**Прием Омега-3 ПНЖК и аспирина в качестве дополнительной терапии к лечению заболеваний пародонта у пациентов с сахарным диабетом 2 типа**

**Рандомизированное клиническое исследование**

**Введение**

Пародонтит является вызванным бактериальной инфекцией воспалительным заболеванием, приводящим к разрушению тканей пародонта. Развитие заболевания определяется комплексным взаимодействием биопленки полости рта, генов организма-хозяина, образом жизни и факторами окружающей среды [1\*]. На долю воспалительного иммунного ответа приходится почти 80% риска повреждения тканей пародонта [2,3\*].

Диабет является одним из основных факторов риска развития заболеваний пародонта [4\*]. С пародонтитом и повышенным риском потери зубов скорее связаны не сам диагноз и этиология диабета, а уровень гипергликемии [4–6\*]. Нарушение заживления ран у людей с гипергликемией может повысить восприимчивость к пародонтиту и сократить период ремиссии.

Известно, что лежащий в основе диабета механизм является фактором риска пародонтита. Однако ответная реакция пациентов с сахарным диабетом на различные методы лечения заболеваний пародонта недостаточна изучена.

Золотым стандартом лечения пародонтита является механическое разрушение над- и поддесневой биопленки [7\*].

Консервативная терапия заболеваний пародонта включает удаление зубного налёта и выравнивание поверхности корня по квадрантам. Однако обработка всех зубов в течение 24 часов также показала равную эффективность [8\*]. Принимая во внимание гипервоспалительный профиль пациентов с диабетом, была выдвинута гипотеза, что проведение дополнительных методов лечения, влияющих на ответ организма-хозяина, может способствовать эффективности основного лечения таких пациентов.

В ранее проведенных исследованиях было изучено терапевтическое действие полиненасыщенных жирных кислот омега-3 (ω-3 ПНЖК), включающих докозагексаеновую кислоту (DHA) и эйкозапентаеновую кислоту (EPA), при ревматоидном артрите, язвенном колите, атеросклерозе, сердечно-сосудистых заболеваниях, раке, псориазе и пародонтите [9\*]. Было выявлено, что достижению положительных результатов способствовало действие специализированных про-резолвирующих медиаторов (SPM), биосинтезируемых из ω-3 ПНЖК (резолвины, протектины и марезины), а также активация эндогенных SPM (липоксинов) [10–12\*].

Исследования также показали, что аспирин запускает синтез про-резолвирующих аспирин-активированных резолвинов, протекинов, и липоксинов, обладающих более выраженным действием и более длительным периодом полураспада в крови [13-15\*].

За счет уменьшения инфильтрации нейтрофилов, регулирования синтеза цитокинов/хемокинов, ослабления выработки системного C-реактивного белка и интерлейкина-1, уменьшения выработки RANKL и регуляции противовоспалительных цитокинов, секретируемых макрофагами [20\*], SPM способствуют разрешению воспаления [16-20\*].

Согласно результатам плацебо контролируемого рандомизированного клинического исследования, дополнительный пероральный прием ω-3 ПНЖК и аспирина в течение 6 месяцев приводил к уменьшению средней глубины зондирования (PD), показателей уровня клинического прикрепления зубодесневого соединения (CAL) , а также снижению уровней RANKL и MMP-8 в слюне у лиц с хроническим генерализованным пародонтитом тяжелой степени тяжести [21\*].

По данным других клинических исследований, основанных на анализе данных меньшего количества пациентов и более короткими периодами наблюдения, при комбинированным использовании ω-3 ПНЖК, положительные результаты лечения были более выражены, чем при изолированном использовании ω-3 ПНЖК [22-25\*].

**Цель**

Цель данного исследования заключалась в оценке воздействия ежедневного парентерального приема 3 г рыбьего жира с ω-3 ПНЖК и 100 мг аспирина, назначенных на 2 месяца в качестве дополнительной терапии к основному лечению заболеваний пародонта, на состояние тканей пародонта и иммунологические показатели пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа.

