

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА

THE ESTIMATION
OF IMMUNOSTIMULATED AGENTS
APPLICATION EFFICIENCY
IN THE COMPLEX TREATMENT
OF CHRONIC GENERALIZED
PARODONTITIS

*I. Butyugin
I. Dolgushin*

Annotation

Prospective, simple "blind", randomized investigation of clinical immunological efficiency of topical tactivin, betaleikin and bestim in 99 patients with chronic generalized parodontitis (CGP) was carried out. Additional topical immunostimulator application considerably increased the efficiency of complex treatment in patients with CGP. It was reflected in parodontic patient status improving, immunoglobulin level, pro- and anti-inflammatory cytokines in the oral fluid. Betaleikin revealed the greatest efficiency surely diminishing the concentration of circulating immune complexes and proinflammatory IL-1? in peripheric blood. Whatsmore, betaleikin, exceeds tactivin and bestim in "expenses/efficiency" ratio.

Keywords: chronic generalized parodontitis, immunostimulators, immunoglobulins, cytokines.

Бутюгин Иван Александрович

К.мед.н., зав. каф. терапевтической и детской стоматологии, ГБОУ ВПО "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Долгушин Илья Ильич

Д.мед.н., профессор, ректор, зав. каф. микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики, ГБОУ ВПО "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Аннотация

Проведено проспективное, простое "слепое", рандомизированное исследование клинико-иммунологической эффективности местного применения тактивина, беталейкина и бестима у 99 больных хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП). Дополнительное локальное применение иммуномодуляторов значительно повысило эффективность комплексного лечения больных ХГП, что выразалось в улучшении пародонтологического статуса пациентов, нормализации содержания иммуноглобулинов, про- и противовоспалительных цитокинов в ротовой жидкости. Беталейкин проявил наибольшую эффективность, достоверно снижая концентрацию циркулирующих иммунных комплексов и провоспалительного ИЛ-1? в периферической крови. При этом, по показателям соотношения "затраты/эффективность" беталейкин превосходит тактивин и бестим.

Ключевые слова:

Хронический генерализованный пародонтит, иммуномодуляторы, иммуноглобулины, цитокины.

В последние годы, благодаря развитию клинической иммунологии и фармакологии предложено множество иммуностимулирующих препаратов, которые с успехом применяются в различных областях медицины, в том числе и в стоматологии [1, 7, 10].

В клинической практике наиболее распространены пептидные и цитокиновые препараты. Предлагаемые в последнее время препараты для иммунотерапии воспалительных заболеваний пародонта, такие как беталейкин, ронколейкин, циклоферон показали хорошую эффективность, достоверно улучшали иммунологические показате-

тели [2, 6, 13].

Широкий спектр биологической активности ИЛ-1 привлек к себе пристальное внимание многих исследователей. Использование его в клинической практике стало возможным благодаря клонированию генов ИЛ-1 и созданию медицинского препарата рекомбинантного ИЛ-1 β человека под названием "Беталейкин", выпускаемый в СПб ГНЦ ГОСНИИ особо чистых биофармацевтических препаратов, получившего разрешение Минздрава РФ для клинического применения (регистрационный номер 97/51/6).

Системное введение ИЛ-1 оправданно в тех случаях, когда нужно обеспечить действие препарат в нескольких органах для более эффективной активации либо иммунитета, либо клеток-мишеней, расположенных в разных частях организма, как при стимуляции костно-мозгового кроветворения. В последнее время появилось достаточное количество публикаций, в которых авторы пишут о позитивном опыте локальной иммунокоррекции данным препаратом. Данный способ имеет целый ряд преимуществ: позволяет достигать высокой локальной концентрации действующего начала, целенаправленно воздействовать на инфекционный очаг и избежать системных нежелательных эффектов. Его с успехом местно применяли при лечении хронического гнойного риносинусита [3], в комплексной терапии гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области [8], хронического генерализованного пародонтита (ХГП) [12].

"Бестим" является синтетическим пептидным иммуномодулятором и представляет собой γ -D-глутамил-L-триптофан, полученный методом химического синтеза и очищенный до гомогенности с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. Препарат разработан в НИИОЧБ (г. Санкт-Петербург) группой ученых под руководством профессора А.С. Симбирцева и является безопасным, эффективным и современным отечественным иммуномодулятором. Структура препарата запатентована (Патент РФ №2091389).

