

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

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

Д.Ю. Крючков, И. Г. Романенко

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

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

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

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

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

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

### Материал и методы

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Результаты и их обсуждение

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

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

Табл. 1

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Выводы

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

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

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

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

## Литература

1. Бандрівський Ю.А. Взаємозв'язок захворювань пародонту із соматичною патологією / Бандрівський Ю.А., Бандрівська Н.Н., Авдєєв О.В. // Галицький лікарський вісник. - 2008. - №4. - С.95.
2. Белоклицкая Г.Ф. Клинико-биохимические варианты течения генерализованного пародонтита и методы их фармакотерапии / Белоклицкая Г.Ф. // Материалы 5-го Российского научного форума «Стоматология 2003». - М.: «Авиаиздат» №. - 2003. - С. 120-124.
3. Болезни пародонта / Григорьян А.С., Грудянов А.П., Рабужина Н.А., Фролова О.А. - М.: МИА, 2004. - 289 с.
4. Гударьян А.А. Цитокиновый статус у больных генерализованным пародонтитом при сахарном диабете 2 типа / А.А. Гударьян // Український стоматологічний альманах. - 2007. - № 3. - С. 24-29.
5. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, преддіабету і серцево-судинних захворювань. Методичні рекомендації Робочої групи з проблем метаболічного синдрому, цукрового діабету, преддіабету та серцево-судинних захворювань Української асоціації кардіологів і Української асоціації ендокринологів. - К., 2009. - 40 с.
6. Дмитриева А.А. Пародонтит / А.А. Дмитриева. - М: МЕДпрессинформ, 2007. - 504 с.
7. Захворювання пародонту / Данилевський М.Ф., Борисенко А.В., Політурка А.М., Антоненко М.Ю. - К.: Медицина, 2008. - 614 с.
8. Кайдашев П. П. Эволюция понятия «метаболический синдром» и его современное значение / П. П. Кайдашев // Український медичний часопис. - 2012. - №2 (88). - С. 157-160.
9. Ковальов Є.В. Корекція мікроциркуляторних порушень у яснах хворих на хронічний генералізований пародонтит на тлі цукрового діабету / Є.В. Ковальов, З.Ю. Назаренко // Український стоматологічний альманах. - 2008. - №5. - С. 56.
10. Кондаков П.К. К проблеме патогенеза метаболічного синдрому. Жировая ткань и маркеры острой фазы воспаления / Кондаков П.К., Коваль С.Н., Снегурская П.А. // Артериальная гипертензия. - 2009. - № 3 (5). - С.39-42.
11. Мащенко П.С. Обмен цитокинов у больных генерализованным пародонтитом / П.С. Мащенко // Современная стоматология. - 2004. - №1. - С. 73-75.
12. Мельничук Г.М. Цитокиновый профиль слюны у больных генерализованным пародонтитом / Мельничук Г.М. // Современная стоматология. - 2005. - № 3 (31). - С. 71 – 73.
13. Чайковська І.В. Взаємозв'язок локального синтезу цитокинів, ейкозаноїдів та метаболітів NO як факторів патогенезу хронічного перебігу генералізованого пародонтиту / Чайковська І.В. // Актуальні проблеми біомінералогії: програма та матеріали III Всеукр. наук.-практ. конф. - Луганськ, 2008. - С.2.
14. Higher production of IL-6 in visceral vs. subcutaneous adipose tissue. Implication of nonadipose cells in adipose tissue / Bruun J.M., Lihn A.S., Madan A.K. et al. // Amer. J. Physiol. Endocrin. Metab. - 2004. - Vol. 286. - P. E8-E13.
15. Day K. Metabolic syndrome, or what you will: definitions and epidemiology / Day K. // Diab. Vasc. Dis. Res. - 2007. - Vol. 4, № 1. - P. 32-38

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

Д.Ю. Крючков, І. Г. Романенко.

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

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

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

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

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

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