**Материалы и методы**

В исследовании принимали участие семьдесят пять пациентов. Пациенты были рандомно распределены на 3 группы (n=25/группа):

* контрольная группа: лечение заболеваний пародонта и последующий прием плацебо в течение 2 месяцев;
* первая тестовая группа (ТГ-1): прием 3 г рыбьего жира (900мг ω-3 ПНЖК) и 100 мг аспирина ежедневно в течение 2 месяцев **после** проведения лечения заболеваний пародонта;
* вторая тестовая группа (ТГ-2): прием 3 г рыбьего жира (900мг ω-3 ПНЖК) и 100 мг аспирина ежедневно в течение 2 месяцев **до** проведения лечения заболеваний пародонта.

Лечение заболеваний пародонта включало удаление зубных отложений и сглаживание поверхности корней под местной анестезией в одно посещение.

Клиническая оценка параметров контрольной группы и ТГ-1 производилась на исходном уровне (t0), а также через 3 месяца (t1) и 6 месяцев (t2) после лечения заболеваний пародонта.

Измерения параметров оценки для ТГ-2 производились до терапии ω-3 ПНЖК и аспирином (t0), после терапии ω-3 ПНЖК и аспирином до лечения заболеваний пародонта (t1) и через 6 месяцев после лечения заболеваний пародонта (t2).

Параметры оценки: глубина зондирования (PD); уровень клинического прикрепления (CAL); рецессия десны; кровотечение при зондировании; накопление наддесневой биопленки/индекс зубного налета/количество наддесневой биопленки (Pl).

Для оценки уровней гликированного гемоглобина (HbA1c) проводилось исследование периферической крови в точках t0 и t2.

Формула расчета индекса массы тела (ИМТ): вес (кг)/рост2 (м2).

*Иммунологический анализ*

После предварительного удаления наддесневой биоплёнки проводился сбор образцов десневой жидкости в области двух пародонтальных карманов глубиной зондирования ≥5 мм.

Уровни воспалительных маркеров интерферонов IFN-γ, IL-1β, IL-6, IL-8, IL-4, IL-10, фактора некроза опухоли-α (TNF-α), воспалительного белка макрофагов MIP-1α и хемотаксического белка 1 моноцитов MCP-1 проанализированы с помощью мультиплексного анализа ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay).

**Результаты**

Средний возраст (в годах) составил 54,9±9,7 для контрольной группы, 55,6±8,3 для ТГ-1 и 54,4±10,2 для ТГ-2, без статистической разницы между группами.

Среднее количество зубов составило 21,5±3,4 для контрольной группы, 20,8±4,6 для ТГ-1 и 22,2±3,9 для ТГ-2.

Во всех группах ИМТ у большинства пациентов в t0 был выше уровня избыточного веса. Средние показатели ИМТ (кг/м2) составили 31,5±3,5 для контрольной группы, 30,8±4,6 для ТГ-1 и 29,1±6,2 для ТГ-2 (p>0,05).

*Оценка состояния тканей пародонта*

Данные обследования тканей пародонта, такие как средняя глубина зондирования (PD), средний уровень клинического прикрепления (CAL), кровотечение при зондировании (% BoP) и индекс зубного налета (% Pl), представлены в Таблице 1.

В t0 статистически значимых различий между группами по представленным параметрам не выявлено.

При внутригрупповом сравнении были выявлены статистически значимые различия средних значений показателя PD для контрольной группы и ТГ-1 в момент t1, отличия для ТГ-2 отсутствовали.

При внутригрупповом сравнении через 6 месяцев после проведения лечения заболеваний пародонта статистически значимые различия средних значений показателя PD были выявлены для всех групп.

При межгрупповом сравнении значимой разницы среднего показателя PD и снижения PD (Δ PD) от t0 до t2 не выявлено.

При внутригрупповом сравнении были выявлены значительные изменения средних показателей CAL для ТГ-1 в момент t1 и для обеих тестовых групп в момент t2. Для контрольной группы с течением времени значимой разницы не обнаружено.

При межгрупповом сравнении значимой разницы в средних показателях CAL и повышения уровня клинического прикрепления (ΔCAL) от t0 до t2 не выявлено.

При внутригрупповом сравнении были выявлены статистически значимая разница показателей кровотечения при зондировании для контрольной группы и ТГ-1 в t1 и t2.