Препарат показал высокую клинко-иммунологическую эффективность при лечении больных с хроническим гнойным риносинуситом, посттравматическим увеитом и одонтогенными флегмонами лица и шеи [9, 14].

Сведения о применении препарата "Бестим" при лечении больных с пародонтитом, имеющиеся в доступной нам литературе, отсутствуют.

Цель исследования

Сравнительное изучение клинко-иммунологической эффективности местного применения иммуномодуляторов – тактивина, беталейкина и бестима – при лечении хронического генерализованного пародонтита.

Материалы и методы

Нами проведено проспективное, простое "слепое", рандомизированное исследование клинко-иммунологической эффективности местного применения растворов тактивина, беталейкина и бестима у больных ХГП. Для исследования было отобрано 99 больных в возрасте от 18 до 59 лет с ХГП (65 женщин и 34 мужчины), обратившихся за пародонтологической помощью в стоматологическую поликлинику Клиники ГБОУ ВПО ЮУГМУ

Минздрава России, поликлинику Управления ФСКН России по Челябинской области за период 2009–2012 гг. Организация работы основывалась на положениях Хельсинской декларации – от всех больных было получено информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения являлось наличие быстро прогрессирующего пародонтита, ГБ, ИБС, нефрологических заболеваний с хронической почечной недостаточностью III–IV стадии, нарушений церебрального кровообращения, острого воспалительного процесса не стоматологической локализации, сахарного диабета, алкоголизма, онкологических и психических заболеваний.

При постановке диагноза использовали классификацию болезней пародонта, принятую на XVI Пленуме Всесоюзного научного общества стоматологов в 1983 году и одобренную на Президиуме секции пародонтологии Российской академии стоматологии в 2001 году. С целью уточнения диагноза у всех больных проводили рентгенологическое обследование, которое включало анализ ортопантомограмм и прицельных рентгеновских снимков. Перед началом лечения и через 24 часа после его завершения проводилась клинко-квантифицированная оценка пародонтологического статуса. Уровень гигиены полости рта изучали с помощью упрощенного индекса OHI-S (Green, Vermillion, 1969). В качестве интегрального показателя потребности в лечении болезней пародонта рассчитывали индекс CPINT, предложенный ВОЗ (1978). Выраженность воспаления десны определяли с помощью обратимого индекса РМА, модифицированного С. Parma (1960). Тяжесть деструктивных процессов в пародонте оценивали с помощью пародонтального индекса PI (A. Russel, 1956). Степень кровоточивости десны определяли с помощью папиллярного индекса кровоточивости РВІ по U.P. Saxer и M.R. Muhlemann (1975) [4]. Для интегральной оценки функционального состояния слюнных желез проводили общую сиалометрию [11].

Иммунологическое исследование заключалось в определении в периферической крови общего количества лейкоцитов и лимфоцитов, содержание субпопуляций лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+, CD56+, CD95+) оценивали по методике С.В. Сибиряк с соавт. (1997).

Подсчитывали соотношение CD4+/CD8+. Концентрацию иммуноглобулинов классов А, М, G в сыворотке крови оценивали по методике Mancini G. et al. (1965) в модификации А.А. Тихомирова (1977). Исследование уровня концентрации комплемента (СН-50, С1, С3, С5) проводили методом молекулярного титрования (Красильников А.П., 1984). Концентрацию ЦИК в сыворотке крови определяли по методу В. Гашковой с соавт. (1978). Для функциональной активности нейтрофилов определяли фагоцитарную активность на модели поглощения частиц латекса (Фрейдлин И.С. и др., 1976), лизосомальную

активность (Фрейдлин И.С. с соавт., 1986), кислородзависимый метаболизм фагоцитов с помощью спонтанного и индуцированного НСТ-тестов (Маянский А.Н., Виксман М.Е., 1979).

Содержание иммуноглобулинов определяли в нестимулированной смешанной слюне, сбор которой проводили в течение 10 мин через 1 час после еды с предварительным полосканием полости рта водой, уровень иммуноглобулинов определяли методом ИФА (тест-системы "ИФА-БЕСТ-СТРИП", ЗАО "Вектор-Бест", РФ), концентрацию выражали в мг/л (sIgA) и мг/мл (IgA, IgM, IgG). Для определения цитокинов в ротовой жидкости (ИЛ-1 β , ИНФ- γ , ИЛ-4) были использованы соответствующие тест-системы для иммуноферментного анализа, произведенные ООО "Цитокин" (Санкт-Петербург). Определение концентрации цитокинов проводили строго по инструкциям, которые прилагались к каждой тест-системе. На спектрофотометре "Multiscan" определяли оптическую плотность всех проб, результаты концентрации цитокинов получали в пг/мл.

