

На правах рукописи

ГВОЗДЕВА АНАСТАСИЯ ВЛАДИМИРОВНА

**КЛИНИЧЕСКАЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА
ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕСТЕРОИДНОГО
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРЕПАРАТА ГРУППЫ
КОКСИБОВ ПРИ АМБУЛАТОРНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ
СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ**

3.1.7 - стоматология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО МГМСУ имени А.И. Евдокимова Минздрава РФ)

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор **Панин Андрей Михайлович**

Научный консультант:

Доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН **Кушлинский Николай Евгеньевич**

Официальные оппоненты:

Гажва Светлана Иосифовна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра стоматологии факультета дополнительного постдипломного образования, заведующий кафедрой

Лепилин Александр Викторович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, заведующий кафедрой

Ведущая организация:

Академия постдипломного образования федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» России (МЗ РФ)

Защита диссертации состоится «19» января 2022 года в 10:00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.016.04, созданного на базе ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, по адресу 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4, лекционный зал им. Н.А. Семашко.

Почтовый адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (127206, г. Москва, ул. Вучетича, д. 10а) и на сайте <http://dissov.msmsu.ru>.

Автореферат разослан « _____ » _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент

Дашкова Ольга Павловна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработки.

В современной амбулаторной хирургической стоматологии особенно актуальным является вопрос ведения больных в послеоперационном периоде. Болевой синдром и отек, связанные с непосредственной травмой кости, мышечных волокон, а также повреждением системы микроциркуляции усугубляют течение воспалительного процесса и приводят к снижению качества жизни [Базикян Э.А. , 2005; Veirne O.R., 2008].

Воспалительная реакция, развивающаяся в зоне оперативной травмы, является комплексной реакцией, в которую вовлечен каскад биохимических факторов, включая такие медиаторы, как гистамин, кинины, простагландины, интерлейкины [Пахомова И.Г. , 2014; Meek I.L. , 2013]. Патогенез локальной воспалительной реакции тесно связан с балансом провоспалительных цитокинов и противовоспалительных медиаторов. [Овечкин А.М., 2009]. Одним из важнейших провоспалительных цитокинов является интерлейкин 6 (ИЛ-6), обладающий множественными эндокринными и метаболическими эффектами [Beklen A., 2007]. Важную роль в локальных воспалительных реакциях играют матриксные металлопротеиназы, представляющие собой семейство ферментов, участвующих в процессах тканевого ремоделирования [Кушлинский Н.Е., 2012]. Протеолитическая активность матриксных металлопротеиназ контролируется активацией проферментов и ингибированием активных ферментов тканевыми ингибиторами металлопротеиназ. Матриксная металлопротеиназа-2 (ММП-2) участвует в деградации коллагена 4 типа, являющегося одним из главных компонентов базальных мембран, может приводить к уменьшению воспаления и обеспечивает вазоконстрикцию [Le N., 2007]. Матриксная металлопротеиназа-8 (ММП-8), приводит к началу разрушения экстрацеллюлярного матрикса, особенно при патологических воспалительных процессах [Sounni N. E, 2011]. Большую роль в стимуляции неоангиогенеза играет фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС/VEGF). ФРЭС влияет на проницаемость сосудов, принимает участие в процессах неоваскуляризации при патологических процессах,

а также является мощным ангиогенным белком в различных экспериментальных системах. В настоящее время, роль биохимических факторов в локальном иммунном ответе в послеоперационном периоде после амбулаторных стоматологических вмешательств практически не изучена.

Для контроля воспалительного процесса в амбулаторной стоматологической практике применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). В амбулаторной стоматологической практике НПВП применяют при болевом синдроме, воспалительных процессах, травмах челюстно-лицевой области, для снятия болей невралгического характера, для превентивной анальгезии перед выполнением операций, для уменьшения послеоперационной боли, отека и воспаления [Зорян Е.В., 2015]. Важной задачей является поиск и внедрение в хирургическую стоматологическую практику ряда современных противовоспалительных препаратов, обладающих наибольшей эффективностью и минимальной частотой нежелательных побочных реакций. Одним из таких препаратов является НПВП селективного действия эторикокиб, который действует путем подавления фермента циклооксигеназы-2, но не оказывают действия на циклооксигеназу-1 [Каратеев А.Е., 2015, Chuang S.Y., 2015, Brune K., 2015]. Изучение действия препарата эторикокиб для профилактики послеоперационной боли и уменьшения воспалительных реакций является перспективной задачей хирургической стоматологии.

