

На правах рукописи

ФОМЕНКОВ ИЛЬЯ СЕРГЕЕВИЧ

ПРИМЕНЕНИЕ ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ В ТЕРАПИИ  
ПАРОДОНТИТА

14.01.14 – Стоматология (медицинские науки)

Автореферат

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Москва 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук,  
член-корр. РАН, профессор

**Иванов Сергей Юрьевич**

**Официальные оппоненты:**

**Вагнер Владимир Давыдович** – доктор медицинских наук, Национальный медицинский исследовательский центр «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий отделом организации стоматологической службы лицензирования и аккредитации.

**Иорданишвили Андрей Константинович** – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии.

**Ведущая организация:** Академия постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства».

Защита состоится «16» декабря 2020г. в «14:00» часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.007 при Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (научная библиотека) по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6 и на сайте Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» <http://dissovet.rudn.ru>.

Автореферат разослан «11» ноября 2020г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
кандидат медицинских наук

**Душина Галина Николаевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

Заболевания пародонта на сегодняшний день наиболее часто распространены среди других нозологий полости рта. Учитывая особенности изменения рациона жителей крупных городов России в сторону более мягкой и углеводистой пищи, а так же выросшую вирулентность и антибиотикорезистентность патогенных микроорганизмов, лечение больных с ХГП стало рутинной деятельностью врачей стоматологов. Распространенность различных форм пародонтита, согласно данным разных авторов, составляет до 90% населения. [Гажва С.И., 2012, Irfan U.M., 2001, Tonetti M.S., 2002].

Баланс поддержания здоровья пародонта или перехода к деструкции пародонта отражает непрерывную борьбу между обширным микробиотом полости рта и массивом резидентных и эмигрирующих иммунных клеток пародонта. Эта борьба представляет собой взаимодействие иммунных клеток слизистой оболочки с динамическими биопленками, состоящими из комменсалов различных патогенных видов микроорганизмов.

Биопленки имеют высокую резистентность к антибиотикотерапии и, таким образом, несут ответственность за многие хронические инфекционные процессы. Это связано непосредственно с их фенотипической устойчивостью к противомикробным препаратам и способностью модулировать иммунный ответ так, что происходит ускользание от микробицидного действия иммунитета [Моисеева Е. Г., 2008, Широков В. Ю., 2009, Побожьева Л.В., 2012].

Актуальным направлением является поиск возможности улучшения микроциркуляции пародонта, которая способствует нормализации местного иммунитета и разрушению микробной биопленки [Побожьева Л.В., 2012]. Ряд авторов считает возможным применение факторов роста в комплексной терапии больных страдающих воспалительным заболеванием пародонта [Гажва С.И., 2005, Вайцнер Е. Ю., 2013, Marx R.E., Carlson E.R., Eichstaedt R.M., 1998].

Факторы роста, прикрепленные на сосудах, способствуют восстановлению микроциркуляции крови, посредством которой нормализуется местный иммунный ответ, разрушается биопленка и микроорганизмы становятся доступны для местного иммунитета [Вайцнер Е. Ю., 2013, Tsou Y.H., Khoneisser J., Huang P.C., X. Xu, 2016].

На сегодняшний момент вопрос применения факторов роста при лечении пародонтита остается неизученным. В этой связи, применение ФРЭС в комплексной терапии ХП определяют перспективность и актуальность диссертационной работы.

### **Степень разработанности темы исследования**

Ввиду высокой распространенности пародонтопатий, вопросы повышения эффективности их лечения являются наиболее дискуссионными в стоматологии. В литературе хорошо описаны разные методы и подходы к повышению качества лечения хронического пародонтита с увеличением сроков ремиссии.

Среди наиболее актуальных методов лечения можно выделить использование факторов роста сыворотки крови. Однако, применение рекомбинантных факторов роста в пародонтологии не до конца изучено и является перспективным направлением для подробных научных исследований. Применение рекомбинантных факторов роста в медицине является одним из мощных методов воздействия на регенеративные процессы тканей организма [Вайцнер Е. Ю., 2013].

Известно, что рекомбинантные факторы роста эндотелия сосудов обладают выраженным ангиогенным действием, что, возможно, повысит эффективность лечения хронического генерализованного пародонтита по средствам нормализации микроциркуляторного русла и ускорении регенерации тканей пародонта.

**Цель исследования** - разработать методику применения и показания к использованию геля, содержащего факторы роста эндотелия сосудов для повышения эффективности лечения пародонтита.

### **Задачи исследования**

1. Определить цитокиновый профиль десневой жидкости при хроническом генерализованном пародонтите.
2. Оценить динамику количественного роста и изменения состава пародонтопатогенов при лечении пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом с применением геля, содержащего фактор роста эндотелия сосудов.
3. Оценить эффективность комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита с применением геля, содержащего фактор роста эндотелия сосудов.
4. Дать научно - обоснованные практические рекомендации по применению геля, содержащего фактор роста эндотелия сосудов, в практике врача-стоматолога.

### **Научная новизна исследования**

Впервые было исследовано и обосновано терапевтическое действие рекомбинантного фактора роста эндотелия сосудов при лечении хронического генерализованного пародонтита. Разработан алгоритм комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита с применением фактора роста эндотелия сосудов.

Доказано терапевтическое действие фактора роста эндотелия сосудов, способствующее снижению уровня цитокинов и пародонтопатогенной микрофлоры после проведения лечения, повышению активации пластических процессов волокнистого компонента, приводящих к укреплению структур пародонта.

Получены данные, на основании которых доказано, что применение фактора роста эндотелия сосудов в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита повышает эффективность лечения посредством сокращения его сроков, ускорения процесса эпителизации и повышения регенеративного потенциала пародонтальных тканей.

### **Практическая значимость**

Гель, содержащий ФРЭС, позволяет оптимизировать комплексную терапию ХГП и сокращает срок лечения со стойкой ремиссией.

Доказана эффективность алгоритма лечения ХГП, модифицированного ФРЭС, который рекомендован к применению в комплексной терапии ХГП легкой и средней степеней тяжести.

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту**

1. Гель, содержащий фактор роста эндотелия сосудов, проявляет выраженные ангиогенные свойства в тканях пародонта, при введении в пародонтальный карман, опосредованно ускоряет образование коллагена первого типа.
2. Применение геля, содержащего фактор роста эндотелия сосудов, в комплексном лечении пародонтита ускоряет сроки регенерации пародонтальных тканей и как следствие сокращает период лечения с достижением стойкой ремиссии.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Разработанная методика по применению геля, содержащего факторы роста эндотелия сосудов, внедрена в практику на кафедре челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии РУДН, ГлавУпДк Мединцентр при МИД России, ООО «ОнКлиник Люкс».

### **Публикации**

По теме диссертации опубликованы 11 научных статей, из них: 6 в рекомендованных ВАК РФ, 2 в международных изданиях.

### **Личный вклад автора**

Автор провел анализ российской и зарубежной научной литературы по поставленной цели, обозначил актуальность исследования. Им разработан дизайн научной работы, самостоятельно проводилось клиническое обследование. Он принимал участие в лабораторных исследованиях. Провел лечение и динамическое наблюдение в течение 6 месяцев 124 пациента с хроническим генерализованным пародонтитом.