Для ТГ-2 в период времени t1 существенных различий не выявлено.

При межгрупповом сравнении получены статистически значимые различия в момент времени t1 между контрольной группой и ТГ-1, а также между ТГ-1 и ТГ-2. Статистически значимая разница уменьшения кровотечения при зондировании получена для ТГ-2.

При внутригрупповом сравнении выявлена статистически значимая разница показателя Pl во всех группах в момент t1 и для обеих тестовых групп в момент t2.

Межгрупповое сравнение не выявило статистически значимой разницы в какие-либо моменты времени.

При межгрупповом сравнении статистически значимая разница снижения Pl (Δ Pl) получена для ТГ-1.

Таблица 1. Оценка состояния пародонта

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметр | **Отрезки времени** | **Контрольная группа (n=25)** | **ТГ-1 (n=25)** | **ТГ-2 (n=25)** | **р value** |
| Глубина зондирования (PD) | t0 | 3.3 ± 0.5 | 3.3 ± 0.6 | 3.2 ± 0.5 | >0.05 |
| t1 | 2.9 ± 0.4 | 2.8 ± 0.4 | 3.1 ± 0.6 | 0.00 |
| t2 | 2.9 ± 0.4 | 2.9 ± 0.4 | 2.9 ± 0.4 | >0.05 |
| Δt0-t2 | 0.4 ± 0.3 | 0.4 ± 0.3 | 0.4 ± 0.3 | 0.40 |
| Уровень клинического прикрепления (CAL) | t0 | 3.8 ± 0.6 | 3.9 ± 0.8 | 3.8 ± 0.8 | >0.05 |
| t1 | 3.5 ± 0.7 | 3.5 ± 0.8 | 3.8 ± 1.0 | >0.05 |
| t2 | 3.6 ± 0.6 | 3.4 ± 0.8 | 3.5 ± 0.8 | >0.05 |
| Δt0-t2 | 0.2 ± 0.4 | 0.5 ± 0.6 | 0.3 ± 0.3 | 0.14 |
| Кровотечение при зондировании | t0 | 48.9 ± 20.0 | 46.1 ± 20.2 | 44.7 ± 18.3 | >0.05 |
| t1 | 32.5 ± 15.7 | 30.4 ± 16.1 | 37.7 ± 13.0 | 0.04 |
| t2 | 34.7 ± 15.9 | 28.6 ± 14.8 | 24.4 ± 9.8 | >0.05 |
| Δt0-t2 | 14.1 ± 17.9 | 17.5 ± 14.9 | 20.3 ± 12.5 | 0.02 |
| Индекс зубного налета (% Pl) | t0 | 58.1 ± 22.0 | 52.6 ± 16.0 | 55.1 ± 13.1 | >0.05 |
| t1 | 39.2 ± 19.8 | 37.3 ± 17.9 | 39.2 ± 11.9 | >0.05 |
| t2 | 44.1 ± 16.6 | 32.1 ± 14.7 | 42.7 ± 11.2 | >0.05 |
| Δt0-t2 | 14.1 ± 25.2 | 20.6 ± 21.1 | 12.3 ± 14.9 | 0.02 |
| Уменьшение глубины зондирования при PD=5-6 мм | Δt0-t2 | 1.1 ± 0.2 | 1.2 ± 0.2 | 1.3 ± 0.2 | >0.05 |
| Уменьшение глубины зондирования при PD ≥7 мм | Δt0-t2 | 2.0 ± 0.2 | 1.9 ± 0.2 | 2.0 ± 0.2 | >0.05 |
| Повышение уровня клинического прикрепления при PD=5-6 мм | Δt0-t2 | 0.8 ± 0.2 | 1.3 ± 0.2 | 0.8 ± 0.2 | 0.04 |
| Повышение уровня прикрепления ЗДС при PD ≥7 мм | Δt0-t2 | 1.6 ± 0.3 | 2.6 ± 0.3 | 0.8 ± 0.3 | 0.00 |

Анализ уменьшения глубины зондирования (ΔPD) и повышения уровня клинического прикрепления (ΔCAL) проводился в области пародонтальных карманов (ПК) глубиной 5-6 мм и ≥7 мм (Таблица 1). Статистически значимой разницы ΔPD между группами не выявлено.