Актуальным также является вопрос объективной оценки степени воспалительной реакции и оценки динамики проводимой противовоспалительной терапии, с учетом не только клинических характеристик, но и с оценкой биохимического состава слюны пациентов, включающего анализ таких показателей, как интерлейкин-6, ММП-2, ММП-8 и ФРЭС, которые активно участвуют в формировании местных воспалительных реакций. Подобное комплексное и детальное исследование широкого спектра биохимических факторов в смешанной слюне в послеоперационном периоде ранее после амбулаторных стоматологических вмешательства не проводилась, что и определило цели и задачи данной научной работы.

Цель исследования

Клинико-лабораторная оценка противовоспалительного и анальгезирующего эффектов препарата эторикокиб у пациентов при амбулаторных хирургических стоматологических вмешательствах.

Задачи исследования

1) На основании клинических данных обосновать противовоспалительный и анальгезирующий эффекты препарата эторикокиб в дозе 90 мг у больных при хирургических стоматологических вмешательствах.

2) Изучить уровни провоспалительного цитокина интерлейкина 6, матриксных металлопротеиназ 2 и 8 типа и фактора роста эндотелия сосудов у пациентов в смешанной слюне в динамике - до и после амбулаторного хирургического стоматологического вмешательства при использовании препарата эторикокиб 90 мг.

3) Оценить анальгезирующий и противовоспалительный эффекты эторикокиба в дозе 90 мг у пациентов при амбулаторных хирургических стоматологических вмешательствах с учетом содержания в смешанной слюне биохимических маркеров: интерлейкина 6, матриксных металлопротеиназ 2 и 8 типов и фактора роста эндотелия сосудов.

4) Разработать алгоритм применения препарата эторикокиб в амбулаторной хирургической стоматологической практике с учетом клинических и лабораторных данных количественного содержания интерлейкина 6, матриксных металлопротеиназ 2 и 8 типов и фактора роста эндотелия сосудов в смешанной слюне пациентов.

Научная новизна исследования

В результате проведенных исследований изучено влияние нестероидного противовоспалительного препарата эторикокиб в дозе 90 мг у больных на процессы заживления в послеоперационном периоде при амбулаторных хирургических стоматологических вмешательствах.

Впервые в отечественной стоматологии дана объективная оценка проти-

вовоспалительного и анальгезирующего эффектов препарата эторикоксиб в дозе 90 мг с учетом иммуноферментного исследования уровней ИЛ-6, ФРЭС и матриксных металлопротеиназ (ММП-2, ММП-8) в смешанной слюне пациентов.

Разработана схема снижения выраженности воспалительных реакций и схема более эффективного анальгезирующего эффекта эторикоксиба после амбулаторных хирургических стоматологических вмешательств.

Клинически и лабораторно обосновано применение препарата эторикоксиб в дозировке 90 мг для профилактики воспалительных послеоперационных осложнений в амбулаторной хирургической стоматологической практике.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные данные углубляют представления о локальных молекулярно-биологических процессах, происходящих в послеоперационном периоде при амбулаторных хирургических стоматологических вмешательствах на фоне противовоспалительного и анальгезирующего воздействия. Оценена динамика интерлейкина 6 как одного из ключевых провоспалительных цитокинов, матриксных металлопротеиназ (ММП-2, ММП-8), играющих важную роль в ремоделировании тканей и регуляции воспалительных процессов, а также фактора роста эндотелия сосудов, отвечающего за процессы реваскуляризации в послеоперационной области.

На основании результатов проведенных исследований разработана схема назначения препарата эторикоксиб в дозировке 90 мг в пред- и послеоперационном периодах при амбулаторных хирургических стоматологических вмешательствах, что позволяет расширить диапазон лекарственной терапии болевого синдрома, уменьшить число осложнений воспалительного характера, а также уменьшить медикаментозную нагрузку в послеоперационном периоде.

