

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛИНИМЕНТА ЦИКЛОФЕРОНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГИНГИВИТА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Л. А. Соболева, А. А. Шульдяков, Н. В. Булкина<sup>1</sup>

С целью изучения клинико-патогенетической эффективности линимента циклоферона в комплексной терапии хронического гингивита у больных с хроническими инфекционными заболеваниями (ВИЧ-инфекция, бруцеллез, гепатит С) проведено обследование и лечение 42 больных. Доказано, что применение линимента циклоферона в комплексном лечении хронического гингивита у больных с хроническими инфекциями позволяет уменьшить инфекционную нагрузку в пародонтальных карманах и выраженность местного воспаления, нормализовать параметры иммунитета, снизить эндотоксикоз, что обеспечивает ускорение процессов выздоровления, снижение частоты рецидивов заболеваний.

**Ключевые слова:** гингивит; ВИЧ-инфекция; бруцеллез; гепатит; циклоферон

### ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания пародонта (ВЗП), в том числе хронический генерализованный катаральный гингивит (ХГКГ), занимают наибольший удельный вес в структуре всех поражений пародонта, а в основе их развития лежит комплекс происходящих в полости рта патологических сдвигов, связанных с иммунологическими, микробиологическими и воспалительными нарушениями на фоне имеющейся генетической предрасположенности [1, 3, 9, 12]. Особенно актуален вопрос о ВЗП у лиц с коморбидной патологией, в том числе с хроническими инфекционными заболеваниями (ХИЗ) [4 – 12]. К настоящему времени установлено, что особенностями течения ВЗП у лиц с ХИЗ являются более тяжелые, частые и длительные обострения в сопоставлении с больными без инфекций, а в основе таких изменений лежат нарушения местного иммунитета, воспаление, избыточная микробная нагрузка пародонта, а также эндотоксикоз, обусловленный, в первую очередь, инфекционной составляющей [5 – 12]. Также показано, что существенных различий в течении ВЗП у больных с различными хроническими инфекциями (бруцеллез, гепатит, ВИЧ-инфекция в латентной стадии) нет [5 – 7].

Патогенетические механизмы развития ВЗП [1, 3] определяют интерес к использованию иммунотропных препаратов для локального воздействия на слизистые ротовой полости с целью коррекции имеющихся сдвигов. Результаты включения иммунокорректирующего средства для местного использования – линимента циклоферона – в комплекс лечебных мероприятий у больных с различными заболеваниями, связанными с вирусно-бактериальными агентами, иммунодефицит-

ными состояниями [4, 6, 8, 10], свидетельствуют о его больших перспективах и актуализируют дальнейшие исследования по расширению спектра показаний для препарата.

Целью исследования являлось изучение клинико-лабораторной эффективности линимента циклоферона в комплексном лечении больных с хроническим генерализованным катаральным гингивитом на фоне хронических инфекционных заболеваний.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для оценки эффективности линимента циклоферона в комплексном лечении больных с ХГКГ на базе стоматологической поликлиники клинической больницы № 3 г. Саратова были сформированы 2 группы пациентов (по 21 человеку): в 1-й группе к проводимому комплексному общепринятому лечению ХГКГ [12] был добавлен линимент циклоферона (ООО «НТФФ ПОЛИСАН», Россия), во 2-й – терапия осуществлялась стандартными методами. Курс препарата составил 7 дней по 2 аппликации 1,5 – 2 см/0,2 г в день на область десны.

Дизайн исследования: открытое рандомизированное, группы формировались методом случайной выборки. Объединение пациентов с ХГКГ с различными фоновыми инфекциями в одну группу для оценки эффективности нового метода лечения основывалось на нашем заключении об общности механизмов формирования ВЗП у лиц с ХИЗ (включая дисбиотические сдвиги в пародонте) и сходных клинических особенностях течения ВЗП у лиц с вирусно-бактериальными инфекциями [4 – 8, 12]. Работа выполнена в рамках исследований по проблеме ВЗП, проводимых в Саратовском государственном медицинском университете, с разрешения локального этического комитета.

Критерии включения в исследование: больные ХГКГ мужчины и женщины в возрасте 20 – 40 лет с фоновыми инфекциями (хронический бруцеллез, неактивная форма, 14 человек; хронический гепатит С

<sup>1</sup> Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского, Россия, 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112, тел.: (8452) 27-33-70, 51-15-32 факс: (8452) 51-15-34, 51-16-17.  
e-mail: meduniv@sgmu.ru <http://www.sgmur.ru>

минимальной степени активности до начала курса противовирусной терапии, 14 человек; ВИЧ-инфекция в латентной стадии, 14 человек).