Непосредственно перед началом лечения ХГП больные, включенные в исследование, были распределены на 3 равновеликие группы (по 33 человека) с помощью процедуры "динамической рандомизации".

Все больные, включенные в исследование, получали одинаковый по объему и характеру комплекс базисных лечебных мероприятий, включающий индивидуальную (с использованием зубной пасты и ополаскивателя "Пародонтаск") и профессиональную гигиену полости рта (удаление зубных отложений ультразвуковым методом, аппаратом "Пьезон мастер", полировка зубов пастой "Детартрин"), промывание пародонтальных карманов 0,05% раствором хлоргексидина биглюконата. Перед лечением пародонтита проводилась санация полости рта: лечение зубов по поводу кариеса и его осложнений, удаление разрушенных зубов, замена некачественных пломб, неполноценных коронок и мостовидных протезов, избирательное шлифование по показаниям. Всем пациентам был рекомендован прием витаминных препаратов (таблетки аскорутин по 0,1 г 3 раза в день во время еды, курсом 1 месяц).

Пациентам 1-ой группы помимо базисного лечения ежедневно в межзубные промежутки с помощью шприца с тупой иглой вводили 0,01% раствор тактивина в количестве 1 мл, с последующим наложением защитной повязки "Septopack" (фирма "Septodont") на 2 часа. Пациенту было рекомендовано воздержаться от приема пищи и полоскания в течение этого времени. Больным 2-ой и 3-ей групп аналогичным образом назначали растворы беталейкина и бестима (соответственно). Растворы беталейкина и бестима готовили непосредственно перед использованием путем растворения содержимого 1 ампулы

в 1 мл физиологического раствора. Длительность дополнительного местного лечения зависела от степени тяжести ХГП: при легкой степени курс лечения составлял 5 дней, при средней степени – 7 дней и при тяжелой степени – 10 дней.

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных программ SPSS (версия 12). Данные обработаны методами дескриптивной статистики и представлены в виде средней арифметической и её стандартной ошибки ($M \pm m$). Для оценки исходной сопоставимости сформированных групп применяли критерий множественных сравнений Краскелла-Уоллиса. Анализ динамики изучаемых показателей в каждой группе проводили с помощью парного критерия Вилкоксона предназначенного для суждения о значимости различий в связанных выборках. О достоверности межгрупповых различий на заключительном этапе исследования судили по U-критерию Манна-Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Сформированные группы были сопоставимы по возрасту, полу, степени тяжести хронического пародонтита, пародонтальным индексам и другим клиническим показателям стоматологического статуса (табл. 1).

У пациентов всех групп после проведенного лечения объективно отмечались улучшение гигиенического состояния полости рта, уплотнение десневого края, снижение кровоточивости десен, уменьшение глубины пародонтальных карманов, уменьшение подвижности зубов. Это подтверждалось достоверным уменьшением индексов ОНІ-S, РМА, РВІ и РІ ($p < 0,05$) (табл. 2).

При этом в группах "беталейкин" и "бестим" было зарегистрировано более выраженное снижение индексов ОНІ-S, РМА и РВІ в сравнении с группой "тактивин" ($p < 0,05$).

Показатель сиалометрии статистически значимо был увеличен только в группе "тактивин" ($p < 0,05$). Лекарственные средства беталейкин и бестим не влияли на уровень сиалометрии.

Влияние местного применения иммуномодуляторов на уровень иммуноглобулинов в смешанной слюне приведены в табл. 3.

Все исследуемые лекарственные средства достоверно повышали уровень sIgA и IgA в смешанной слюне. Одновременно с этим локальное применение тактивина, беталейкина и бестима сопровождалось статистически значимым снижением концентрации IgM. А в группах "беталейкин" и "бестим" было выявлено достоверное

уменьшение уровня IgG ($p < 0,05$). При этом межгрупповых различий результатов лечения нами не выявлено. Это указывает на то, что тактивин, беталейкин и бестим проявляют одинаковую эффективность в отношении мукосального иммунитета полости рта.

Локальное применение иммунокорректирующих препаратов повлияло на уровень про- и противовоспалительных

цитоклинов в ротовой жидкости.