Методология и методы исследования

По своей структуре диссертационная работа является проспективным контролируемым исследованием, выполненным с включением пациентов с ре-

тенцией и дистопией зубов, получавших препарат эторикоксиб, комбинированную терапию эторикоксиб + антибактериальные препараты, и пациентов с вышеуказанными диагнозами, не получавших эторикоксиб, а также контрольную группу без стоматологической патологии.

Использованы следующие методы исследования: клиническое стоматологическое обследование в дооперационном периоде, динамическое наблюдение в послеоперационном периоде, лабораторные исследования смешанной слюны (ИЛ-6, ФРЭС ММП-2, ММП-8) с использованием стандартизированных иммуноферментных методов, рентгенологические методы исследования: ортопантомография и конусно-лучевая компьютерной томография, статистическая обработка полученных результатов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Нестероидный противовоспалительный препарат эторикоксиб в средней терапевтической дозировке 90 мг оказывает выраженное анальгезирующее и противовоспалительное действие при амбулаторных хирургических стоматологических вмешательствах при коротком курсе применения.
2. В целях оценки противовоспалительного и обезболивающего эффектов препарата эторикоксиба рекомендуется динамическое определение биохимических маркеров ММП-2, ММП-8, ИЛ-6 и ФРЭС в смешанной слюне больных до и после амбулаторных хирургических стоматологических вмешательств.
3. При назначении эторикоксиба в средней терапевтической дозировке 90 мг в раннем предоперационном периоде возможно сокращение сроков медикаментозной терапии.

Личный вклад автора в исследование

Автором самостоятельно проведен поиск и анализ отечественных и зарубежных литературных источников по теме диссертационного исследования, разработан дизайн исследования, проработаны его цель и задачи, а также выра-

ботана соответствующая поставленным задачам методология. Автор проводил отбор пациентов согласно критериям включения и невключения, клиникостоматологическое обследование пациентов в дооперационном периоде, участвовал в проведении амбулаторных операций и самостоятельно их проводил, осуществлял мониторинг в ходе динамического наблюдения за больными в послеоперационном периоде. Диссертант проводил комплексную интерпретацию данных лучевых и лабораторных исследований. Автором выполнен статистический анализ клинических, инструментальных и лабораторных данных исследования, проведено их обобщение и сопоставление с данными мировой и отечественной литературы, сформулированы выводы и предложены практические рекомендации.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность полученных в диссертационной работе результатов подтверждается достаточным объемом полученных данных, по результатам клинических, рентгенологических, лабораторных исследований, проведенных в соответствии с современными стандартами. Используемые в работе данные ортопантомографии и, при необходимости, конусно-лучевой компьютерной томографии получены на оборудовании, позволяющем получать высококачественную визуализацию оперируемой области. Биохимические лабораторные методы проводили с использованием стандартизованных иммуноферментных наборов реактивов на высокоточном автоматическом анализаторе. Статистический анализ проведен с использованием методов непараметрической статистики в соответствии с международными «Статистическими принципами для клинических исследований».

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на:

- 1) XXIII Российском Национальном Конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2016 год).
- 2) Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 70-летию образования в МГМСУ им. А.И. Евдокимова

«Инновационные здоровьесберегающие технологии в медицине и образовании» (Москва, 2016 год).

3) 13 Всероссийском стоматологическом форуме и выставке Дентал-Ревю (Москва, 2016 год).

4) Научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы современной медицины и фармации» (Минск, 2016 год).

5) XXXVIII научной конференции молодых ученых МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Москва, 2016).

Диссертация апробирована 19 октября 2020 г. на межкафедральном собрании научных сотрудников кафедры хирургической соматологии стоматологического факультета, кафедры фармакологии лечебного факультета и кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики ФДПО ФГБОУ ВО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова» Минздрава России.

Внедрение результатов исследования

Применение анализируемых в представленном нами исследовании медикаментозных методов лечения после проведения амбулаторных хирургических стоматологических вмешательств внедрено в клиническую практику отделения кафедры хирургической стоматологии стоматологического факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова» Минздрава России.