Критерии исключения: больные с другими формами ВЗП, острыми инфекционными заболеваниями, хроническими заболеваниями внутренних органов в стадии обострения, онкологическими заболеваниями, психическими и поведенческими расстройствами в анамнезе, беременность, период лактации.

Диагноз «хронический генерализованный катаральный гингивит» устанавливался в соответствии с классификацией, принятой XVI Пленумом всесоюзного общества стоматологов (1983) с дополнениями Президиума секции пародонтологии Академии стоматологии (2001) с учетом стоматологических индексов: индекс гигиены полости рта (ИГ, Greene J., Vermillion J., 1969), индекс кровоточивости (ИК, Muhleman H., Son S., 1971), папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (ПМА, С. Parma, 1960), пародонтальный индекс (ПИ, А. Russel, 1967).

Диагноз и форма инфекционного заболевания устанавливались врачом-инфекционистом по результатам эпидемиологического и клинико-лабораторного обследования пациентов с учетом действующих современных классификаций [15].

Помимо общепринятых методов исследования проводилось выделение и исследование микробной флоры ротоглотки методом ПЦР (набор реактивов производства ГЕНЛАБ, Россия, позволяющий идентифицировать *A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythensis*, *T. denticola*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *C. albicans*, а также HSV и CMV).

Активность IL-1 $\beta$ , лактоферрина и sIgA в жидкости пародонтальных карманов (ЖПК) исследовали иммуноферментным методом (тест системы ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Оценивали лизоцимную активность слюны [13] и уровень молекул средней массы (МСМ) в крови [2].

Статистический анализ осуществлялся с помощью программы «Statistika 6.0» и включал определение следующих значений: стандартная ошибка среднего, доверительный интервал, при проверке достоверности разницы показателей использовались стандартные параметрические (критерий Стьюдента) методы при нор-

мальном распределении выборки на гистограмме частот и непараметрические методы (критерий Манна-Уитни) при асимметрии.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных данных показал, что у больных ХГКГ на фоне ХИЗ при первичном осмотре клиническая картина заболевания характеризовалась типичными признаками [1, 3], позволяющими установить диагноз, а показатели (ИГ, ПМА, ПИ, ИК) отражали степень патологических изменений. Критериями оценки эффективности любого нового метода лечения являются регресс клинических признаков и удовлетворенность больного. Стоматологические индексы – это интегральные параметры, позволяющие оценивать различные стороны поражения пародонта при ВЗП. У наблюдаемых больных ХГКГ в 1-й и 2-й группах существенных различий по показателям до начала лечения не было. В процессе лечения (15 – 16 и 30 – 31 дни наблюдения) все показатели у больных в 1-й группе, получавших линимент циклоферона нормализовались существенно динамичнее ( $p < 0,05$ ), чем в контрольной группе (табл. 1).

Отличительной чертой течения ХГКГ является склонность к обострениям. Анализ данных катамнеза больных показал, что за 12 месяцев наблюдения рецидивы гингивита у пациентов с ХИЗ в 1-й группе (линимент циклоферона) были выявлены в 43 % случаев со средней частотой ( $1,45 \pm 0,15$ ) раза, в контрольной группе – в 76 % с частотой ( $1,93 \pm 0,16$ ) раза ( $p < 0,05$ ). Длительность обострений ХГКГ у больных с ХИЗ на фоне лечения линиментом циклоферона составила ( $11,8 \pm 0,8$ ) дней, в то время как у пациентов, получавших стандартные методы терапии, – ( $14,2 \pm 0,9$ ) дней ( $p < 0,05$ ).

Большое значение имеет оценка больными результатов терапии. Через 1 мес в 1-й группе полная удовлетворенность лечением была у 95,2 % опрошенных, в то время как в контрольной группе – только у 71,4 % ( $p < 0,05$ ). У всех пациентов, получавших линимент циклоферона, не было отмечено нежелательных явлений на проводимую терапию.