ΔCAL в ТГ-1 был выше как при PD=5-6 мм, так и при PD ≥7 мм.

Конечной клинической точкой лечения являлось наличие ≤4 пародонтальных карманов с PD ≥5 мм. Результаты сравнения количества и процента пациентов, достигших конечной точки лечения, представлены в Таблице 2. Конечной точки лечения заболеваний пародонта достигли четыре пациента (16%) контрольной группы, 10 пациентов (40%) группы ТГ-1 и 9 пациентов (36%) группы ТГ-2. Статистически значимая разница выявлена для групп ТГ-1 и ТГ-2 по сравнению с контрольной группой (Таблица 2).

Таблица 2. Количество и процент пациентов, достигших или не достигших конечной клинической точки, и количество участков с глубиной зондирования ≥5 мм

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Параметр** | **Отрезки времени** | **Контрольная группа (n=25)** | **ТГ-1 (n=25)** | **ТГ-2 (n=25)** | **p value** |
| Достигли конечной точки исследования | t2 | 4 (16%) | 10 (40%) | 9 (36%) | 0.00 |
|  Не достигли конечной точки исследования | t2 | 21 (84%) | 15 (60%) | 16 (64%) |
| Участки с глубиной зондирования ≥5 мм | t0 | 22.5 ± 9.2 | 20.2 ± 12.2 | 20.3 ± 18.7 | >0.05 |
| t1 | 11.4 ± 8.5 | 9.4 ± 8.6 | 19.1 ± 17.2 | >0.05 |
| t2 | 11.1 ± 10.0 | 9.1 ± 7.8 | 9.6 ± 9.9 | >0.05 |
| Δt0-t2 | 10.6 ± 1.2 | 11.6 ± 1.2 | 11.0 ± 1.2 | >0.05 |

*Гликемия*

Для контрольной группы средний HbA1c составлял 8,16% в t0 и 8,10% в t2.

Для ТГ-1 средний HbA1c составлял 8,14% в t0 и 7,63% в t2, со статистически значимыми различиями.

Для ТГ-2 средний HbA1c составлял 8,08% в t0 и 7,97% в t2.

*Параметры иммунологического анализа*

Было проведено внутригрупповое сравнение уровней концентрации противовоспалительных цитокинов IL-1β, TNF-α и IL-6.

Были выявлены значительные изменения IL-1β для ТГ-1 в t1. В t2 были выявлены статистически значимые изменения уровней IL-1β для всех групп.

Во время всего периода исследования статистически значимых изменений уровня TNF-α для всех исследуемых групп не выявлено.

Было выявлено снижение уровня концентрации IL-6 для ТГ-1 в t1 и t2. Статистически значимых различий для контрольной группы и ТГ-2 не выявлено.

При анализе хемокинов наблюдалось снижение уровней концентрации IL-8 для ТГ-1 в t1 и t2 и для ТГ-2 в t2, без существенных различий для контрольной группы.

Было выявлено снижение уровня концентрации MIP-1α для ТГ-2 в t2, значительных различий для контрольной группы и ТГ-1 не выявлено.

Статистически значимой разницы в уровнях концентрации МСР-1 для всех исследуемых групп не обнаружено.

При анализе цитокинов семейства Th, наблюдалось снижение уровней концентрации IFN-γ для ТГ-1 в t1 и для ТГ-2 в t2. Для контрольной группы статистически значимых различий не обнаружено.

При внутри- и межгрупповом сравнении изменения уровней противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 не выявлено.

**Выводы**

По результатам настоящего исследования назначение ежедневного приёма добавок ω-3 ПНЖК и низких доз аспирина на период 2 месяцев в качестве дополнительной терапии к лечению заболеваний пародонта оказывают положительное влияние на состояние тканей пародонта и иммунологические показатели пациентов с сахарным диабетом 2 типа, особенно если дополнительная терапия начинается после проведения основного лечения заболеваний пародонта.

\*Указатели ссылок в квадратных скобках соответствуют списку литературы в первоисточнике.