Теоретические результаты исследования включены в образовательный процесс в рамках лекций и практических занятий кафедры хирургической стоматологии стоматологического факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова» Минздрава России и используются при обучении студентов, клинических ординаторов, аспирантов, а также при повышении квалификации слушателей ФДПО.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, из которых 3 – в изданиях, рекомендованных ВАК, 2 – в издании, цитируемом в РИНЦ, 1 – в зарубежном издании, цитируемом в Web of Science.

Структура и объем диссертации.

Представленная диссертационная работа по своей структуре состоит из следующих глав: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации, список цитируемой литературы. Диссертационная работа изложена на 110 страницах машинописного текста и проиллюстрирована 26 рисунками и 15 таблицами. Список литературы включает 109 источников, из них 66 – отечественных и 43 – зарубежных. Оформление диссертационной работы проводилось в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11-2011.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В настоящее исследование было включено 68 пациентов в возрасте от 20 до 35 лет, проходивших обследование и лечение в ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России на кафедре хирургической стоматологии стоматологического факультета с диагнозами: ретенция зубов (K01.0), дистопия зубов (K07.3), направленные для удаления третьих моляров по ортодонтическим показаниям.

Исследуемая группа № 1: 30 пациентов с диагнозами ретенция третьих моляров на верхней и нижней челюстях, дистопия третьих моляров на нижней челюсти. Эта группа была разделена на 2 подгруппы:

Подгруппа 1: 10 пациентов, с диагнозом дистопия, которым проводили хирургические вмешательства на фоне однократного ежедневного приема эторикоксиба в дозировке 90 мг в течение 2 дней до операции, в день операции и в послеоперационном периоде при наличии боли (от 3 до 4 дней), но без назначе-

ния антибактериальных препаратов. Лабораторное исследование образцов смешанной слюны без стимуляции у пациентов подгруппы 1 проводили трехкратно в динамике по следующей схеме:

- **1 сбор смешанной слюны:** у всех пациентов 1-й подгруппы сбор образцов смешанной слюны проводили исходно до проведения хирургического вмешательства и назначения лекарственного препарата. Пациенты после забора смешанной слюны в течение последующих 2-х дней до хирургического вмешательства получали однократно в сутки только эторикоксиб в дозировке 90 мг;
- **2 сбор смешанной слюны:** у всех пациентов 1-й подгруппы проводили забор образцов смешанной слюны после 2-х дневного приема эторикоксиба в дозировке 90 мг до операции в день проведения хирургического вмешательства;
- **3 сбор смешанной слюны:** у всех пациентов 1-й подгруппы проводили забор образцов смешанной слюны на 7 сутки после хирургического вмешательства на фоне приема в послеоперационном периоде эторикоксиба ежедневно в однократной дозировке 90 мг по показаниям.

Подгруппа 2: 20 пациентов, с диагнозами ретенция третьих моляров на нижней челюсти, дистопия третьих моляров на нижней челюсти, которые получали эторикоксиб в дозировке 90 мг в течение 2 дней до операции и в последующие дни при наличии боли (см. стр. 40) + антибактериальную терапию (амоксиклав) в дозе 850 мг в течение 5 дней по показаниям.

Контрольная группа № 1: 20 пациентов, с диагнозами ретенция третьих моляров нижней челюсти, дистопия третьих моляров на нижней челюсти, которые получали стандартную терапию: в послеоперационном периоде при наличии боли нимесулид в дозировке 100 мг + антибактериальный препарат (амоксиклав) ежедневно однократно в дозе 850 мг по показаниям.

Контрольная группа № 2: 18 пациентов – условно здоровые доноры, с санированной полостью рта, которым не проводили хирургическое вмешательство. В контрольной группе № 2 проводили однократный сбор смешанной слю-

ны.

Всем пациентам, включенным в исследование, проводили **рентгенологическое обследование** с целью оценки состояния полости рта, выявления очагов хронической инфекции. В исследовании применяли ортопантомографию (ОПТГ) и конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ). Исследование проводили на аппарате Orthophos XG 3D/Ceph, Sirona.