В группе "тактивин" отмечалась тенденция к снижению уровня провоспалительного цитокина ИЛ-1 β и достоверное уменьшение концентрации ИНФ- γ ($p < 0,05$). На уровень противовоспалительного ИЛ-4 в смешанной слюне тактивин не оказывал влияние (табл. 4).

Таблица 1.

Анализ сопоставимости групп пациентов, включенных в исследование.

Показатель	Группа			Статистическая значимость (p)
	Тактивин n=33	Беталейкин n=33	Бестим n=33	
Возраст, годы	43,45±1,82	41,70±1,72	43,30±1,82	0,758
Пол (мужчины/женщины)	10/23	12/21	11/22	0,874
ХГПЛС/ХГПСС/ ХГПТС	14/11/8	16/12/5	14/12/7	0,727
КПУ, баллы	12,00±0,87	10,85±0,75	11,61±0,82	0,894
ОНIS, баллы	1,73±0,08	1,62±0,11	1,72±0,10	0,687
РМА, %	39,97±2,57	34,67±2,76	37,18±2,55	0,381
PBI, баллы	2,03±0,10	1,87±0,10	1,97±0,13	0,689
PI, баллы	3,07±0,23	2,94±0,20	3,05±0,22	0,389
СРITN, баллы	2,34±0,09	2,25±0,10	2,37±0,10	0,702
Сиалометрия, мл	3,32±0,19	3,65±0,20	3,55±0,20	0,573
Наличие зубочелюстных аномалий (есть/нет)	22/11	19/14	20/13	0,744
Наличие протезов в полости рта (есть/нет)	10/23	8/25	9/24	0,860

* Примечание: показатели возраста больных, индексов КПУ, ОНIS, СРITN, РМА, PBI, PI и показателей сиалометрии представлены в виде средней арифметической и её стандартной ошибки (M±m); межгрупповые сопоставления проведены с использованием критерия Краскелла-Уоллиса. Все остальные показатели представлены количеством больных, у которых выявлен признак, обозначенный в соответствующей строке таблицы; межгрупповые сопоставления проведены с использованием критерия χ^2 Пирсона.

Таблица 2.

Влияние местного применения иммуномодуляторов на динамику пародонтологического статуса и показатели сиалометрии больных хроническим генерализованным пародонтитом (M±m).

Исследуемый показатель	Группа					
	Тактивин n=33		Беталейкин n=33		Бестим n=33	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ОНIS, баллы	1,73±0,08	0,84±0,07*	1,62±0,11	0,44±0,06* Δ	1,72±0,10	0,42±0,05* Δ
РМА, %	39,97±2,57	25,26±1,75*	34,67±2,76	17,12±1,65* Δ	37,18±2,55	19,51±1,52* Δ
PBI, баллы	2,03±0,10	1,08±0,05*	1,87±0,10	0,43±0,05* Δ \wedge	1,97±0,13	0,81±0,08* Δ
PI, баллы	3,07±0,23	2,14±0,18*	2,94±0,20	1,93±0,16*	3,05±0,22	2,14±0,17*
Сиалометрия, мл	3,32±0,19	3,55±0,24*	3,65±0,20	3,58±0,25	3,54±0,20	3,56±0,25

Примечание: * - различия достоверны по сравнению с исходными показателями в группе ($p < 0,05$; парный критерий Вилкоксона); Δ - достоверные различия с конечными показателями группы тактивин ($p < 0,05$; U - критерий Манна-Уитни); \wedge - достоверные различия с конечными показателями группы бестим ($p < 0,05$; U - критерий Манна-Уитни).

В свою очередь, в группе "бестим" отмечалось статистически значимое снижение уровня ИНФ- γ и увеличение концентрации ИЛ-4 ($p < 0,05$). Местное применение беталейкина при лечении ХГП сопровождалось достоверным уменьшением концентрации противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β и ИНФ- γ) и повышением уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-4 в ротовой жидкости ($p < 0,05$).

При межгрупповом сравнении результатов лечения беталейкин оказывал более выраженное действие на содержание цитокинов в смешанной слюне по сравнению с тактивин и бестимом ($p < 0,05$).

Все изучаемые лекарственные препараты (тактивин, беталейкин и бестим) статистически значимо снижали содержание лейкоцитов в периферической крови у больных ХГП ($p < 0,05$), не оказывая влияния при этом, на относительное и абсолютное количество лимфоцитов.

