

Оригинальные работы / Original papers

© И. А. Горбачёва, Ю. А. Сычёва, Л. Ю. Орехова, 2017
УДК 616.314.17-008.1-08:615.242

И. А. Горбачёва, Ю. А. Сычёва*, Л. Ю. Орехова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ И ПАРОДОНТА

Резюме

Актуальность. В настоящее время накоплено множество свидетельств о взаимосвязи воспалительных поражений пародонта с различными заболеваниями внутренних органов. Универсальные молекулярно-клеточные отклонения, нарушения окислительно-восстановительного метаболизма, патологическая активация апоптоза способствуют развитию и прогрессированию многих соматических заболеваний и ассоциированных с ними воспалительных заболеваний пародонта.

Цель — оценка эффективности метаболической терапии при лечении больных с сочетанной патологией внутренних органов и пародонта.

Материал и методы. Было проведено комплексное обследование 909 пациентов с заболеваниями внутренних органов, ассоциированными с генерализованным пародонтитом. 100 пациентов с очагами хронических инфекций различной локализации составили I группу. 100 пациентов с сердечно-сосудистой патологией составили II группу. Пациенты I и II группы были разделены на 2 подгруппы, которым назначали метаболические препараты: Мексидол (этилметилгидроксипиридин сукцинат) или Циклоферон (меглюмин акридонатацетат) и Милдронат (мельдоний дигидрата) или Цитофлавин (препарат янтарной кислоты). Об активности процессов свободно-радикального окисления в организме судили по перекисному окислению липидов; окисление тиоловых соединений — белков и низкомолекулярных тиолов — оценивали методом прямого и обратного амперометрического титрования; исследование апоптоза проводили на модели лимфоцитов методом проточной цитометрии (Annexin V — FITC); оценивали состояние пародонта с определением пародонтального индекса (PI) и индекса нуждаемости в лечении (CPITN).

Результаты исследования. У больных с сочетанной патологией внутренних органов и пародонта было установлено повышение активности перекисного окисления липидов и свободно-радикального окисления тиолов ($p < 0,01$), повышение маркеров патологического апоптоза Annexin V — FITC ($p < 0,05$). На фоне лечения разными метаболическими препаратами у всех обследованных больных из двух групп сформировалась тенденция к уменьшению активности перекисного окисления липидов ($p < 0,01$) и восстановления тиол-дисульфидного соотношения. Также на фоне лечения метаболической терапией клеток, вступающих в фазу апоптоза, становилось достоверно меньше ($p < 0,01$).

Выводы. Полученные результаты демонстрируют, что коррекция отдельно выявленных дефектов гомеостаза сопровождается одновременной коррекцией и других гомеостатических нарушений. Персонализированный подход в выборе средств метаболической терапии в лечении больных с сочетанной патологией внутренних органов и пародонта зависит от того, в каких звеньях метаболического гомеостаза выявлены более значимые нарушения.

Ключевые слова: патология внутренних органов, заболевания пародонта, метаболическая терапия

Горбачёва И. А., Сычёва Ю. А., Орехова Л. Ю. Использование метаболической терапии в лечении больных с сочетанной патологией внутренних органов и пародонта. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2017; 24 (4): 55 — 63. DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-4-55-63.

* Автор для связи: Юлия Анатольевна Сычева, ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург, Россия, 197022. E-mail: Sichova66@mail.ru.

© I. A. Gorbacheva, Yu. A. Sycheva, L. Yu. Orekhova, 2017
UDC 616.314.17-008.1-08:615.242

I. A. Gorbacheva, Yu. A. Sycheva*, L. Yu. Orekhova

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician I. P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

METABOLIC THERAPY FOR PATIENTS WITH COEXISTING VISCERAL AND PERIODONTAL DISEASES

Abstract

Introduction. Nowadays, many evidences about interrelation of inflammatory defeats of parodont and various internal diseases have been collected. Universal molecular and cellular deviations, violations of redox metabolism, pathological activation of apoptosis promote development and progressing of many somatic diseases and the inflammatory diseases of parodont associated with them.

The objective is to evaluate the efficacy of metabolic therapy in patients with coexisting visceral and periodontal diseases.

Materials and methods. 909 patients with visceral diseases associated with generalized periodontitis were examined totally. Group I consisted of 100 patients with chronic infection sites of different localization. Group II consisted of 100 patients with cardiovascular diseases.

Patients from group I and II were divided into two sub-groups, they were prescribed to take metabolic drugs — mexidol (ethylmethylhydroxypyridine succinate) or cycloferon (meglumine acridonacitate) and mildronate (meldonium dehydrate) or cytoflavin (drug succinic acid). Intensity of free radical oxidation in organism was assessed by the products of lipid peroxidation; oxidation of thiol-containing compounds — proteins and low-molecular thiols — was assessed by using direct and back amperometric titration; apoptosis was studied on the model of lymph cells using flow cytometry (Annexin V — FITC); the status of periodontium was assessed with definition of the periodontal index (PI) and community periodontal index of treatment needs (CPITN).

Results. The activity of lipid peroxidation and free radical oxidation of thiols ($p < 0.01$), the level of markers of pathological apoptosis Annexin V — FITC ($p < 0.05$) were increased in patients with coexisting visceral and periodontal diseases. In the course of the treatment with different metabolic medicines, the activity of lipid peroxidation tended to slow down as identified in both groups of examined patients ($p < 0.01$) and increase thiol-disulfide ratio. In the course of treatment with metabolic drug, the number of cells entering apoptotic phase in patients with visceral and periodontal diseases was significantly fewer ($p < 0.01$).

Conclusions. Thus, the findings of the study demonstrate that the correction of specific deficiencies of homeostasis is accompanied by simultaneous correction of other homeostatic failures. Patient-specific approach in choosing the metabolic therapy for treatment of patients with coexisting visceral and periodontal diseases depends on the links of metabolic homeostasis where more significant deficiencies were revealed.