Для оценки результатов лечения на 1, 3, 5 и 7 сутки после вмешательства визуально проводили клиническую оценку отека и гиперемии слизистой оболочки послеоперационной области. Клиническую оценку отека проводили по следующей шкале: 0 (отека нет) - 1 балл, 1 (слабо выраженный отек) - 2 балла, (выраженный отек) - 3 балла. Клиническую оценку выраженности гиперемии проводили по аналогичной шкале: 0 (гиперемии нет) - 1 балл, 1 (слабо выражена гиперемия) - 2 балла, (выраженная гиперемия) - 3 балла.

На 1, 2, 3, 5 и 7 сутки после вмешательства пациентам болевые ощущения оценивались по цифровой рейтинговой шкале оценки интенсивности боли, которая состоит из 11 пунктов от 0 «боль отсутствует» до 10 «боль, которую невозможно терпеть» (рисунок 1).



Рис.1. Цифровая рейтинговая шкала оценки интенсивности боли

Под руководством д.м.н., профессора, академика РАН Н.Е. Кушлинского в лаборатории клинической биохимии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России проводилось биохимическое исследование смешанной слюны пациентов.

Сбор биоматериала проводили в утренние часы, натощак в 1 и 3 сбор и

после 2 часов во второй сбор, в градуированные пробирки. Перед началом процедуры пациент прополаскивал рот дистиллированной водой в течение 30 секунд, далее следовало 5 минут покоя. Затем пациент проглатывал всю скопившуюся слюну, после чего начинался непосредственный сбор материала на протяжении 15 минут. По окончании пробирку плотно закрывали крышкой, помещали в контейнер со льдом и в течение полутора часов доставляли в лабораторию. В лаборатории пробирки центрифугировали со скоростью 3000 об/мин в течение 10 минут при температуре 4°C, после чего образец слюны замораживали и хранили при -80°C до исследования.

Для определения биологических маркеров в смешанной слюне использовали наборы реактивов для прямого иммуноферментного анализа в соответствии с инструкцией производителя. Наименование тест-систем и фирмы производителя представлены в таблице 1.

Таблица 1. Тест-системы, использованные в работе

Показатель	Набор	Производитель
ИЛ-6	Quantica ELISA Human IL-6	R&D systems, США
ММП-2	Quantica ELISA Total MMP-2	R&D systems, США
ММП-8	Quantica ELISA Human Total MMP-8	R&D systems, США
ФРЭС	Quantica ELISA Human VEGF	R&D systems, США

Детекцию результатов ИФА проводили на автоматическом иммуноферментном анализаторе ВЕР 2000 Advance (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия).

Статистические вычисления проводили на персональном компьютере с помощью математических пакетов «STATISTICA» и SPSS. Использовались следующие методы: непараметрические методы сравнения несвязанных признаков (Kruskal-Wallis Anova&Mediantest при количестве сравниваемых групп более двух и Mann-Whitney при сопоставлении двух групп), Wilcoxon Matched Pairs Test для анализа повторных измерений, критерий Фишера и непараметрический критерий χ^2 (хи-квадрат) при сравнении частот признаков, непараметрический метод Спирмена для расчета корреляционных зависимостей.

Основные результаты собственных исследований и их обсуждение

Клиническая оценка местного воспалительного процесса проводилась следующим образом: использовались шкалы выраженности отека, гиперемии и болевого синдрома. На рисунке № 2 показано, что отличия по шкале отека и гиперемии имеют сходную динамику. Что же касается данных оценки по шкалам отека и гиперемии, то они не только взаимно дополняют, но и доказывают полученные закономерности.