После проведенного лечения в группах "тактивин", "беталейкин" и "бестим" отмечалась тенденция к увеличению относительного содержания в периферической крови таких субпопуляций Т-лимфоцитов, как CD3+ и CD4+, несущественное снижение CD95+ и значения со-

отношения CD4+/CD8+. В свою очередь, уровень В-лимфоцитов (CD20+) имел тенденцию к повышению, но достоверных различий при этом не было.

Изучаемые лекарственные средства иммуномодулирующего действия, не оказывая влияния на относительное и абсолютное количество нейтрофилов в периферической крови, несущественно влияли на их активность. Интенсивность фагоцитоза и фагоцитарное число имели тенденцию к повышению во всех группах.

При оценке цитохимического профиля нейтрофильных гранулоцитов отмечалось несущественное увеличение активности кислородзависимого метаболизма в НСТ-спонтанном тесте и снижение его в НСТ-индуцированном тесте.

В свою очередь, лизосомальная активность нейтрофилов периферической крови у больных ХГП имела тенденцию к повышению в группах "тактивин" и "беталейкин" и статистически значимо была увеличена в группе "бестим" ($p < 0,05$).

При анализе влияния иммуномодуляторов на содержание иммуноглобулинов в периферической крови у больных с ХГП, только беталейкин несущественно умень-

Таблица 3.

Влияние местного применения иммуномодуляторов на уровень иммуноглобулинов в смешанной слюне больных хроническим генерализованным пародонтитом ($M \pm m$).

Исследуемый показатель	Группа					
	Тактивин n=33		Беталейкин n=33		Бестим n=33	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
sIgA, мг/л	205,3 \pm 11,02	274,9 \pm 15,13*	212,7 \pm 12,38	275,8 \pm 12,11*	223,6 \pm 12,81	273,1 \pm 13,87*
IgA, мг/мл	0,480 \pm 0,024	0,532 \pm 0,021*	0,463 \pm 0,025	0,534 \pm 0,022*	0,440 \pm 0,024	0,512 \pm 0,023*
IgM, мг/мл	0,030 \pm 0,002	0,024 \pm 0,002*	0,031 \pm 0,002	0,021 \pm 0,001*	0,029 \pm 0,002	0,023 \pm 0,002*
IgG, мг/мл	0,101 \pm 0,008	0,095 \pm 0,008	0,100 \pm 0,008	0,081 \pm 0,008*	0,099 \pm 0,008	0,083 \pm 0,008*

Примечание: * - различия достоверны по сравнению с исходными показателями в группе ($p < 0,05$; парный критерий Вилкоксона).

Таблица 4.

Влияние местного применения иммуномодуляторов на уровень цитокинов в смешанной слюне больных хроническим генерализованным пародонтитом ($M \pm m$).

Исследуемый показатель	Группа					
	Тактивин n=33		Беталейкин n=33		Бестим n=33	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ИЛ-1 β	53,79 \pm 3,39	42,60 \pm 2,54	51,35 \pm 3,51	30,21 \pm 1,58* Δ \wedge	51,64 \pm 3,39	37,29 \pm 1,95
ИНФ- γ	184,7 \pm 9,54	147,9 \pm 7,29*	171,8 \pm 11,21	98,01 \pm 5,26* Δ \wedge	178,5 \pm 11,37	122,9 \pm 7,74*
ИЛ-4	13,91 \pm 1,21	14,13 \pm 0,81	14,08 \pm 1,17	19,03 \pm 1,21* Δ \wedge	12,78 \pm 1,02	15,38 \pm 0,82*

Примечание: * - различия достоверны по сравнению с исходными показателями в группе ($p < 0,05$; парный критерий Вилкоксона); Δ - достоверные различия с конечными показателями группы тактивин ($p < 0,05$; U -критерий Манна-Уитни); \wedge - достоверные различия с конечными показателями группы бестим ($p < 0,05$; U -критерий Манна-Уитни).

шал содержание IgG. В свою очередь, в группе "беталейкин" был достоверно снижен уровень ЦИК ($p < 0,05$), тогда как в группах "тактивин" и "бестим" отмечалась лишь тенденция к его понижению.

Общая гемолитическая активность комплимента, а также концентрации основных белков системы комплимента – С1, С3 и С5 в периферической крови у больных ХГП после локального лечения иммуномодуляторами были несущественно увеличены по сравнению с исходными показателями во всех группах.