Keywords: visceral diseases, periodontal diseases, metabolic therapy

Gorbacheva I. A., Sycheva Yu. A., Orekhova L. Yu. Metabolic therapy for patients with coexisting visceral and periodontal diseases. The Scientific Notes of IPP-SPSMU. 2017;24(4):55–63. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-4-55-63.

* **Corresponding author:** Yuliya A. Sycheva, FSBEI HE «I. P. Pavlov SPbSMU» MOH Russia, 6-8 L'va Tolstogo street, Saint-Petersburg, Russia, 197022. E-mail: Sichova66@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из актуальных проблем стоматологии является совершенствование методов лечения больных с воспалительными заболеваниями пародонта (ВЗП) вследствие высокой распространенности этого заболевания [1–4]. Многочисленные клинические исследования, проведенные за последние 20 лет, установили патогенетическую взаимосвязь ВЗП с различными общими заболеваниями внутренних органов [4–13]. Микроорганизмы полости рта (*Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bacteroides forsythus* и др.), хламидии (*Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*), *Helicobacter pylori*, вирусы (*Virus influenza*, *measles virus*, *Cytomegalovirus*, *Herpesviruses*), *Bordetella pertussis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Bacillus anthracis* и пр. могут участвовать в этиологии и патогенезе не только воспалительных заболеваний пародонта, но и атеросклероза, стенокардии, инсульта, сахарного диабета и пр. Пародонтопатогенная микрофлора оказывает влияние на системное здоровье человека разными путями: бактериемией, аспирацией бактерий и попаданием их в органы дыхания и пищеварения, системной диссеминацией, нарастанием в крови медиаторов системного воспаления. Медиаторы воспаления — С-реактивный белок, лейкоциты, фибриноген, фактор некроза опухолей-альфа, провоспалительные цитокины — участвуют в развитии хронических воспалительных заболеваний пародонта, атеросклероза, сахарного диабета и других заболеваний внутренних органов [10]. Воспалительная реакция сопровождается нарушениями окислительно-восстановительного метаболизма, сбоем иммунного ответа. Активация процессов свободно-радикального окисления ли-

пидов и белков оказывает повреждающее действие на нормальное течение биохимических процессов и функцию тканевых структур органов, активируя патологический апоптоз [14–19]. Данные метаболические механизмы являются общими звеньями патогенеза и участвуют в развитии системных и стоматологических заболеваний [20–26].

В настоящее время при проведении терапии заболеваний пародонта обычно ограничиваются контролем наличия бактериальных инфекций в пародонтальных пространствах и проявлений их патогенности. Но у больных с заболеваниями внутренних органов и пародонта целесообразно применение препаратов комплексного действия с коррекцией возникающих гомеостатических нарушений. Метаболические лекарственные средства удовлетворяют этим требованиям. Для улучшения результатов лечения пациентов важным является сочетание стандартной и метаболической терапии.

Цель исследования — обоснование необходимости и оценка эффективности метаболической терапии при лечении больных с сочетанной патологией внутренних органов и пародонта.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленных задач было проведено комплексное обследование 909 пациентов с заболеваниями внутренних органов, ассоциированными с генерализованным пародонтитом в развившейся стадии. Контрольную группу составили 39 практически здоровых людей в возрасте от 36 до 59 лет.

Среди заболеваний внутренних органов наиболее часто выявляли хронические очаги инфекции различной локализации: одонтогенные (апикальные гранулемы, кисты, периодонтит); ЛОР-органов

(хронический тонзиллит, хронический фарингит, хронический гайморит и др.); гепатобилиарной системы (хронический холецистит, хронический холангит); мочевыделительной системы и урогенитальной сферы (хронический пиелонефрит, хронический простатит, хронический аднексит и др.). Хронические очаги инфекции были отмечены у 639 (70,3 %) обследованных больных. Сердечно-сосудистые заболевания были представлены гипертонической болезнью (у 192 больных — 21,1 %), ишемическая болезнь сердца встречалась у 78 пациентов (8,6 %). У подавляющего большинства обследованных были выявлены полиморбидные комплексы из 3 и более заболеваний (у 892 человек — 98,1 %), которые в совокупности приводили к ослаблению защитных сил организма, создавая условия для негативных воздействий на пародонт как со стороны имеющихся в полости рта микрофлоры, так и эндогенных пародонтопатогенных факторов. Все пациенты получали стандартное лечение у врача общей практики. Всем пациентам было проведено стоматологическое лечение пародонта, которое состояло из комплекса мероприятий: проведения профессиональной гигиены полости рта, обучения больных проведению ежедневной гигиены полости рта, с применением лечебных противовоспалительных ополаскивателей полости рта и гигиенических зубных паст.

Терапевтическое и стоматологическое обследование больных проводилось в соответствии с общепринятыми клиническими стандартами.

В гомеостатическом статусе больных основное внимание уделяли оценке окислительно-восстановительного метаболизма:

- об активности процессов свободно-радикального окисления в организме судили по накоплению промежуточных и конечных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) — диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА);
- окисление тиоловых соединений — белков и низкомолекулярных тиолов — оценивали методом прямого и обратного амперометрического титрования по методике, описанной В. В. Соколовским [27], с определением концентрации сульфгидрильных групп — SH- (с восстановленной серой) и дисульфидных соединений — SS- (с окисленной серой) — в белковых и низкомолекулярных тиоловых фракциях крови.

Исследование апоптоза проводилось на модели лимфоцитов методом проточной цитометрии (Annexin V — FITC).