На основе проведенного анализа полученных клинических и лабораторных данных автором разработан алгоритм и показания к применению геля, содержащего фактор роста эндотелия сосудов, в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа представлена на 132 страницах машинописного текста, включает: введение, 3 главы, заключение, выводы, список литературы. Диссертация содержит 16 таблиц и 60 рисунков. Библиографический список содержит 164 источника, из них 38 российских и 126 зарубежных авторов.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы**

В представленной диссертации было исследовано терапевтическое влияние рекомбинантного фактора роста эндотелия сосудов при комплексном лечении пародонтита. Факторы роста, прикрепленные на сосудах, способствуют восстановлению микроциркуляции крови, посредством которой нормализуется местный иммунный ответ, разрушается биопленка и микроорганизмы становятся доступны для местного иммунитета [Вайцнер Е. Ю., 2013, Tsou YH., 2016].

Были получены данные, на основании которых разработана и описана эффективная медикаментозная терапия с использованием геля, содержащего факторы роста эндотелия сосудов, для повышения эффективности лечения пародонтита.

Исследование проводилось в течение 3 лет, с 2015 по 2019 года, на базе нескольких медицинских учреждений Москвы: УКБ №4, ООО «ОнКлиник Люкс», «Мединцентр ГлавУПДк при МИД России». В нем приняло участие 124 пациента в возрасте от 40 до 70 лет. Все пациенты обратились за помощью в стоматологическое отделение для лечения хронических форм пародонтита легкой и средней степеней тяжести. В ходе исследования пациенты были поделены на 2 группы по принципу применяемого метода лечения:

- В группу I вошли 86 пациентов, из них 46 человек с диагнозом пародонтит легкой степени тяжести ( $m=19$ ,  $ж=27$ ;  $Me=64$ ; средний возраст  $43\pm 10,56$  лет [ $LQ=57:UQ=68$ ]) и 40 пациентов со средней степенью тяжести заболевания ( $m=15$ ,  $ж=25$ ;  $Me=65$ ; средний возраст  $60\pm 15,88$  лет [ $LQ=59:UQ=70$ ]). Все пациенты обратились за помощью в стоматологическое отделение для лечения хронических форм пародонтита. Пациентам было проведено традиционное лечение ХГП. У всех пациентов в процессе лечения проводили забор исследуемого материала (десневая жидкость) для определения микробного профиля и цитокинового статуса пародонтальных карманов.

- Во II исследуемую группу вошли 38 человек, из них 21 пациент с диагнозом пародонтит легкой степени тяжести ( $m=11$ ,  $ж=10$ ;  $Me=64$ ; средний возраст  $66\pm 6,97$  лет [ $LQ=61:UQ=70$ ]) и 17 пациентов ( $m=7$ ,  $ж=10$ ;  $Me=63$ ; средний возраст  $64\pm 5,92$  лет [ $LQ=61:UQ=66$ ]) с пародонтитом средней степени тяжести. Им было проведено традиционное терапевтическое лечение ХГП аналогично пациентам группы I, но дополненное применением геля VEGF «Ребон. Гель для дёсен». Терапевтический эффект оценивался на основании сравнительного анализа клинических и лабораторных данных, полученных до и после лечения. Исходные показатели (глубина пародонтального кармана, микробный профиль и цитокиновый статус) были сопоставлены с полученными результатами в I и II группе.

У всех пациентов диагноз хронический пародонтит подтвержден на основании данных комплексного клинического и лабораторного обследований, а именно: анамнез, клинические и лабораторные исследования, забор десневой жидкости, динамический контроль глубины пародонтального кармана с помощью инструментального метода. Так же, учитывались результаты анализа нескольких гистологических исследований материала зубо-десневого кармана у второй группы.

Критериями включения в исследование являлось установление у пациента диагнозов хронического генерализованного пародонтита легкой и средней степеней. При включении в исследование учитывали возраст

пациентов – от 40 до 70 лет, а также строгое соблюдение назначений и рекомендаций (по приему препаратов и гигиене полости рта).

Критерии исключения:

1. Пациенты, не подписавшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании.
2. Беременность и период лактации.
3. Наличие в анамнезе онкологических заболеваний.
4. Наличие тяжелой хронической общесоматической патологии, болезней крови, сахарного диабета.
5. Прием антибактериальных препаратов широкого спектра действия в течение последнего месяца до начала исследования.
6. Наличие аллергических реакций на применяемые в ходе лечения препараты.

На первичном приеме после клинического обследования и постановки диагноза все пациенты проходили комплексное пародонтологическое лечение. Объем и методы лечения подбирались в соответствии с индивидуальными показаниями. Важно отметить, что базовая терапия пациентов с ХГП была одинаковой для групп I и II, отличительной чертой было лишь применения геля «Рибон. Гель для дёсен», содержащего VEGF, в группе II на конечном этапе лечения после проведения стандартной терапии.

Препарат «Рибон. Гель для дёсен» (ООО «ДжиЭф Групп», Россия) представляет собой комплекс из рекомбинантного фактора роста эндотелия сосудов и биорезорбируемых карбогидратов на основе карбоксиметилцеллюлозы, способной формировать клеточную основу аналогичную природному экстраклеточному матриксу. Гель содержит соли натрия, калия, фосфора, хлора для обеспечения баланса рН тканей и рекомбинантный фактор роста эндотелия сосудов человека.

**Схема лечения пациентов с ХГП легкой степени:**

- при обильных минерализованных зубных отложениях нанесение Скалинг-геля;

- снятие над -и поддесневого налета и минерализованных зубных отложений с помощью автономного ультразвукового аппарата PIEZON 250;
- чистка зубов пескоструйным аппаратом Prophy-Mate neo NSK;
- чистка и полировка поверхностей зубов с помощью волосяных циркулярных и торцевых щеточек с пародонтальной пастой Detartrine Z или Polish;
- медикаментозная обработка поверхности десен и пародонтальных карманов раствором хлоргексидина 0,05%, водным раствором йодиола и обжимание десен стерильными марлевыми тампонами;
- при модифицированном методе лечения дополнительно в ПК на всю глубину вводился VEGF гель «Ребон. Гель для дёсен» (ООО «ДжиЭф Групп», Россия) с помощью одноразового шприца и тупой иглы.

**Схема лечения пациентов с ХГП средней степени была дополнена:**

- проведением кюретажа набором кюрет Грейси, удалением поддесневых зубных отложений, вросшего в карман эпителия и разрушенного цемента зуба;
- в ПК на всю глубину вводился VEGF гель «Ребон. Гель для дёсен» (ООО «ДжиЭф Групп», Россия) на 1, 2, 7 сутки лечения с помощью одноразового шприца и тупой иглы.

Большое внимание на приеме уделялось обучению и контролю индивидуальной гигиены полости рта.

**Результаты исследования и их обсуждение**

На основании проведенного исследования и сравнительного анализа клинических и лабораторных данных было установлено:

Глубина ПК достоверно быстрее уменьшалась в группе II с модифицированной терапией с использованием VEGF геля по сравнению с группой, прошедшей только стандартное пародонтологическое лечение. В целом, глубина пародонтального кармана уменьшалась после лечения в обеих группах, но с разной динамикой в зависимости от степени тяжести заболевания. При легкой степени тяжести положительный эффект в обеих группах

сохранялся дольше, при этом он был более значим в группе II, где применялся гель.

Важно отметить, что пролонгированные результаты лечения также были получены раньше в группе II: так, при легкой степени тяжести ХГП через 14 дней после лечения в группе с терапией гелем VEGF снижение глубины кармана было более выраженным и через месяц наблюдений такая динамика сохранялась ( $p \leq 0,01$ ) (Рисунок 1). При легкой степени ХГП глубина пародонтальных карманов в I группе составила через 14 дней после лечения  $2 \pm 1,05$  мм, во II -  $1,6 \pm 0,24$  мм ( $p \leq 0,01$ ); через 1 месяц после лечения  $1,47 \pm 1,1$  мм, в группе II -  $1,1 \pm 0,29$  мм ( $p \leq 0,01$ ). (Таблица 1).