Таблица 1. Влияние включения линимента циклоферона (7-дневный курс) в стандартную терапию больных ХГКГ на фоне ХИЗ на значения стоматологических индексов ( $M \pm m$ )

Стоматологический индекс	Группа					
	1-я (линимент циклоферона) $n = 21$			2-я (контроль) $n = 21$		
	до лечения	15 – 16 сут	30 – 31 сут	до лечения	15 – 16 сут	30 – 31 сут
ИГ	$2,63 \pm 0,15$	$1,38 \pm 0,09^*$	$0,45 \pm 0,04^*$	$2,64 \pm 0,14$	$1,69 \pm 0,08$	$1,12 \pm 0,05$
ИК	$1,49 \pm 0,13$	$0,94 \pm 0,05^*$	$0,12 \pm 0,02^*$	$1,5 \pm 0,17$	$1,19 \pm 0,06$	$0,43 \pm 0,03$
ПМА	$24,5 \pm 1,1$	$12,7 \pm 0,61^*$	$1,12 \pm 0,08^*$	$24,6 \pm 1,2$	$15,8 \pm 0,77$	$1,54 \pm 0,07$
ПИ	$0,7 \pm 0,07$	$0,38 \pm 0,04^*$	$0,04 \pm 0,01^*$	$0,71 \pm 0,03$	$0,52 \pm 0,03$	$0,14 \pm 0,01$

\* – Различия достоверны ( $p < 0,05$ ) при сравнении 1-й и 2-й групп

Таким образом, включение линимента циклоферона в схемы лечения ХГКГ на фоне ХИЗ позволяет существенно улучшить динамику выздоровления больных, уменьшить количество и длительность рецидивов заболевания, положительно оценивается больными и характеризуется отсутствием клинически значимых нежелательных явлений на препарат.

При анализе лабораторных маркеров эндотоксикоза, воспаления и локального иммунитета перед началом терапии достоверных различий между группами больных с ХГКГ на фоне ХИЗ не было выявлено. Эффективность терапии к концу 4-й недели лечения по параметрам неспецифической резистентности (sIgA, лизоцим, лактоферрин) и воспаления (IL-1 $\beta$ ) была достоверно ( $p < 0,05$ ) выше у пациентов, получивших линимент циклоферона. Кроме того, у этих больных маркеры локального иммунитета и воспаления достигали параметров, существенно не отличающихся от результатов здоровых людей, в то время как стандартные методы лечения в полной мере не позволяли корректировать имеющиеся сдвиги (табл. 2).

Так как, независимо от варианта лечения, существенных различий уровня МСМ не было выявлено (в группе пациентов, получивших линимент циклоферона – до  $(0,34 \pm 0,01)$  опт. ед., в контрольной группе – до  $(0,35 \pm 0,02)$ , ( $p < 0,05$ )), это позволило сделать вывод о незначительном влиянии препарата на интегральные параметры эндотоксикоза при ВЗП, что объясняется особенностями патогенеза данных коморбидных состояний [4, 6, 7, 13].

Таким образом, использование линимента циклоферона на фоне стандартной терапии больных ХГКГ с ХИЗ вызывает восстановление параметров неспецифической резистентности и снижение уровня воспалительных процессов в пародонте.

Периодонтопатогенная флора играет важную роль в патогенезе ВЗП, наибольшее значение имеют такие микроорганизмы как *A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythensis*, *T. denticola*, *P. gingivalis* и *P. intermedia*. Кроме того, установлено, что у больных с ВЗП на фоне ХИЗ отмечается тесная корреляция между сум-

марным инфекционным бременем пародонта и выраженностью местного воспалительного процесса [4 – 12].

В ходе исследования было установлено, что в пародонте у больных с ХГКГ чаще, чем у здоровых лиц определялись также нерезидентные микроорганизмы как *C. albicans* и HSV. Анализ микрофлоры пародонтальных карманов показал, что до начала терапии значимых различий как по отдельным видам микроорганизмов, так и по их удельному весу в многокомпонентных пулах выявлено не было. На 15 – 16 день терапии в обеих группах пациентов отмечено уменьшение выделения и периодонтопатогенов (*A. actinomycetemcomitans*, *B. forsythensis*, *T. denticola*, *P. gingivalis* и *P. intermedia*) и HSV с *C. albicans*, однако при использовании линимента циклоферона в комплексном лечении данная динамика была более отчетливой (табл. 3).

Если по частоте детекции нуклеиновых кислот микроорганизмов на 7 сут наблюдения достоверных различий между группами не установлено, то очень важным представляется значимое редуцирование многокомпонентных пулов микроорганизмов в пародонте под влиянием линимента циклоферона, поскольку именно ассоциации условно-патогенных микробов ответственны за развитие воспаления в данном эпителие [1, 3, 12]. Так, на 15 – 16 день число пулов микроорганизмов в ЖКК, содержащих более 3 инфектов, в 1-й группе составило 13,3 % (ДИ 5,9 – 9,7), то время как во 2-й группе – 40 % (ДИ 29,3 – 50,7) с достоверными ( $p < 0,05$ ) различиями между группами.