Стоматологическое обследование полиморбидных больных с ВЗП с оценкой воспалительных индексов (папилло-маргинально-альвеолярного индекса (РМА), пародонтального индекса (PI) и индекса нуждаемости в лечении болезней пародонта (СРITN)) проводил стоматолог. При определении индекса РМА оценивают состояние десны

у каждого зуба. Индекс вычисляют по следующей формуле:

$$\text{индекс гингивита (РМА)} = \frac{(\text{сумма показателей в баллах} \cdot 100)}{(3 \cdot \text{число зубов у пациента})}.$$

Значения индекса РМА при ограниченной распространенности патологического процесса достигают 25 %; при выраженных распространенности и интенсивности патологического процесса показатели приближаются к 50 %, а при дальнейшем распространении патологического процесса и увеличении его тяжести — от 51 % и более.

При оценке состояния пародонта с определением PI использовалась шкала: 0 — нет изменений и воспаления; 1 — легкий гингивит (воспаление десны не охватывает весь зуб); 2 — гингивит без повреждения прикрепленного эпителия (клинический карман не определяется); 4 — исчезновение замыкающих кортикальных пластинок на вершинах альвеолярного отростка по рентгенограмме; 6 — гингивит с образованием клинического кармана, нарушения функции нет, зуб не подвижен; 8 — выраженная деструкция всех тканей пародонта, зуб подвижен, может быть смещен. Индекс PI = сумма оценок у каждого зуба/число зубов у обследуемого. Значениям от 0,1 до 1,0 соответствует начальная и легкая степень воспалительной генерализованной патологии пародонта; значениям от 1,5 до 4,0 — среднетяжелая степень тяжести пародонтита и значениям от 4,0 до 8,0 — тяжелая степень поражения пародонта. Для определения индекса СРITN специальным градуированным пародонтальным зондом, утолщенным на конце, оценивается состояние десневой борозды и пародонта в области 10 зубов (7/16 11 26/27 47/46 31 36/37). Указанная группа зубов создает полное представление о состоянии тканей пародонта обеих челюстей.

Оценка индекса СРITN производится следующими кодами: 0 — отсутствие признаков заболевания; 1 — кровоточивость после зондирования, десневой край слегка воспален; 2 — над- и поддесневой камень, десневая бороздка — до 3 мм; 3 — патологический зубодесневой карман 4–5 мм; 4 — патологический зубодесневой карман 6 мм и более.

Анализ результатов исследования проведен с помощью пакета прикладных программ «SAS» (*Statistical Analysis Systems*, SAS Institute). Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Методы описательной статистики заключались в оценке среднего арифметического (M), средней ошибки среднего значения (m) — для признаков, имеющих непрерывное распределение, а также частоты встречаемости признаков с дискретным значением. Для оценки межгрупповых различий средних значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли t-критерий Стьюдента и непараметрический U-критерий Вилкок-

сона – Манна – Уитни, а при сравнении частоты величин – χ^2 -критерий Пирсона. Критический уровень достоверности (p) нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первичное обследование больных с сочетанной патологией внутренних органов и пародонта, включенных в исследование, позволило установить некоторые общие закономерности развивающихся у них метаболических нарушений.

У обследованных больных, несмотря на разноеобразие коморбидных заболеваний внутренних органов, сочетанных с генерализованным пародонтитом, были выявлены общие тенденции к накоплению в крови промежуточных и конечных продуктов перекисного окисления липидов – диеновых конъюгатов и малонового диальдегида (рис. 1).

Уровень ДК в 1,5 раза превышал диапазон нормы и достоверно ($p < 0,01$) отличался от пока-

зателей у практически здоровых людей, содержание МДА также было достоверно выше нормы ($p < 0,01$). Указанным изменениям соответствовал дефицит основных антиоксидантных ферментов – церулоплазмина (ЦП) и супероксиддисмутазы (СОД) (табл. 1). Активность ЦП составила всего лишь $17,3 \pm 0,8$ мМоль/ч.л по сравнению с $23,7 \pm 1,2$ мМоль/ч.л у здоровых ($p < 0,01$), а СОД – $21,2 \pm 1,5$ мМоль/ч.л по сравнению с нормой – $32,0 \pm 2,5$ мМоль/ч.л ($p < 0,01$).

Изучение у этих больных активности свободно-радикального окисления тиоловых соединений показало, что белки подвергаются деструктивному воздействию свободных радикалов. У обследованных больных с сочетанной патологией внутренних органов и пародонта достоверно увеличивалась степень окисленных тиолов (SS-групп белков плазмы крови) и истощалось количество восстановленных тиолов (SH-групп белков плазмы крови). Тиол-дисульфидное отношение (ТДО) достоверно уменьшалось ($p < 0,01$) (табл. 2).

В ходе исследования у больных с хроническими общесоматическими заболеваниями и генерализованным пародонтитом были изучены особенности апоптоза. При оценке апоптоза с помощью Annexin V – FITC установлено достоверное увеличение процентного содержания клеток как на поздних, так и на ранних стадиях апоптоза со снижением процентного содержания живых клеток, не подвергшихся апоптозу ($p < 0,001$) (табл. 3).

Установленные одинаковые метаболические сдвиги у больных с различными заболеваниями внутренних органов и пародонта явились основанием для назначения этим больным препаратов с метаболической активностью. В качестве средств метаболической

терапии были исследованы следующие препараты: Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат), Циклоферон (меглюмина акридоната), Милдронат (мельдония дигидрата), Цитофлавин (препарат янтарной кислоты). В выборе средства метаболической коррекции учитывали характер сопутствующей внутренней патологии. Наличие полифокальной хронической очаговой инфекции с клиническими признаками вторичного иммунодефицитного состояния (частые, рецидивирующие респираторные заболевания, их затяжное течение, аллергические реакции) мотивировало назначение препаратов, объединяющих антиоксидантную активность с иммунокорректирующим действием, таких как Циклоферон и Мексидол. При ко-