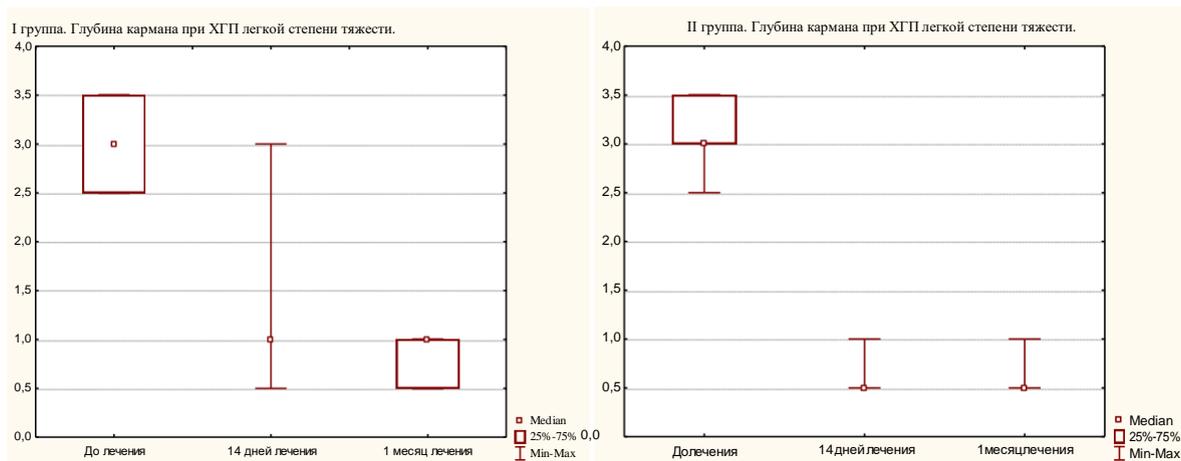


Рисунок 1 - Глубина кармана при ХГП легкой степени тяжести в группах I и II

При средней степени тяжести ХГП эффект применения VEGF в терапии пародонтита через 14 дней был еще более выраженным, через месяц наблюдений он оставался более стабильным по сравнению с группой I после стандартного лечения ( $p \leq 0,01$ ) (Рисунок 2). Диагностировалось уменьшение глубины пародонтальных карманов в обеих группах, однако более значимое во II. Так, глубина ПК через 14 дней после лечения в группе I составила  $3,25 \pm 0,95$  мм, в группе II -  $2,3 \pm 0,48$  мм; через 1 месяц после лечения в I группе составила  $2,33 \pm 1,0$ , во II -  $1,5 \pm 0,38$  мм соответственно) (Таблица 1).

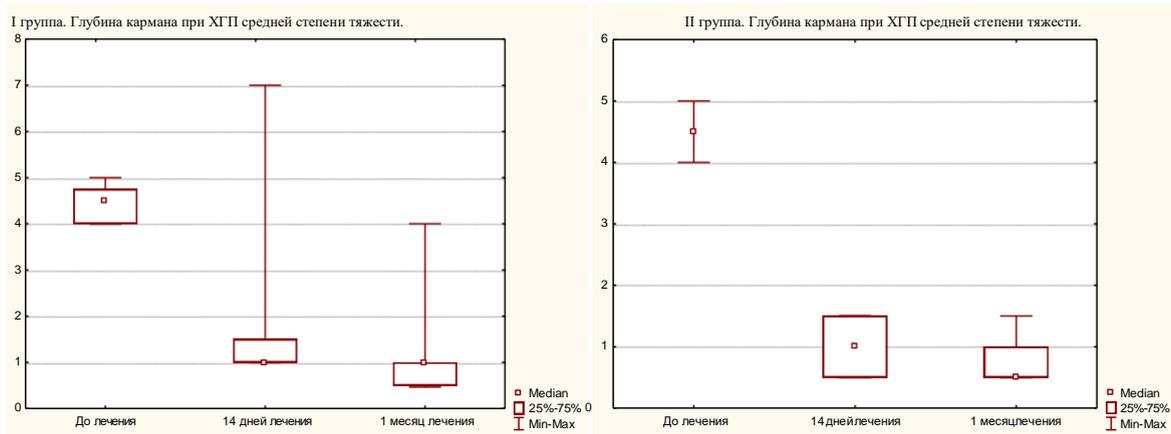


Рисунок 2 - Глубина кармана при ХГП средней степени тяжести в группах I,II  
Результаты сравнительного исследования параметров пародонтального кармана представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Глубина пародонтального кармана в 2 группах пациентов через 14 и 30 дней после лечения

Степень ХГП	Группа пациентов	Глубина ПК, мм		
		До лечения	Через 14 дней	Через 1 мес
Легкая степень	группа I	3,1±0,79	2±1,05	1,47±1,1
	группа II	3,1±0,35	1,6±0,24	1,1±0,29
Средняя степень	группа I	4,43±0,42	3,25±0,95	2,33±1,0
	группа II	5±0,3	2,3±0,48	1,5±0,38

При оценки в динамике изменения подвижности зубов при легкой степени ХГП был отмечен ранний и стойкий положительный эффект в группе II после применения VEGF по сравнению с группой, в которой проводили стандартный объем лечения (Рисунок 3).

Также отметили снижение подвижности зубов при средней степени тяжести ХГП в динамике в обеих группах, однако во 2 группе после применения геля эффект был значим уже на 14 сутки после начала терапии, причем, он сохранялся на высоком уровне и через 30 суток в отличие от 1 группы, где происходило снижение темпов положительной динамики (Рисунок 4).

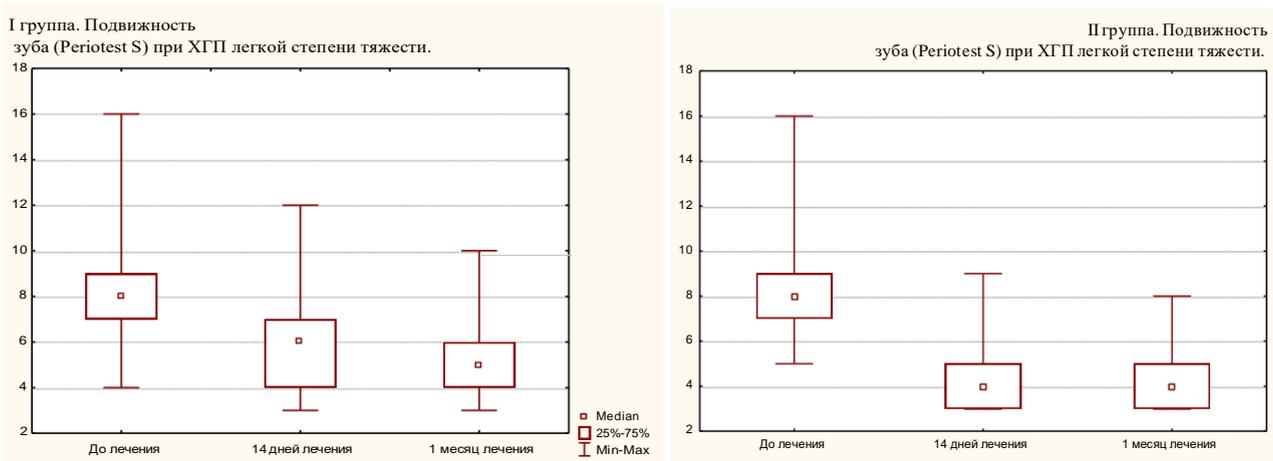


Рисунок 3 - Подвижность зуба при легкой степени тяжести ХГП в группах I и II, измеренная прибором «Periotest S»