Следовательно, включение в комплексную терапию больных с ХГКГ на фоне различных ХИЗ (хронического бруцеллеза, хронического гепатита С, ВИЧ-инфекции) курса топической иммуномодуляции с использованием линимента циклоферона способствует более динамичному снижению микробной нагрузки пародонта как периодонтопатогенами, так и транзитной флорой (HSV, *C. albicans*). Полученные эффекты свидетельствуют о патогенетической направленности лечебного воздействия линимента циклоферона у больных ХГКГ на фоне ХИЗ.

Таблица 2. Влияние включения линимента циклоферона (7-дневный курс) в стандартную терапию больных ХГКГ на фоне ХИЗ на лабораторные показатели ( $M \pm m$ )

Изучаемый показатель	Группа				
	Здоровые лица ( $n = 20$ )	1-я (линимент циклоферона) $n = 21$		2-я (контроль) $n = 21$	
			до лечения	15 – 16 сут	до лечения
sIgA, мг/мл	$32,3 \pm 1,5$	$24,5 \pm 0,8^*$	$31,2 \pm 0,9^{**}$	$24,3 \pm 1,1^*$	$27,1 \pm 0,9^*$
Лизоцим, %	$36,5 \pm 1,2$	$26,4 \pm 1,1^*$	$34,2 \pm 0,9^{**}$	$26,7 \pm 0,9^*$	$28,9 \pm 1,1^*$
Лактоферрин, нг/мл	$2279 \pm 61$	$1437 \pm 49^*$	$2114 \pm 35^{**}$	$1429 \pm 55^*$	$1895 \pm 43^*$
IL-1 $\beta$ , пкг/мл	$1,13 \pm 0,06$	$2,22 \pm 0,11^*$	$1,26 \pm 0,07^{**}$	$2,2 \pm 0,09^*$	$1,57 \pm 0,08^*$
МСМ, опт. ед.	$0,26 \pm 0,01$	$0,35 \pm 0,02^*$	$0,34 \pm 0,01^*$	$0,36 \pm 0,02^*$	$0,35 \pm 0,02^*$

Примечания: sIgA – секреторный иммуноглобулин А, IL-1 $\beta$  – интерлейкин 1, МСМ – молекулы средней массы;

\* – различия достоверны ( $p < 0,05$ ) при сравнении с группой здоровых;

\*\* – различия достоверны ( $p < 0,05$ ) при сравнении 1-й и 2-й групп.

Таблица 3. Микробиоценоз слизистой ротоглотки у больных ХГКГ на фоне ХИЗ в динамике болезни в зависимости от метода терапии (% , ДИ)

Микробиота	Группа				
	Здоровые лица (n = 20)	1-я (линимент циклоферона) n = 21		2-я (контроль) n = 21	
		до лечения	15 – 16 сут	до лечения	15 – 16 сут
HSV	20 (11,1 – 28,9)	42,3 (31,5 – 53,1)*	19,1 (10,5 – 27,7)*	38,1 (27,5 – 48,7)*	28,6 (18,7 – 38,5)*
<i>C. albicans</i>	10 (3,3 – 16,7)	33,3 (23 – 43,6)*	0	33,3 (23 – 43,6)	9,5 (3,1 – 15,9)
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	5 (0,1 – 9,9)	52,4 (41,5 – 63,3)*	9,5 (3,1 – 15,9)*	47,6 (36,7 – 58,5)*	19,1 (10,5 – 27,7)*
<i>P. gingivalis</i>	5 (0,1 – 9,9)	47,6 (36,7 – 58,5)*	9,5 (3,1 – 15,9)*	47,6 (36,7 – 58,5)*	28,6 (18,7 – 38,5)*
<i>B. forsythus</i>	10 (3,3 – 16,7)	47,6 (36,7 – 58,5)*	4,8 (0,1 – 9,5)*	52,4 (41,5 – 63,3)*	14,3 (6,7 – 21,9)*
<i>P. intermedia</i>	5 (0,1 – 9,9)	57,1 (46,3 – 67,9)*	9,5 (3,1 – 15,9)*	52,4 (41,5 – 63,3)*	19,1 (10,5 – 27,7)*
<i>T. denticola</i>	10,7 (3,3 – 16,7)	47,6 (36,7 – 58,5)*	0	42,9 (32,1 – 53,7)*	9,5 (3,1 – 15,9)*

\* – Различия достоверны ( $p < 0,05$ ) при сравнении 1-й и 2-й групп. ДИ – доверительный интервал.