Анализируя результаты влияния местного применения иммуномодуляторов на уровень цитокинов в периферической крови у больных ХГП, можно констатировать, что только беталейкин достоверно снижал концентрацию провоспалительного цитокина ИЛ-1 β ($p < 0,05$). Тактивин и бестим не оказывали влияние на концентрацию интерлейкинов в сыворотке крови (табл. 5).

С целью изучения стоимости единицы эффекта изученных иммунокорректирующих препаратов нами был проведен анализ "затраты/эффективность" 7-дневного курса локального использования тактивина, беталейкина и бестима, необходимого для лечения ХГП средней степени. Этот анализ позволяет дать экономическую оценку целесообразности применения лекарственного средства на основании сопоставления его стоимости и выраженности клинически значимых эффектов. Цель данного анализа заключается в выборе местного медикаментозного вмешательства с наименьшим соотношением цены и эффективности [5].

Для реализации поставленной цели, были просчитаны курсовые дозы иммуномодуляторов для дополнительной местной терапии ХГП средней степени. Для инстилляций в пародонтальные карманы в области обеих челюстей каждому больному требовалось в среднем 1 мл раствора исследуемого медикаментозного препарата. В первое и последующие посещения обрабатывали пародонтальные карманы в области обеих челюстей. Таким образом, курсовая доза для одного пациента с ХГП средней степени составила 7 мл раствора каждого лекарственного средства.

В качестве показателей эффективности, мы использовали изменения пародонтологических индексов РВ1 и Р1 у больных ХГП. Средняя величина эффекта лечения одного пациента рассчитывалась как разница между средними показателями индекса РВ1 и РВ1 в группах с применением изученных медикаментозных препаратов на заключительном этапе исследования. При определении размера прямых затрат на лекарственные средства в денежном выражении использовали розничные цены в рублях на лекарственные средства в аптечной сети от 01.02.2015 г.

В результате фармакоэкономического анализа было установлено, что наилучший показатель "затраты/эффективность" по индексу РВ1 был получен после локального применения тактивина. Величина соответствующего соотношения в группе "тактивин" оказалась в 2,5 раза ниже, чем в группе больных, получавших беталейкин и в 2,1 раза ниже, чем в группе "бестим" (табл. 6).

Преимущество применения тактивина в комплексном лечении ХГП подтверждается также показателем соотношения "затраты/эффективность" по индексу Р1. В группе пациентов, получавших тактивин, показатель оказался в 3,5 раза ниже, чем в группе "беталейкин", и в 2,6 раза ниже, чем в группе "бестим".

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, дополнительное локальное применение иммуномодуляторов значительно повысило эффективность комплексного лечения больных ХГП. Это выразилось в улучшении пародонтологического статуса пациентов и нормализации содержания иммуноглобулинов, про- и противовоспалительных цитокинов в смешанной слюне. Наиболее эффективным при этом оказалось местное применение беталейкина, который достоверно снижал концентрацию ЦИК и провоспалительного ИЛ-1 β в периферической крови. При этом, по показателям соотношения "затраты/эффективность" он превосходит тактивин в 2,5–3,5 раза, а бестим в 1,2–1,4 раза.

Таблица 5.

Влияние местного применения иммуномодуляторов на уровень цитокинов в периферической крови больных хроническим генерализованным пародонтитом ($M \pm m$).

Исследуемый показатель	Группа					
	Тактивин n=33		Беталейкин n=33		Бестим n=33	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ИЛ-1 β	86,24 \pm 3,06	87,91 \pm 2,19	84,30 \pm 2,86	80,92 \pm 3,15* Δ	85,14 \pm 2,44	86,19 \pm 1,53
ИНФ- γ	341,6 \pm 15,01	350,6 \pm 11,83	314,3 \pm 15,16	312,4 \pm 13,93	333,1 \pm 16,01	319,1 \pm 12,06
ИЛ-4	30,23 \pm 1,53	30,75 \pm 1,08	28,98 \pm 1,71	29,59 \pm 1,23	30,91 \pm 1,57	31,44 \pm 1,28

Примечание: * - различия достоверны по сравнению с исходными показателями в группе ($p < 0,05$; парный критерий Вилкоксона); Δ - достоверные различия с конечными показателями группы тактивин ($p < 0,05$; U - критерий Манна-Уитни).

Таблица 6.

Анализ показателя "затраты-эффективность" по результатам использования тактивина, беталейкина и бестима, применяемых для местного лечения хронического генерализованного пародонтита.