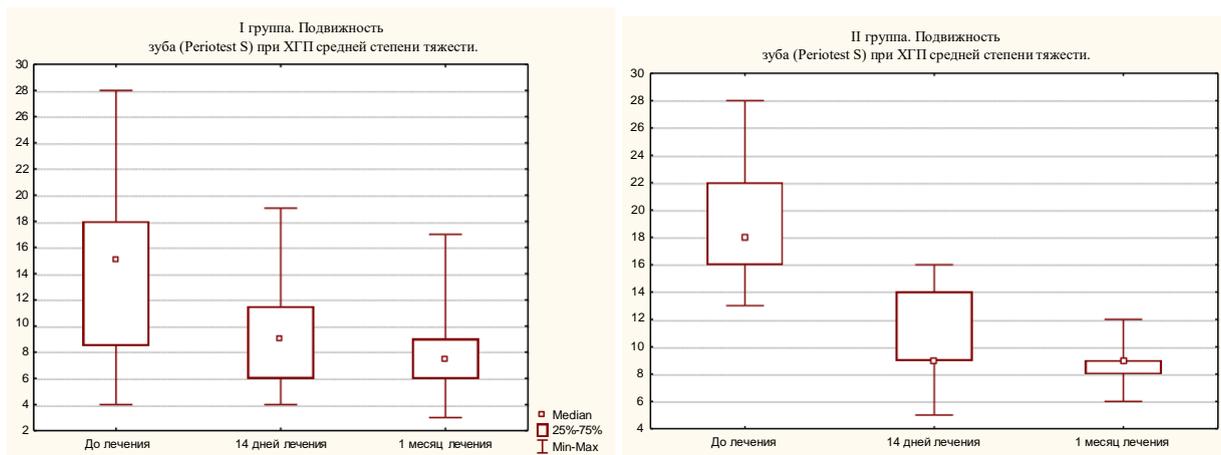


Рисунок 4 - Подвижность зуба при средней степени тяжести ХГП в группах I и II, измеренная прибором «Periotest S»

Через 14 суток после начала лечения отмечали уменьшение подвижности зубов в обеих обследуемых группах, но среднее значение подвижности в 2 группе было достоверно ниже при легкой и средней степени тяжести ХГП, чем в 1й ( $4,5 \pm 1,78$  и  $6,93 \pm 1,78$ ,  $13,28 \pm 5,25$  и  $10,8 \pm 3,23$  соответственно,  $p \leq 0,01$ ).

Через месяц в 1 группе положительная динамика сохранялась, но в меньшей степени, как при легкой, так и при средней степени тяжести ХГП, по сравнению со 2 группой ( $5,57 \pm 1,78$  и  $4,3 \pm 1,45$ ,  $10,68 \pm 4,06$  и  $8,7 \pm 1,45$  соответственно,  $p \leq 0,01$ ).

Сравнительный анализ изменения подвижности зубов через 14 и 30 суток после лечения в зависимости от степени тяжести заболевания и метода лечения представлен в таблице 2.

Анализ цитокинов зубодесневой жидкости пародонтальных карманов, полученной у пациентов обеих групп, показал снижение концентрации как самих провоспалительных медиаторов, так и мРНК, что подчеркивает возможность развития аутоиммунного компонента при хроническом деструктивном процессе в костной ткани челюстей.

Таблица 2 - Подвижность зубов (Periotest S) в 2-х группах пациентов через 14 и 30 дней после лечения

Степень ХГП	Группа пациентов	Periotest, баллы		
		<i>ДО лечения</i>	<i>Через 14 дней</i>	<i>Через 1 мес</i>
Легкая степень	группа I	8,59±2,72	6,93±1,78	5,57±1,78
	группа II	8,4±2,56	4,5±1,78	4,3±1,45
Средняя степень	группа I	20,85±4,81	13,28±5,25	10,68±4,06
	группа II	19±4,75	10,8±3,23	8,7±1,45

Уровень ФНО $\alpha$  в содержимом пародонтальных карманов у пациентов обеих групп при ХГП легкой степени тяжести закономерно находился в одном диапазоне значений до начала терапии. Через 14 дней после лечения в I группе отмечали снижение средневзвешенного показателя концентрации, однако разброс значений не позволял выявить какую-либо закономерность. По сравнению с I группой во II снижение провоспалительных цитокинов было существеннее ( $6\pm 4$  и  $6,26\pm 4$  пг/мл) и стабильнее (от 2,7 до 7 пг/мл) (Рисунок 5). При средней степени тяжести ХГП динамика снижения ФНО $\alpha$  после лечения в зубодесневой жидкости как у пациентов I группы, так и II, была менее существенной. Интервал значений находился в одном диапазоне, хотя и следует отметить небольшое снижение средней концентрации на 9-11% во 2 группе (Рисунок 6).

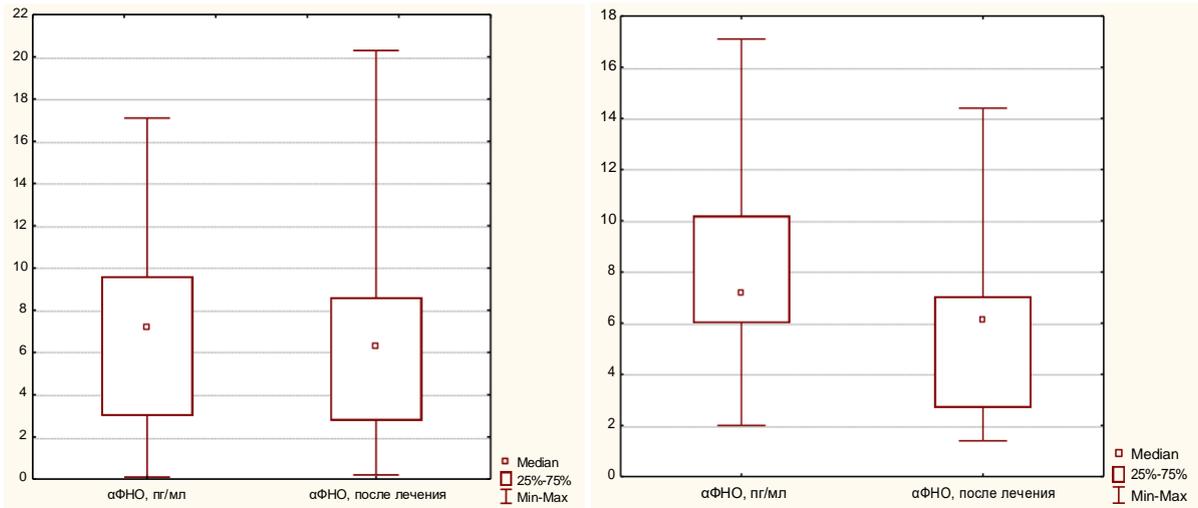


Рисунок 5 - Уровень ФНО $\alpha$  в содержимом пародонтальных карманов у пациентов группы I и II с ХГП легкой степени тяжести ( $p < 0,05$ )