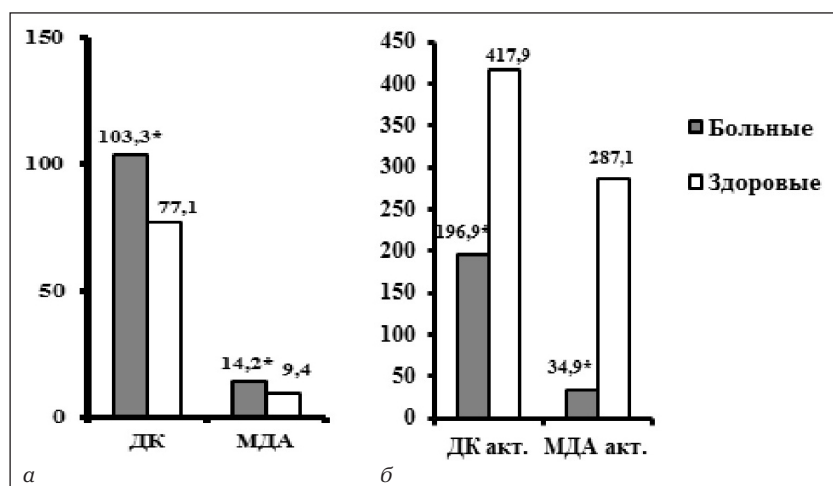


Рис. 1. Показатели ПОЛ у больных с заболеваниями внутренних органов, ассоциированными с генерализованным пародонтитом:

* – достоверность отличий от нормы, $p < 0,01$

Fig. 1. LP indices in patients with diseases of internal organs associated with generalized periodontitis: * – significance of variations from the norm, $p < 0,01$

Таблица 1

Показатели активности антиоксидантных ферментов липидов у больных с сочетанной патологией внутренних органов и пародонта

Table 1

Activity of the main antioxidant enzymes of lipids in patients with coexisting visceral and periodontal diseases

Группа обследованных	ЦП, мМоль/ч.л	СОД, мМоль/ч.л
Больные (n = 909)	$17,3 \pm 0,8^*$	$21,2 \pm 1,5^{**}$
Здоровые (n = 39)	$23,7 \pm 1,2$	$32,0 \pm 2,5$

* – достоверность отличий от нормы $p < 0,05$;

** – достоверность отличий от нормы $p < 0,01$.

Таблица 2

Показатели свободно-радикального окисления белковых и низкомолекулярных тиолов у больных с сочетанной патологией внутренних органов и пародонта

Table 2

Freeradicaloxidationof protein and low-molecular thiols in patients with coexisting visceral and periodontal diseases

Показатель	Белковая фракция тиолов		Низкомолекулярные тиолы	
	больные (n=909)	здоровые (n=39)	больные (n=909)	здоровые (n=39)
C _{SH} , ммоль/л	7,06±0,35*	8,90±0,40	1,08±0,07	1,05±0,10
C _{SS} , ммоль/л	4,50±0,40*	3,66±0,40	0,18±0,11	0,48±0,12
ТДО	1,56±0,19*	2,45±0,15	2,25±0,30	2,15±0,25
S общая, ммоль/л	11,56±1,5	12,56±1,10	1,56±0,30	1,53±0,25

* – достоверность отличий от нормы p<0,01.

Таблица 3

Показатели апоптоза лимфоцитов периферической крови (ЛПК) у больных с сочетанной патологией внутренних органов и пародонта

Table 3

Indicators of apoptosis of lymph cells in blood in patients with coexisting visceral and periodontal diseases

Группа	ЛПК, не подвергшиеся апоптозу, %	ЛПК на поздней (необратимой) стадии апоптоза, %	ЛПК на ранней (обратимой) стадии апоптоза, %
Больные	83,58±3,02	1,86±0,48	11,44±1,03
Здоровые	93,77±0,72	0,47±0,07	3,02±0,44

* – достоверность отличий от нормы p<0,001.

морбидной сердечно-сосудистой патологии целесообразным представлялось использование антиоксидантов с кардиопротективным действием, таких как Милдронат и Цитофлавин. Препараты вводились внутривенно 1 раз в день в течение 10 дней в стандартных дозах согласно инструкции. А также их растворы использовали местно в качестве ополаскивателей после утреннего и вечернего туалета полости рта. 100 пациентов с ВЗП на фоне хронических очагов инфекций различной локализации составили I группу. 100 больных с ВЗП с сердечно-сосудистой патологией составили II группу. Пациенты I группы были разделены на 2 подгруппы путем простой рандомизации. Одной подгруппе на фоне стандартной терапии назначали препарат метаболитической терапии Мексидол, другой подгруппе – Циклоферон. Пациенты II группы аналогично были разделены на 2 подгруппы путем простой рандомизации. Первой подгруппе назначали препараты Милдронат, второй – Цитофлавин на фоне стандартной терапии. 100 больных с сочетанной патологией внутренних органов и пародонта составили группу контроля, эти больные получали только стандартное лечение.

На фоне лечения разными препаратами с метаболитическими эффектами у всех больных из I и II групп отмечалась высокая клиническая эффективность, которая сопровождалась значительным повышением качества жизни пациентов. Свидетельством этого послужили результаты проведенного анкетирования больных и выявление значительного повышения качества жизни пациентов по шкале показателя субъективной оценки общего состояния здоровья опросника SF-36, с увеличением баллов до 78–80. Также после лечения метаболитической терапией у обследованных больных уменьшились проявления генерализованного пародонтита. Достоверно снижались пародонтальные индексы PI, CPITN (p<0,05). После курса лечения метаболитической терапией у 67 % обследованных больных

уменьшились проявления генерализованного пародонтита: у больных исчезала болезненная чувствительность оголенных шеек зубов, уменьшались признаки воспаления с укреплением зу-