Показатель	Тактивин 0,01%, ампулы по 1 мл (n=5)	Беталейкин 1 мг, ампулы по 1 мл (n=5)	Бестим 100 мг, ампулы по 1 мл (n=5)
Цена стандартной упаковки, руб.	950	3646,50	2400
Количество упаковок на курс лечения 1 пациента	1,4	1,4	1,4
Стоимость курса лечения 1 пациента, руб.	1330	5105,10	3360
Динамика индекса РВІ			
Средняя величина эффекта лечения 1 пациента по индексу РВІ (баллы)	0,95	1,44	1,16
Соотношение "затраты - эффективность"	1400	3545,21	2896,55
Динамика индекса РІ			
Средняя величина эффекта лечения 1 пациента по индексу РІ (баллы)	0,93	1,01	0,91
Соотношение "затраты - эффективность"	1430,11	5054,55	3692,31

ЛИТЕРАТУРА

- Ахмедов, Г.Д. Клиническая эффективность цитокиноотерапии инфекционно-воспалительных осложнений хирургических вмешательств в полости рта / Г.Д. Ахмедов // *Стоматология*. – 2012. – № 3. – С. 53–55.
- Григорян, С.С. Эффективность линимента циклоферона в комплексной терапии пародонтита и мониторинг цитокинового профиля десневой жидкости больных / С.С. Григорян, Г.М. Барер, Н.В. Постнова // *Стоматология*. – 2010. – № 5. – С. 17–20.
- Гуломов, З.С. Эффективность беталейкина у больных с гнойными заболеваниями околоносовых пазух / З.С. Гуломов // *Вестник Авиценны*. – 2010. – № 4. – С. 113–118.
- Дунызина Т.М. Современные методы диагностики заболеваний пародонта: Методическое пособие для врачей и студентов стоматологических факультетов / Т.М. Дунызина, Н.М. Калинина, И.Д. Никифорова. – Изд-во "Санкт-Петербургский институт стоматологии", 2001. – 48 с.
- Клинико-экономический анализ / под ред. П.А. Воробьева. – Москва : Ньюдиамед, 2008. – 778 с.
- Кравченко, Е.В. Ронколейкин в комплексном лечении заболеваний пародонта / Е.В. Кравченко, Д.С. Кравченко // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – № 7. – С. 355–358.
- Круглякова, Е.П. Цитокиноотерапия в комплексном лечении больных с одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.П. Круглякова. – Москва, 2011. – 26 с.
- Латюшина, Л.С. Клинико-иммунологическая оценка эффективности локальной иммунокоррекции в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Л.С. Латюшина. – Челябинск, 2009. – 51 с.
- Марачева, Н.М. Влияние иммуномодулятора бестим на клиническое течение посттравматического увеита при проникающих ранениях глазного яблока / Н.М. Марачева, И.Е. Панова // *Вестник Южно-Уральского гос. университета*. – 2012. – № 42. – С. 109–113. – (Серия : Образование, здравоохранение, физическая культура).
- Мосеева, М.В. Оценка эффективности использования топических иммуномодуляторов в комплексе лечебно-профилактической помощи пациентам с хроническим генерализованным пародонтитом / М.В. Мосеева, С.Л. Блашкова, П.Ю. Садилова [и др.] // *Мед. альманах*. – 2010. – № 3. – С. 150–151.
- Питаева, А.Н. Физико-химические методы исследования смешанной слюны в клинической и экспериментальной стоматологии : учебное пособие / А.Н. Питаева, А.П. Коршунова, В.Г. Дистель [и др.]. – Омск : ОмГМА, 2001. – 40 с.
- Сафонова Т.А. Клинико-иммунологическое исследование эффективности применения препарата "Беталейкин" в комплексном лечении пародонтита: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.А. Сафонова. – Екатеринбург, 2010. – 22 с.
- Соболева, Л.А. Иммунотропная терапия пародонтита у больных с хроническими вирусными и бактериальными инфекциями / Л.А. Соболева, Р.Р. Сякин, Е.Н. Блишкова [и др.] // *Стоматология*. – 2010. – № 3. – С. 20–22.
- Шамсидинов, Б.Н. Бестим при лечении хронических гнойных риносинуситов / Б.Н. Шамсидинов, З.С. Гуломов, З.С. Файзоев [и др.] // *Научно-практический журнал ТИППМК*. – 2013. – № 2. – С. 213–215.