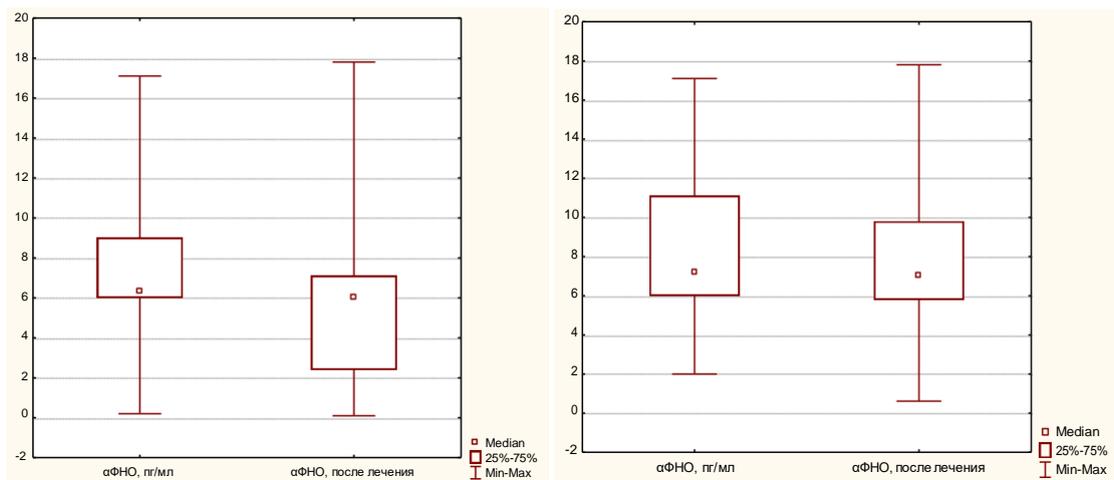


Рисунок 6 - Уровень ФНО $\alpha$  в содержимом пародонтальных карманов у пациентов группы I и II с ХГП средней степени тяжести ( $p \leq 0,05$ )

Среднее значение концентрации провоспалительного цитокина ИФН $\gamma$  в зубодесневом кармане при легкой степени пародонтита показал большую вариабельность по сравнению со средней степенью. После лечения уровень ИФН $\gamma$  возрос с 14,48 до 27,45 пг/мл. Хотя разброс величин после лечения был существенным, различия в группе до и после лечения были статистически значимыми ( $p=0,022$ ). Все пациенты отмечали снижение болевого синдрома после применения препарата. Наблюдение состояния полости рта показало хорошую динамику эпителизации, значительное ускорение процессов заживления в мягких тканях и ускорение регенерации костной ткани.

Исследование содержания мРНК провоспалительных цитокинов в содержимом пародонтальных карманов у пациентов обеих группы с ХГП легкой степени тяжести показало взаимосвязь с уровнем пародонтопатогенной микрофлоры и цитокиновым профилем в области пародонтального кармана. Так, уровень мРНК ИЛ-1 $\beta$  снижался через 14 дней после начала терапии в обеих группах, но в II группе после комбинированного лечения гелем, воздействующим на состояние местной иммунной системы, изменение концентрации мРНК провоспалительного цитокина было более выражено. Причем, данная тенденция была характерна для II группы в целом вне зависимости от степени тяжести ХГП (Рисунки 7,8).

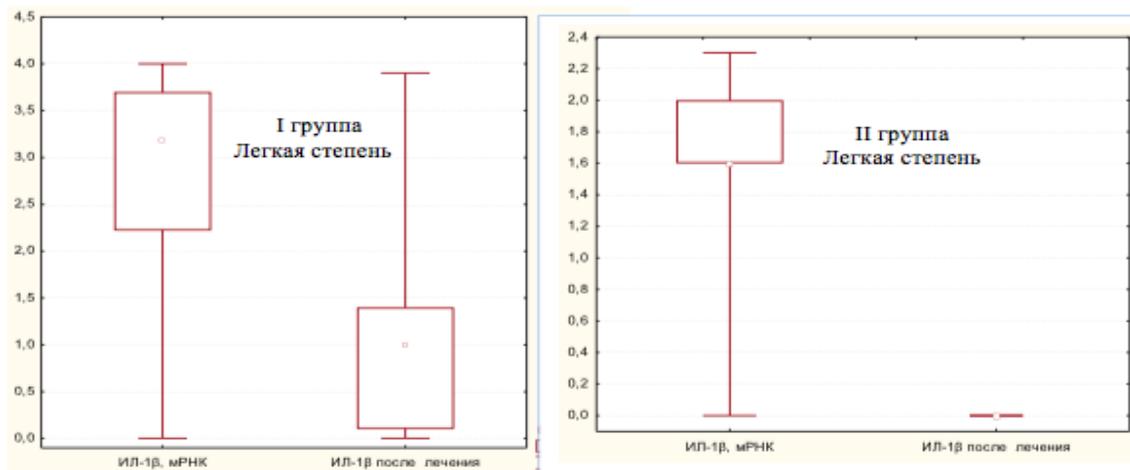


Рисунок 7 - Уровень мРНК ИЛ-1 $\beta$  в содержимом пародонтальных карманов у пациентов группы I и II с ХГП легкой степени тяжести

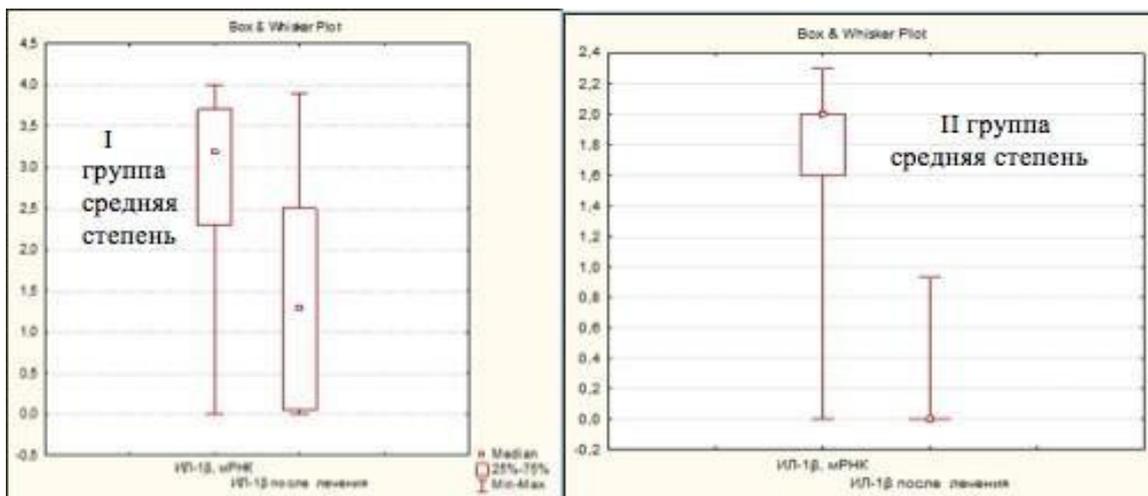


Рисунок 8 - Уровень мРНК ИЛ-1 $\beta$  в содержимом пародонтальных карманов у пациентов группы I и II с ХГП средней степени тяжести

Следует отметить, что на основании исследования маркера воспалительного процесса как мРНК ИЛ-1 $\beta$ , мы пришли к выводу, что при легкой степени заболевания терапия в целом более успешна, чем при средней. Однако, во II группе, тем не менее, удалось значительно снизить уровень воспалительного процесса при обеих степенях получить хороший результат уменьшения воспалительного процесса.

Исследование мРНК антагониста воспалительного процесса ИЛ-10 показало рост его концентрации через 14 дней после лечения в обеих группах при легкой степени тяжести ХГП, однако во II группе он был менее выражен.