Рис. 2. Динамика окисления белков на фоне лечения Мексидолом у больных с сочетанной патологией и хроническими очагами инфекций различной локализации и пародонтита

Fig. 2. Dynamics of protein oxidation in the course of the ethylmethylhydroxy pyridinesuccinate therapy of patients with chronic infection sites of different localization and periodontitis

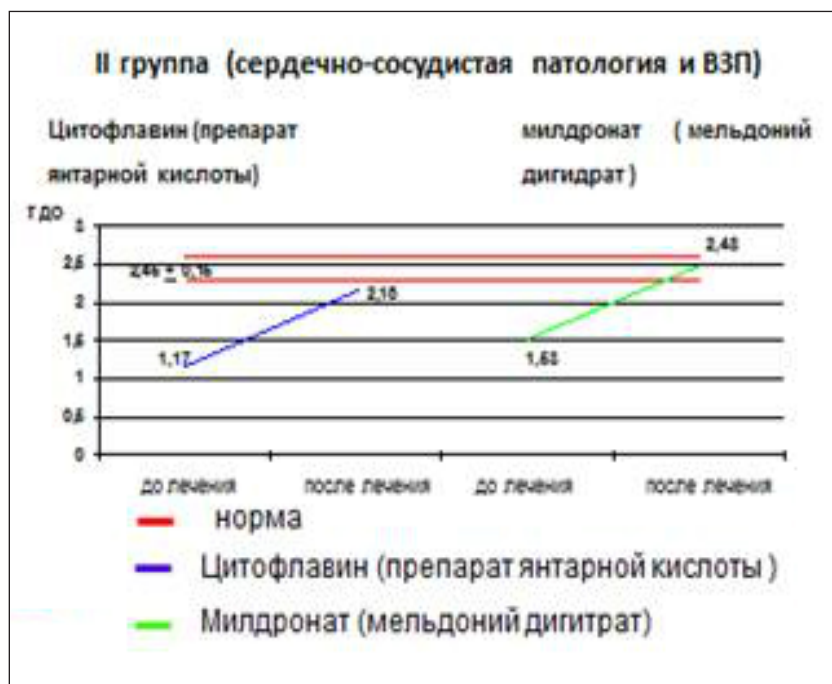


Рис. 3. Динамика окисления белков на фоне лечения Милдронатом, Цитофлавином у больных с сочетанной патологией сердечно-сосудистой системы и пародонта

Fig. 3. Dynamics of protein oxidation in the course of the meldonium dehydrate and succinic acid treatment of patients with cardiovascular diseases and periodontitis

бов и с уменьшением пародонтальных карманов с $5 \pm 0,15$ мм до $3 \pm 0,15$ мм, у всех больных исчезла кровоточивость десен, достоверно снизился вос-

при примененные препараты метаболической терапии сопоставимы по клинической эффективности у полиморбидных больных с ВЗП и повышают результативность местного стоматологического лечения.

На фоне лечения Мексидолом, Циклофероном, Цитофлавином количество клеток, вступающих в фазу апоптоза, было достоверно меньше ($p < 0,01$), чем в контрольной группе у пациентов больных с сочетанной патологией внутренних органов и пародонта без лечения (рис. 4; 5), при этом антиапоптотический эффект препаратов оказался также сопоставимым во всех опытных группах.

Установленные единые патогенетически значимые звенья нарушенного гомеостаза у больных с сочетанной патологией внутренних органов и пародонта целесообразно рассматривать как точки приложения действия альтернативного метаболического лечения как пораженного пародонта, так и патологии внутренних органов.

Перспективным лечением больных с сочетанной патологией

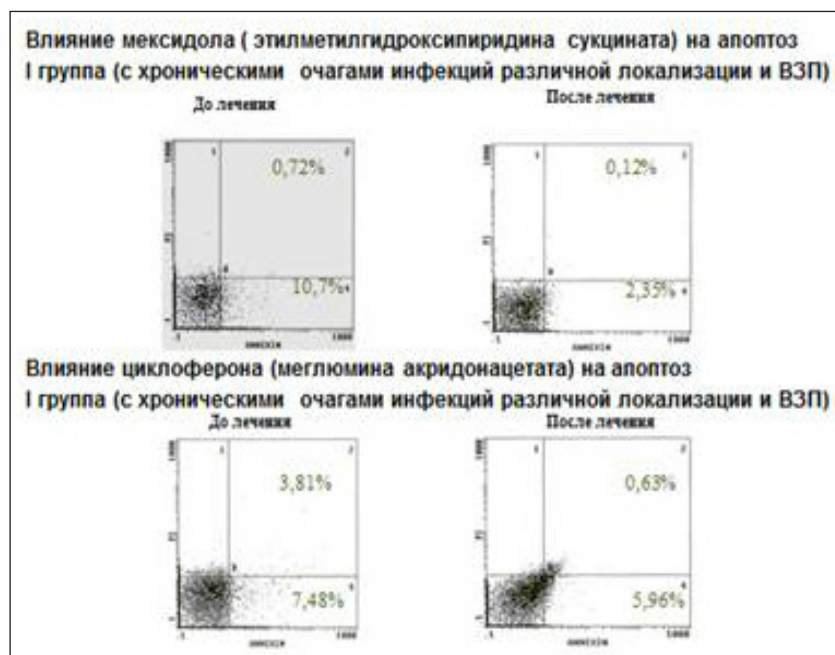


Рис. 4. Влияние Мексидола, Циклоферона на апоптоз у больных с сочетанной патологией с хроническими очагами инфекций различной локализации и заболеваниями пародонта

Fig. 4. Influence of meldonium dehydrate and succinic acid on apoptosis in patients with cardiovascular diseases and periodontitis

внутренних органов и пародонта является многоцелевая монотерапия — применение одного лекарственного препарата для одновременной коррекции нарушенных функций нескольких систем. Особое внимание в этих разработках заслуживают препараты, обладающие не одним метаболическим эффектом, а комплексом механизмов, объединяющих метаболическое, антиоксидантное и антиапоптотическое действия. Такие эффекты были установлены в представленном исследовании Мексидола, Циклоферона, Милдроната, Цитофлавина. Эти лекарственные средства можно считать средствами многоцелевой монотерапии. В выборе препарата целесообразно руководствоваться учетом преобладающей патологии в полиморбидном комплексе и показаниями к применению избранного средства мультимодальной терапии. Такой подход обеспечивает персонализированность и наибольшую адекватность назначаемого лечения.