## ВЫВОДЫ

1. Включение линимента циклоферона (7-дневный курс) в комплексное лечение больных ХГКГ на фоне хронического бруцеллеза, хронического гепатита С и ВИЧ-инфекции позволяет значительно повысить эффективность лечебного процесса – ускорить купирование воспалительного процесса в пародонте и добиться более стойкой, длительной ремиссии.

2. В результате лечения линиментом циклоферона больных ХГКГ на фоне ХИЗ в пародонте снижается активность медиаторов воспаления и микробное бремя периодонтопатогенов, а также восстанавливается потенциал факторов неспецифической резистентности.

## ЛИТЕРАТУРА

- Н. Ф. Данилевский, А. В. Борисенко. *Заболевания пародонта*, Здоровье, Киев (2000).
- Н. И. Габриэлян, Э. Р. Левицкий, А. А. Дмитриев и др., *Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях. Методические рекомендации*, Москва (1985).
- Н. В. Курыкина, Т. Ф. Кутепова, *Заболевания пародонта*, Нижний Новгород (2000).
- Л. А. Соболева, Р. Р. Сякин, Е. Н. Блинникова и др., *Рос. стоматол. журн.*, № 2, 25 – 28 (2009).
- Л. А. Соболева, Р. Р. Сякин, Н. В. Булкина и др., *Саратовский научно-мед. журн.*, № 2, 403 – 405 (2010).
- Л. А. Соболева, Р. Р. Сякин, Е. Н. Блинникова и др., *Стоматология*, № 3, 20 – 22 (2010).
- Л. А. Соболева, А. О. Осеева, А. А. Шульдяков, Н. В. Булкина, *Стоматология*, **89**(2), 26 – 28 (2010).
- Л. А. Соболева, А. А. Шульдяков, О. Г. Хламова, М. Г. Романцов, *Эксперим и клин. фармакол.* **74**(8), 41 – 44 (2011).
- Л. А. Соболева, О. Г. Хламова, А. А. Шульдяков, О. Б. Лиско, *Фундам. исследования*, № 2, 358 – 362 (2012).
- Л. А. Соболева, О. Г. Хламова, А. А. Шульдяков, К. Х. Рамазанов, *Фундам. исследования*, № 5, 351 – 354 (2012).
- Л. А. Соболева, Н. В. Булкина, А. А. Шульдяков, А. Н. Поспелов, *Саратовский научно-мед. журн.*, **9**(3), 467 – 469 (2013).
- Л. А. Соболева, Н. В. Булкина, А. А. Шульдяков, Е. М. Зайцева, *Фундам. исследования*, № 15, Ч. 4, 825 – 828 (2015).
- П. Г. Сторожук, В. В. Еричев, И. В. Сафарова, *Клин.лаб. диагностика*, № 6, 13 – 15 (2000).
- А. А. Шульдяков, Е. П. Ляпина, А. А. Решетников и др., *Инфекц. болезни*, № 3, 49 – 52 (2011).
- Н. Д. Ющук, Ю. Я. Венгеров, *Инфекционные болезни: национальное руководство*, ГЭОТАР-Медиа, Москва (2009).

Поступила 07.07.13

## EFFICACY OF CYCLOFERON LINIMENT IN THE COMBINED TREATMENT OF CHRONIC GINGIVITIS IN PATIENTS WITH CHRONIC INFECTIOUS DISEASES

L. A. Soboleva\*, A. A. Shul'dyakov, and N. V. Bulkina

V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, ul. Bol'shaya Kazach'ya 112, Saratov, 410012 Russia;

\* e-mail: meduniv@sgmu.ru

In order to study the clinical-pathogenetic efficacy of using cycloferon liniment in the combined therapy of patients with gingivitis on the background of chronic infectious diseases (HIV infection, hepatitis C, brucellosis), medical examination and treatment of 42 patients with this diagnosis has been carried out. It is established, that the use of cycloferon liniment in the combined therapy decreases the infection load in periodontal recess and manifestation of local inflammation, normalizes the immunity indices, and reduces the level of endogenous intoxication. All these factors provide acceleration of the recuperation processes and decrease the frequency of recidivating.

**Keywords:** gingivitis; HIV infection; brucellosis; hepatitis C; cycloferon.