У пациентов со средней степенью поражения тканей пародонта в I группе практически не было изменений по сравнению с II, что, однако, статистически не достоверно. С учетом анализа предыдущих данных подтверждается предположение, что при данном заболевании иммуномодулирующая комбинированная терапия дает лучший результат за счет регулирования местного иммунного ответа. Важным аспектом для данного метода лечения является получение специфического эффекта со стороны иммунной системы в зависимости от степени поражения тканей.

Уровень мРНК ИЛ-18 снижался после лечения в обеих группах, что вполне согласуется с данными о концентрации самого ИЛ-18 в зубодесневой жидкости до и после терапии. Однако следует отметить, что в II группе с применением геля VEGF снижение уровня мРНК ИЛ-18 было более выражено, особенно при средней степени тяжести пародонтита (Рисунок 9).

Другим важным маркером воспалительно-деструктивного процесса костной ткани в исследовании стал мРНК толл-подобный рецептор 4 типа, отвечающий за взаимодействие локальной иммунной системы с определенной патогенной микрофлорой, в первую очередь, фузобактериями.

Снижение концентрации мРНК TLR4 стало отражением успешной терапии, которая привела к элиминации пародонтопатогенных микроорганизмов в зубодесневом кармане в обеих группах при легкой и средней степени тяжести ( $p < 0,01$ ) внутри групп, однако при сравнении

результатов 1 и 2 статистически значимые различия получены для средней степени тяжести ХГП).

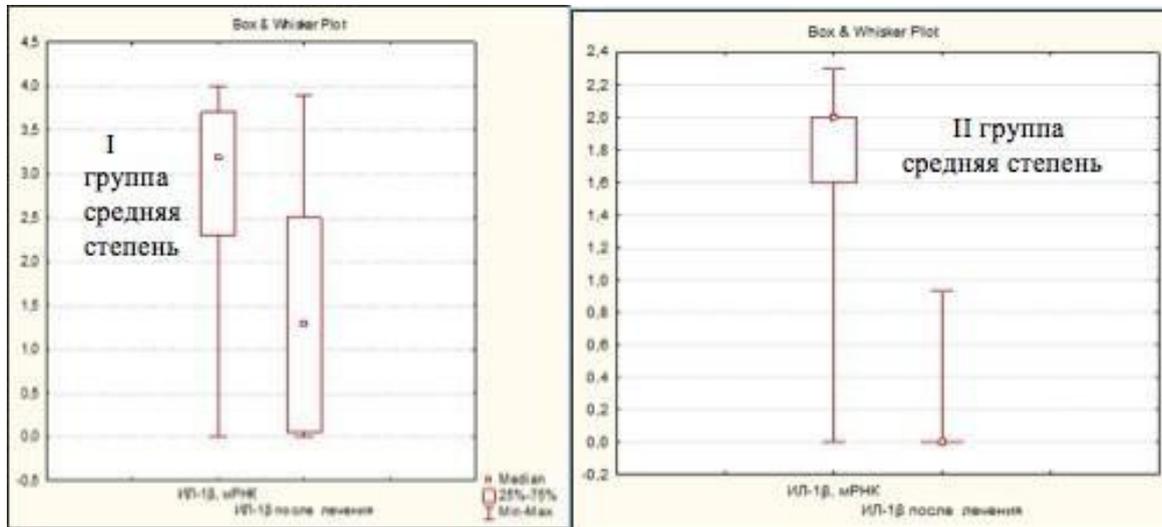


Рисунок 9 - Уровень мРНК ИЛ-18 в содержимом пародонтальных карманов у пациентов группы I и II с ХГП средней степени тяжести

Концентрацию ФРЭС (VEGF) в содержимом пародонтальных карманов изучали только у пациентов группы II с ХГП легкой и средней степени тяжести, так как только они в составе терапии получали рекомбинантный аналог данного вещества, что позволило провести дополнительную оценку результатов лечения. Была выявлена специфическая динамика изменения содержания ФРЭС в зубодесневом кармане при пародонтите: через две недели после начала лечения концентрация снижалась и при легкой, и при средней степени ХГП несмотря на дополнительный ввод ФРЭС в пародонтальный карман. Значительный разброс данных перед началом лечения (12,55-252,65 пг/мл при легкой степени ХГП и 26-279,3 пг/мл при средней степени ХГП) не изменил интервал средней концентрации ФРЭС, которая не зависела от степени тяжести заболевания, однако с различной динамикой: при легкой степени ХГП снижение средневзвешенной концентрации составило 41,3% (с 78,2 пг/мл до 45,9 пг), а при средней степени ХГП - 34,6% (с 91,2 пг/мл до 59,6 пг/мл.)

Другим важным моментом в исследовании динамики комбинированной терапии оказался интервал основных значений ФРЭС: 12,55-66,3 пг/мл при легкой степени ХГП и 12,55-66,3 пг/мл при средней. Таким образом, применение геля с рекомбинантным ФРЭС вызывает снижение выработки эндогенного ФРЭС и является более успешным при легкой степени пародонтита. Достигается существенное снижение как средневзвешенного значения, так и средневзвешенного интервала концентрации фактора роста эндотелия сосудов при легкой степени тяжести ХГП по сравнению со средней степенью тяжести ХГП. Причем, положительный эффект действия комбинированной терапии с ФРЭС достигался и при легкой, и при средней степени тяжести пародонтита.

В рамках проведенного гистологического исследования пациентов II группы до лечения были получены следующие результаты (Рисунок 10):

У пациентов с легкой степенью ХГП:

- выраженное хроническое воспаление с преобладанием лимфоцитов;
- умеренный отек и разволокнение стромального компонента;
- многослойный плоский неороговевающий эпителий с участками паракератоза и зонами интраэпителиальной воспалительной инфильтрации

У пациентов со средней степенью ХГП:

- наличие полиморфноядерных лейкоцитов,
- умеренный отек,
- разволокнения связки периодонта с деструкцией коллагеновых волокон, выраженной неоваскуляризации
- фокусы фибриноидного некроза преимущественно в собственной пластинке слизистой оболочки

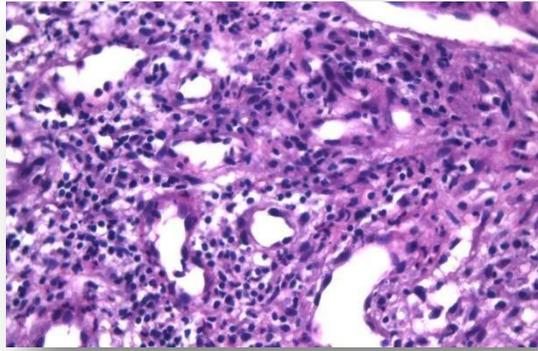


Рисунок 10 - Результаты гистологического исследования пациентов II группы до лечения

После лечения с применением геля результаты исследования показали (Рисунок 11):

- Нормальную гистоархитектонику слизистой десны:
  - ✓ эпителий с сохранной стратификацией;
  - ✓ умеренное количество кровеносных и лимфатических сосудов стромы, вокруг них выявляли признаки слабой лимфоцитарно-гистиоцитарной инфильтрации.
- В более глубоких слоях:
  - ✓ плотная оформленная волокнистая соединительная ткань, образованная коллагеновыми волокнами, расположенными упорядоченно в параллельных пучках

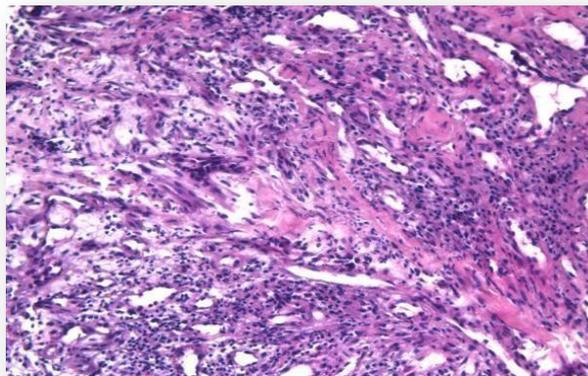


Рисунок 11 - Результаты гистологического исследования пациентов II группы после лечения

Во всех образцах, полученных до лечения, отмечали выраженную положительную реакцию на VEGF-A в иммунокомпетентных клетках, фибробластах и экстрацеллюлярном матриксе ( $65.3 \pm 4.2\%$ ), а после лечения с применением геля – снижение маркирования почти в 3,0 раза в этих клетках ( $20.5 \pm 3.6\%$ ) и полное его исчезновение в аморфном компоненте межклеточного вещества (МКВ). (Рисунок 12) Таким образом, изменение окрашивания провоспалительного цитокина VEGF-A указывает на уменьшение его внеклеточной секреции и снижение активности воспаления, выявленного при гистологическом исследовании.