ВЫВОДЫ

1. Пародонт является органом-мишенью в процессах тканевого ремоделирования в условиях гомеостатических изменений при хронической общесоматической патологии.

2. Больные с сочетанной патологией внутренних органов и пародонта характеризуются нарушением окислительно-восстановительного метаболизма, активацией апоптоза.

3. Медикаментозное подавление окислительного стресса сопровождается антиапоптотическим эффектом и приводит к улучшению состояния пародонта у полиморбидных больных с ВЗП.

4. У полиморбидных больных с ВЗП характер воспалительного процесса, ассоциированного с окислительным стрессом, определяет выбор препарата метаболического действия: преобладание инфекционного фактора, как при сочетании ВЗП с множественной хронической очаговой инфекцией, требует назначения препарата метаболического действия, объединяющего антиоксидантный, противовоспалительный и иммунокорректирующий эффекты, такого как Циклоферон, Мексидол. При сочетании ВЗП с асептическим воспалительным процессом, таким как сердечно-сосудистая патология, целесообразно назначение антиоксидантов с кардио-ангиопротективным действием, таких как Милдронат, Цитофлавин.

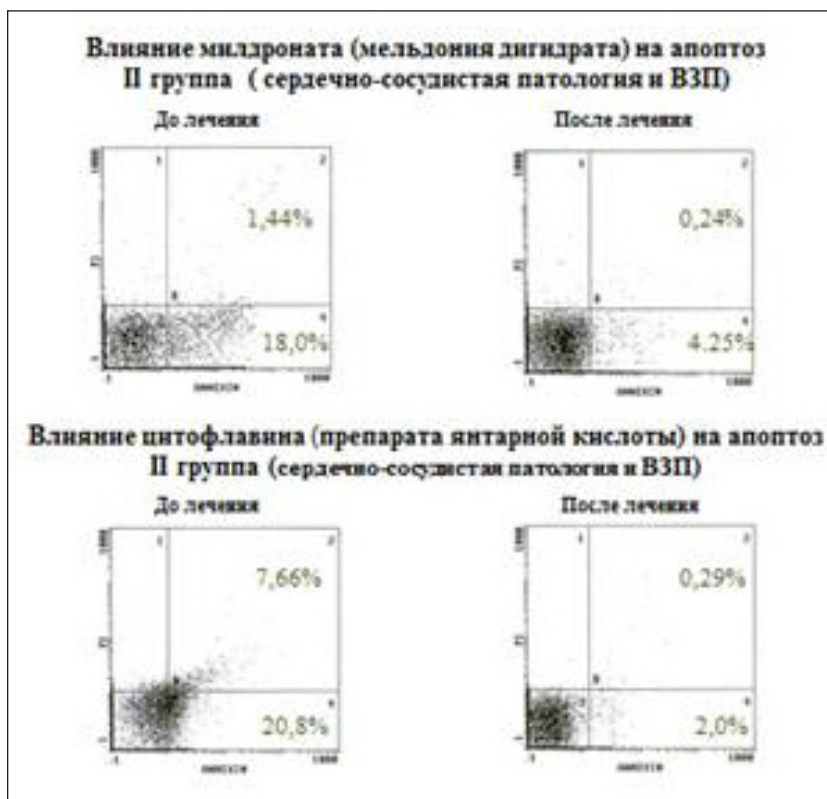


Рис. 5. Влияние Милдроната, Цитофлавина на апоптоз у больных с сочетанной патологией сердечно-сосудистой системы и пародонта
Fig. 5. Influence of meldonium dehydrate and succinic acid on apoptosis in patients with cardiovascular diseases and periodontitis

5. Междисциплинарные аспекты патогенеза ВЗП требуют совместного ведения больных с сочетанной патологией внутренних органов и пародонта врачами-стоматологами и интернистами.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflicts of interest

Authors declare no conflict of interest

ЛИТЕРАТУРА

1. Loesche W. J., Grossman N. S. Periodontal Disease as a Specific, albeit Chronic, Infection // *Diagnosis and Treatment* // Clin. Microbiol. Rev. — 2001. — № 14 (4). — P. 727–752.
2. Irfan U. M., Dawson D. V., Bissada N. F. Epidemiology of periodontal disease: a review and clinical perspectives // J. Int. Acad. Periodontol. — 2001. — № 3 (1). — P. 14–21.
3. Albandar J. M. Epidemiology and risk factors of periodontal diseases // Dent. Clin. North Am. — 2005. — № 49 (3). — P. 517–532.
4. Khan S., Saub R., Vaithilingam R. D. et al. Prevalence of chronic periodontitis in an obese population: a preliminary study // BMC Oral Health. — 2015. — № 15. — P. 114.
5. Seinost G., Wimmer G., Skerget M. et al. Periodontal treatment improves endothelial dysfunction in patients with severe periodontitis // Am. Heart J. — 2005. — № 149 (6). — P. 1050–1054.
6. Tonetti M. S., D'Aiuto F., Nibali L. et al. Treatment of periodontitis and endothelial function // N. Engl. J. Med. — 2007. — № 356 (9). — P. 911–920.

