАН – институт органического синтеза Уральского отделения

Российской академии наук имени И.Я. Постовского

ИРИ – иммунорегуляторный индекс

ИСМ ЭМП – импульсное сложномодулированное электромагнитное поле

ИТ – индекс токсичности

ИФ – индекс Фукса

КГГ – кремнийорганический глицерогидрогель

ЛФ – лактоферрин

НСТ – нитросиний тетразолий

ОКА – общая концентрация альбумина

ПК – пародонтальный карман

ПИ – пародонтальный индекс

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РСА – резерв связывания альбумина

ФИ – фагоцитарный индекс

ФНОα – фактор некроза опухоли альфа

ХГП – хронический генерализованный пародонтит

ЭКА – эффективная концентрация альбумина