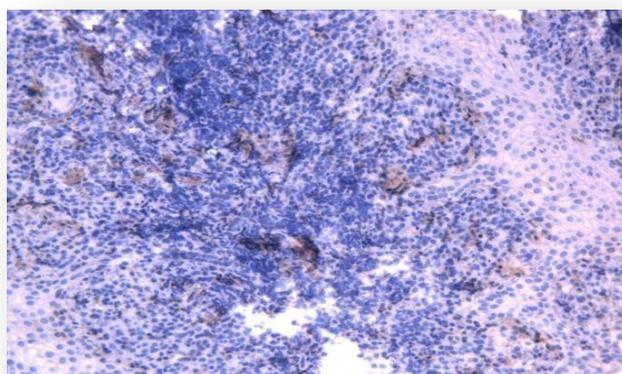


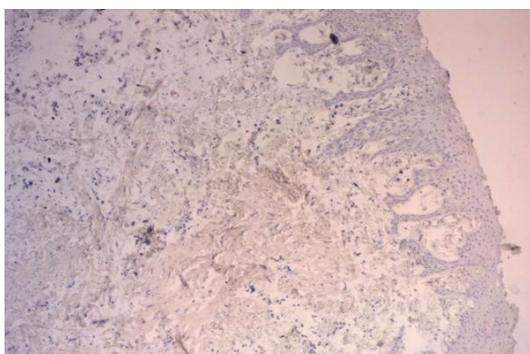
Рисунок 12 - Результаты гистологического исследования

Иммунопозитивные реакции на антитела к коллагену I (Coll. I) и III (Coll. III) типов были выявлены как ДО, так и ПОСЛЕ лечения. Однако, существовали достоверные различия в степени их интенсивности и распределения в структурах десны:

ДО лечения	После лечения с гелем
Умеренное содержание иммунопозитивных компонентов в клетках фибробластического ряда и структурированных волокнах МКВ десны на Coll. I : Средняя позитивная реакция (2 балла) $38,5 \pm 4,1\%$ ( $p < 0,05$ )	Преобладание иммунопозитивных компонентов в клетках фибробластического ряда и структурированных волокнах МКВ десны на Coll. I : Высокая позитивная реакция (3 балла); $62,5 \pm 4,8\%$ , $p < 0,05$
Умеренное маркирование на Coll. III в фибробластах и экстрацеллюлярном матриксе: (2 балла) $48,2 \pm 3,7\%$ , $p < 0,05$	Двукратное увеличение интенсивности в МКВ после лечения: (3 балла; $72,3 \pm 3,9\%$ , $p < 0,05$ )

Можно говорить о дополнительной активации процессов регенерации на клеточном и тканевом уровне в области тканей пародонта за счет введения VEGF геля, активации пластических процессов волокнистого компонента, приводящих к укреплению структур пародонта на фоне проводимого лечения, на что указывает образование не только “молодого” коллагена III типа, но и коллагена I типа, характерного для “зрелой” соединительной ткани, а также выраженном противовоспалительном эффекте гидрогеля (Рисунок 13).

Коллаген I типа



Коллаген III типа

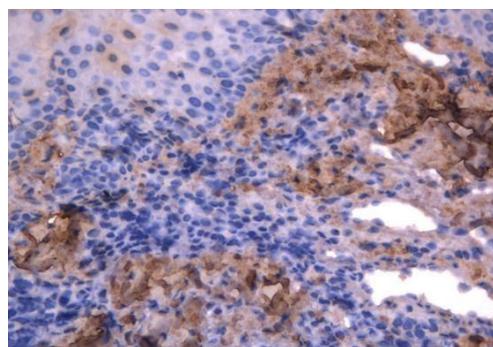


Рисунок 13 - Иммуногистохимическое исследование состава коллагена пародонтальной связки

При оценке пародонтопатогенной микрофлоры в области пародонтальных карманов у пациентов обеих групп отмечали существенное изменение качественного и количественного состава в сторону уменьшения микробного биофильма. Сравнительный анализ полученных результатов показал ведущую роль в развитии заболевания *F.nucleatum*, *T.forsythia* и *T.denticola*, в меньшей степени - *P.gingivalis*, *P.endodontalis*, *P.intermedia*. При пародонтите средней степени было достоверно выше содержание строго анаэробных бактерий, особенно входящих в состав красного комплекса, что свидетельствовало об усилении дисбиотических нарушений при прогрессировании воспалительно-деструктивного процесса в тканях пародонта.

Результаты лечения показали снижение количества патогенной микрофлоры после лечения в группе I, II:

- *A. actinomycetemcomitans*: во II группе в 1,2 раза больше, чем в I

- *P. gingivalis*: во II группе в 0,2 раза больше, чем в I
- *P. endodontalis*: во II группе в 2,8 раз больше, чем в I
- *T. denticola*: во II группе в 1,9 раз больше, чем в I
- *T. forsythia*: во II группе в 1,5 раз больше, чем в I
- *P. intermedia*: во II группе в 2,1 раз больше, чем в I
- *F. nucleatum*: во II группе в 2,8 раз больше, чем в I

При анализе полученных данных прослеживается положительный эффект лечения хронического пародонтита легкой и средней степени тяжести в обеих группах, выражающийся в существенной элиминации пародонтопатогенных микроорганизмов «красного» и «оранжевого» комплексов в зубодесневом кармане.

Всеми пациентами было отмечено снижение болевого синдрома после применения препарата. Наблюдение состояния полости рта показало хорошую динамику эпителизации, значительное ускорение процессов заживления в мягких тканях и ускорение регенерации костной ткани.

В итоге, учитывая результаты проведенного анализа, подтверждается предположение, что при заболевании ХГП дополнение стандартной комплексной терапии пародонтита введением геля, содержащего VEGF, дает лучший результат за счет улучшения микроциркуляции тканей пародонта и, как следствие, регулирования местного иммунного ответа.

## **ВЫВОДЫ**

1. Молекулярно-биологическим исследованием установлено снижение уровня цитокинов после проведения лечения, что подчеркивает возможность развития аутоиммунного компонента при хроническом генерализованном пародонтите. При этом кратность снижения большинства цитокинов выше (от 1,2 до 4,87 раз,  $p < 0,05$ ) при использовании геля, содержащего фактор роста эндотелия сосудов.

2. Уменьшение количества пародонтопатогенов более выражено (от 1,2 до 2,8 раз,  $p < 0,05$ ) при комплексном лечении хронического генерализованного

пародонтита с применением геля, содержащего фактор роста эндотелия сосудов.