7. Ridker P. M., Silvertown J. D. Inflammation, C-reactive protein, and atherothrombosis // J. Periodontol. — 2008. — № 79 (Suppl 8). — P. 1544–1551.
8. D'Aiuto F., Sabbah W., Netuveli G. et al. Association of the metabolic syndrome with severe periodontitis in a large U. S. population-based survey // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2008. — № 93 (10). — P. 89–94.
9. Intorre F., Polito A., Andriollo-Sanchez M. et al. Effect of zinc supplementation on vitamin status of middle-aged and older European adults: the ZENITH study // Eur. J. Clin. Nutr. — 2008. — № 62 (10). — P. 1215–1223.
10. Teles R., Wang C. Y. Mechanisms involved in the association between periodontal diseases and cardiovascular disease // Oral. Dis. — 2011. — № 17 (5). — P. 450–461.
11. López N. J., Quintero A., Casanova P. A. et al. Effects of periodontal therapy on systemic markers of inflammation in patients with metabolic syndrome: a controlled clinical trial // J. Periodontol. — 2012. — № 83 (3). — P. 267–278.
12. Harshavardhana B., Rath S. K., Mukherjee M. Evaluation of serum ceruloplasmin in aggressive and chronic periodontitis patients // Indian Society Periodontology. — 2013. — № 17 (3). — P. 333–337.
13. Kurita-Ochiai T., Jia R., Cai Y. et al. Periodontal Disease-Induced Atherosclerosis and Oxidative Stress // Antioxidants (Basel). — 2015. — № 4 (3). — P. 577–590.
14. Zhang B., Khalaf H., Sirsjo A., Bengtsson T. Gingipains from the Periodontal Pathogen Porphyromonas gingivalis Play a Significant Role in Regulation of Angiopoietin 1 and Angiopoietin 2 in Human Aortic Smooth Muscle Cells // Infection and Immunity. — 2015. — Vol. 83 (11). — P. 4256–4265.
15. Shed membrane microparticles from circulating and vascular cells in regulating vascular function / M. C. Martinez, A. Tesse, F. Zobairi, R. Andriantsitohaina // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2005. — № 288 (3). — P. H1004–H1009.
16. Gutiérrez-Venegas G., Guadarrama-Solis A., Muñoz-Seca C. et al. Peroxide-induced apoptosis in human gingival fibroblasts // Int. J. Clin. Exp. Pathol. — 2015. — № 8 (12). — P. 15563–15572.
17. Mignotte B., Vayssiere J. L. Mitochondria and apoptosis // Eur. J. Biochem. — 1998. — № 252 (1). — P. 1–15.
18. Bhola P. D., Letai A. Mitochondria-Judges and Executioners of Cell Death Sentences // Mol. Cell. — 2016. — № 61 (5). — P. 695–704.
19. Federico Tinti, Mena Soorya. Mechanisms for redox actions of nicotine and glutathione in cell culture, relevant to periodontitis // Sci. Rep. — 2012. — № 2. — P. 566.
20. Matsuyama S., Llopis J., Deveraux Q. L. et al. Changes in intramitochondrial and cytosolic pH: early events that modulate caspase activation during apoptosis // Nat. Cell. Biol. — 2000. — № 2 (6). — P. 318–325.
21. Rieger A. M., Nelson K. L., Konowalchuk J. D. et al. Modified annexin V/propidium iodide apoptosis assay for accurate assessment of cell death // J. Vis. Exp. — 2011. — № 50. — P. 2597.
22. Masataka S., Toshimitsu S., Kenneth W. et al. Vascular Endothelial Cells and Smooth Muscle Cells Differ in Expression of Fas and FasL and in Sensitivity to FasL — Induced Cell Death // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2000. — № 20. — P. 309–316.
23. Smolewski P., Grabarek J., Halicka H. D. et al. Assay of caspase activation in situ combined with probing plasma membrane integrity to detect three distinct stages of apoptosis // J. Immunol. Methods. — 2002. — № 265 (1–2). — P. 111–121.
24. Ramirez J. H., Arce R. M., Contreras A. Periodontal treatment effects on endothelial function and cardiovascular disease biomarkers in subjects with chronic periodontitis: protocol for a randomized clinical trial // Trials. — 2011. — № 12. — P. 46.
25. Saffi M. A., Furtado M. V., Montenegro M. M. et al. The effect of periodontal therapy on C-reactive protein, endothelial function, lipids and proinflammatory biomarkers in patients with stable coronary artery disease: study protocol for a randomized controlled trial // Trials. — 2013. — № 14. — P. 283.
26. Нарушения регионарной гемодинамики, микроциркуляторного русла у больных сердечной недостаточностью с воспалительными заболеваниями пародонта / Ю. А. Сычева, Д. А. Попов, И. А. Горбачева, Л. Ю. Орехова // Пародонтология. — 2016. — Т. XXI. — № 3 (80). — С. 27–31.
27. Соколовский В. В. Тиолдисульфидная система в реакции организма на факторы окружающей среды. — СПб., 2008.