3. Применение фактора роста эндотелия сосудов в комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита повышает активацию пластических процессов волокнистого компонента, приводящих к укреплению структур пародонта, а именно формирование зрелого коллагена I типа в соединительной ткани, что приводит к уменьшению глубины пародонтальных карманов через 14 дней в контрольной группе при хроническом генерализованном пародонтите легкой степени с  $3,1 \pm 0,79$  до  $2 \pm 1,05$  мм., при средней степени с  $4,43 \pm 0,42$  до  $4,43 \pm 0,42$  мм.; в исследуемой группе с применением геля, содержащего фактор роста эндотелия сосудов, при легкой степени с  $3,1 \pm 0,35$  до  $1,6 \pm 0,24$  мм., при средней степени с  $4,52 \pm 0,3$  до  $2,3 \pm 0,48$  мм.

4. Внедрение разработанной методики в клиническую практику для лечения пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом позволяет достичь хороших результатов по снятию воспалительных проявлений и частичному восстановлению костной ткани у данной категории пациентов.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для повышения эффективности лечения пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом следует: врачам-стоматологам в комплексной терапии применять “Ребон. Гель для десен”, содержащий фактор роста эндотелия сосудов.
2. “Ребон. Гель для десен”, содержащий фактор роста эндотелия сосудов, рекомендован к применению в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита после проведения профессиональной гигиены рта и/или после кюретажа пародонтальных карманов на 1, 2, 7 сутки путем его введения в пародонтальный карман на всю глубину с помощью одноразового шприца и тупой иглы.

3. Препарат «Ребон. Гель для дёсен» рекомендовано использовать пациентам в комплексной терапии пародонтита легкой и средней степеней тяжести. Гель применяется после проведения профессиональной гигиены рта и/или кюретажа пародонтальных карманов. После нанесения геля исключается прием жидкости и еды в течение часа. Процедуру применения геля рекомендовано проводить трижды на 1, 2 и 7 сутки лечения.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Исследование микробиоценоза в тканях пародонта при пародонтите и периодонтите / В.П. Мудров, М.С. Мяндиев, И.С. Фоменков, В.Н. Нелюбин, С.Ю. Иванов // Медицинский алфавит. - 2017. - Т. 1, № 1 (298). - С. 46-49.
2. Цитокиновая регуляция воспаления при бактериально-вирусной коинфекции в тканях пародонта при пародонтите и периодонтите / В.П. Мудров, М.С. Мяндиев, И.С. Фоменков, С.Ю. Иванов, Н.В. Лолокова, В.Н. Нелюбин // Цитокины и воспаление. - 2016. - Т. 15, № 2. - С. 212-215.
3. Состояние микробиоценоза и антибиотикорезистентность enterobacteriaceae в тканях пародонта при пародонтите и периодонтите / В.П. Мудров, М.В. Стамм, М.С. Мяндиев, И.С. Фоменков, В.Н. Нелюбин // Медицинский алфавит. - 2016. - Т. 3, № 19 (282). - С. 52.
4. Выявление антибиотикорезистентности микроорганизмов при бактериально-вирусном инфицировании слизистой оболочки желудочно-кишечного и урогенитального тракта / В.П. Мудров, И.С. Фоменков, М.С. Мяндиев, В.Н. Нелюбин, М.В. Стамм, С.Г. Утенкова, О.А. Милов, Г.И. Макаренко // Медицинский алфавит. - 2016. - Т. 3, № 19 (282). - С. 52-53.
5. Патогенная микрофлора и гены антибиотикорезистентности при пародонтите: сб. трудов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика» / И.С. Фоменков, М.С. Мяндиев, В.П. Мудров, М.В. Стамм, О.А. Милов, В.Н. Нелюбин, С.Ю. Иванов - М., 2017. - С. 482-483.

6. Тактика лабораторной диагностики антибиотикорезистентности микроорганизмов при гнойно-септических осложнениях: сб. трудов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика» / В.П. Мудров, М.В. Стамм, О.А. Милов, С.Г. Утенкова, И.С. Фоменков, М.С. Мяндиев, В.Б. Брезицкий, Г.И. Макаренко, Т.В. Черненко, В.Н. Нелюбин, С.Ю. Иванов. - М., 2017. - С. 234-235.

7. Частота лекарственной устойчивости микроорганизмов и гены антибиотикорезистентности в условиях стационарного и амбулаторнополиклинического учреждений / В.П. Мудров, С.Г. Утенкова, О.А. Милов, В.Н. Нелюбин, И.С. Фоменков, М.С. Мяндиев, Г.И. Макаренко, Т.В. Черненко, С.Ю. Иванов//Медицинский алфавит. - 2017. - Т. 1, № 7 (304). - С. 36-39.

8. Перспективный подход в диагностике хронических воспалительных заболеваний пародонта/ М.С. Мяндиев, В.Н. Нелюбин, Р.В. Крашенинникова, В.П. Мудров, С.Ю. Иванов// Материалы научно-практических конференций в рамках V Российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2019). Сборник тезисов -2019.

9. Лабораторная диагностика пародонтита при использовании иммуностропной терапии/ В.П. Мудров, С.П. Казаков, В.Н. Нелюбин, Е.С. Воробьева, Е.Ю. Лысюк, М.С. Мяндиев, С.Ю. Иванов // Лабораторная служба. - 2017.- Т. 6. - № 3. – С. 26.

10. Implementation of vascular endothelial growth factor in periodontal diseases treatment/ V.P. Mudrov, V.N. Nelyubin, S.Y. Ivanov// Indo american journal of pharmaceutical sciences – 2019. – Vol. 06, №12.

11. The use growth factors in periodontitis treatment/ V.P. Mudrov, V.N.Nelyubin, E.S.Vorobieva, E.Yu.Lysiuk, M.S.Miandiev, S.Y. Ivanov// Medical Immunology. –2018. – Vol. 20, №3.

**РЕЗЮМЕ****кандидатской диссертации Фоменкова И. С. «Применение фактора роста эндотелия сосудов в терапии пародонтита»**

В клиническом исследовании проведена оценка терапевтического влияния рекомбинантного фактора роста эндотелия сосудов в комплексном лечении пародонтита и разработан алгоритм его применения.

Установлено, что “Ребон. Гель для десен”, содержащий фактор роста эндотелия сосудов, проявляет выраженные ангиогенные свойства в тканях пародонта. При введении в пародонтальный карман опосредованно ускоряет сроки регенерации пародонтальных тканей и как следствие сокращает период лечения с достижением стойкой ремиссии. Гель рекомендован к применению после проведения профессиональной гигиены рта и/или после кюретажа пародонтальных карманов на 1, 2, 7 сутки путем его введения в пародонтальный карман на всю глубину с помощью одноразового шприца и тупой иглы.

В этой связи, показано лечение ХГП легкой и средней степеней тяжести по модифицированному ФРЭС алгоритму.

**ABSTRACT**

of the PhD thesis by Fomenkov I. S. «The use of vascular endothelial growth factor in periodontitis treatment»

The impact assessment of VEGF as a part of comprehensive periodontitis treatment has been investigated in clinical study presented and its application algorithm has also been developed.

It is found that “Rebon. Gel for gum” (“GF group”, Russia) VEGF included shows a good angiogenic activity in periodontal tissues. Applied in periodontal pocket it indirectly accelerate regeneration of periodontal tissues and as a consequence reduce the treatment period with sustained remission given. Preferred for use after professional oral hygiene course and/or after periodontal care on 1, 2, 7 days with administration way to the periodontal pocket depth using blunt needle.

With this background when chronic mild to moderate periodontitis the modified by VEGF treatment algorithm is recommended.