REFERENCES

1. Loesche W.J., Grossman N.S. Periodontal Disease as a Specific, albeit Chronic, Infection: Diagnosis and Treatment. Clin Microbiol Rev. 2001; vol. 14(4):727-52.
2. Irfan U.M., Dawson D.V., Bissada N.F. Epidemiology of periodontal disease: a review and clinical perspectives. J Int Acad Periodontol. 2001; vol. 3(1):14-21.
3. Albandar J.M. Epidemiology and risk factors of periodontal diseases. Dent Clin North Am. 2005; vol. 49(3):517-32.
4. Khan S., Saub R., Vaithilingam R.D., Safii S.H., Vethakkan S.R., Baharuddin N.A. Prevalence of chronic periodontitis in an obese population: a preliminary study. BMC Oral Health. 2015; vol. 15:114.
5. Seinost G., Wimmer G., Skerget M., Thaller E., Brodmann M., Gasser R., Bratschko R.O., Pilger E. Periodontal treatment improves endothelial dysfunction in patients with severe periodontitis. Am Heart J. 2005; vol. 149(6):1050-4.
6. Tonetti M.S., D'Aiuto F., Nibali L., Donald A., Storry C., Parkar M., Suvan J., Hingorani A.D., Vallance P., Deanfield J. Treatment of periodontitis and endothelial function. N Engl J Med. 2007; vol. 356(9):911-20.
7. Ridker P.M., Silvertown J.D. Inflammation, C-reactive protein, and atherothrombosis. J Periodontol. 2008; vol. 79 (8 Suppl):1544-51.
8. D'Aiuto F, Sabbah W, Netuveli G, Donos N, Hingorani A.D, Deanfield J, Tsakos G. Association of the metabolic syndrome with severe periodontitis in a large U.S. population-based survey. J. Clin Endocrinol Metab. 2008; vol. 93(10): 89-94.
9. Intorre F., Polito A, Andriollo-Sanchez M, Azzini E, Raguzzini A, Toti E, Zaccaria M, Catasta G, Meunier N, Ducros V, O'Connor JM, Coudray C, Roussel AM, Maiani G. Effect of zinc supplementation on vitamin status of middle-aged and older European adults: the ZENITH study. Eur J Clin Nutr. 2008; vol. 62(10):1215-23.
10. Teles R., Wang C.Y. Mechanisms involved in the association between periodontal diseases and cardiovascular disease. Oral Dis. 2011; vol. 17(5):450-61.
11. López N.J., Quintero A., Casanova P.A., Ibieta C.I., Baelum V., López R. Effects of periodontal therapy on systemic markers of inflammation in patients with metabolic syndrome: a controlled clinical trial. J Periodontol. 2012; vol. 83(3):267-78.
12. Harshavardhana B., Rath S. K., Mukherjee M. Evaluation of serum ceruloplasmin in aggressive and chronic periodontitis patients // Indian Society Periodontology 2013; vol. 17(3): 333–337.
13. Kurita-Ochiai T., Jia R., Cai Y., Yamaguchi Y., Yamamoto M.. Periodontal Disease-Induced Atherosclerosis and Oxidative Stress. Antioxidants (Basel). 2015; vol. 4(3):577-90.
14. Zhang B., Khalaf H. Sirsjo A., Bengtsson T. Gingipains from the Periodontal Pathogen Porphyromonas gingivalis Play a Significant Role in Regulation of Angiopoietin 1 and Angiopoietin 2 in Human Aortic Smooth Muscle Cells // Infection and Immunity. 2015; vol. 83(11).- 4256-65.
15. Martínez MC, Tesse A, Zobairi F, Andriantsitohaina R. Shed membrane microparticles from circulating and vascular cells in regulating vascular function. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2005; vol. 288(3):H1004-9.

16. Gutiérrez-Venegas G., Guadarrama-Solís A., Muñoz-Seca C., Arreguín-Cano J.A. Hydrogen peroxide-induced apoptosis in human gingival fibroblasts. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015; vol. 8(12):15563-72.
17. Mignotte B., Vayssiere J.L. Mitochondria and apoptosis. *Eur J Biochem.* 1998; vol. 252(1):1-15.
18. Bholá P.D., Letai A. Mitochondria-Judges and Executioners of Cell Death Sentences *Mol Cell.* 2016; vol. 61(5):695-704.
19. Federico Tinti, Mena Soorya, Mechanisms for redox actions of nicotine and glutathione in cell culture, relevant to periodontitis. *Sci Rep* 2012. vol. 2: 566.
20. Matsuyama S., Llopis J, Deveraux Q.L, Tsien R.Y, Reed J.C. Changes in intramitochondrial and cytosolic pH: early events that modulate caspase activation during apoptosis. *Nat Cell Biol.* 2000; vol. 2(6):318-25.
21. Rieger A.M., Nelson K.L., Konowalchuk J.D., Barreda D.R. Modified annexin V/propidium iodide apoptosis assay for accurate assessment of cell death. *J Vis Exp.* 2011; vol. 50: 2597.
22. Masataka S., Toshimitsu S., Kenneth W., Toshimitsu S., Kenneth W.. Vascular Endothelial Cells and Smooth Muscle Cells Differ in Expression of Fas and FasL and in Sensitivity to FasL — Induced Cell Death. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; Vol. 20: 309-16.
23. Smolewski P., Grabarek J., Halicka H.D., Darzynkiewicz Z. Assay of caspase activation in situ combined with probing plasma membrane integrity to detect three distinct stages of apoptosis. *J Immunol Methods.* 2002; vol. 265(1-2):111-21.
24. Ramírez J.H., Arce R.M., Contreras A. Periodontal treatment effects on endothelial function and cardiovascular disease biomarkers in subjects with chronic periodontitis: protocol for a randomized clinical trial. *Trials* . 2011; vol. 12:46.
25. Saffi M.A., Furtado M.V., Montenegro M.M., Ribeiro I.W., Kampits C., Rabelo-Silva E.R., Polanczyk C.A., Rösing C.K., Haas A.N. The effect of periodontal therapy on C-reactive protein, endothelial function, lipids and proinflammatory biomarkers in patients with stable coronary artery disease: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* . 2013; vol. 14:283.
26. Sycheva Yu. A., Popov D. A., Gorbachev I. A., Orekhov L.YU. Disturbances of a regional hemodynamics, a microcirculatory bed at patients with a heart failure with inflammatory diseases of a parodont. *Parodontologiya*. - 2016. - T.XXI, 3 (80) - 27-31 pages.
27. Sokolovsky, V.V. Thiol disulfide system in the body reaction to environmental factors. St. Petersburg., 2008.

Дата поступления статьи 12.10.2017

Дата публикации статьи 21.12.2017