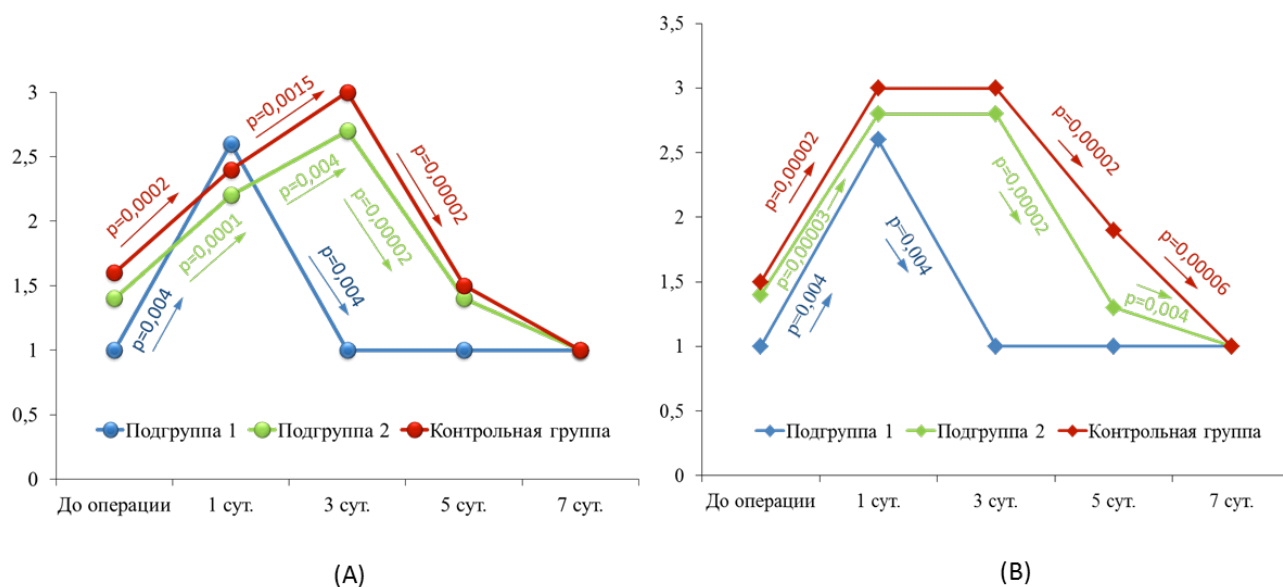


Рис.2. Динамика воспалительного процесса в послеоперационной области. *A – отек слизистой оболочки, B – гиперемия слизистой оболочки.*

Как показано на графике динамики воспалительного процесса, в контрольной группе отек и гиперемия слизистой оболочки послеоперационной области в большей части случаев также были выражены на вторые и третьи сутки после операции, на пятые сутки отмечалось их снижение, а через неделю отек и гиперемия исчезали в 100% случаев. В то же время 63% пациентов данной группы принимали препарат до трех суток после хирургического вмешательства, а 37%, соответственно, продолжили прием препарата до пяти суток по схеме 100 мг 2 раза в день.

Еще одним клиническим фактором, который анализировался в процессе исследования, был болевой синдром. Критерием оценки выступала визуальная аналоговая шкала. Согласно проведенному нами анализу, выраженность болевого синдрома в первые сутки после хирургического лечения статистически значимо различалась между всеми обследованными группами (Таблица 2.). У 98% пациентов подгруппы 1 исследуемой группы № 1 не наблюдался выраженный болевой синдром и, соответственно, не было необходимости приема НПВП после вмешательства; 73% пациентов подгруппы 2 исследуемой группы № 1 прекратили прием препарата эторикоксиб 90 мг на 3 сутки после операции. У пациентов этой группы не наблюдался болевой синдром, что может служить доказательством наличия накопительного эффекта при приеме препарата (таблица 6).

Таблица 2. Динамика болевого синдрома

Группы		До операции	1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки
Основная группа	Подгруппа 1	0,0±0,0 0,0 (0,0-0,0)	0,7±1,2 0,0 (0,0-2,0)	0,2±0,6 0,0 (0,0-0,0)	0,0±0,0 0,0 (0,0-0,0)	0,0±0,0 0,0 (0,0-0,0)
	Подгруппа 2	0,15±0,5 0,0 (0,0-0,0)	2,0±0,8 2,0 (1,0-3,0)	1,0±0,6 1,0 (1,0-1,0)	0,0±0,0 0,0 (0,0-0,0)	0,0±0,0 0,0 (0,0-0,0)
Контрольная группа №1		1,5±0,5 1,5 (1,0-2,0)	3,5±1,1 3,0 (3,0-4,0)	3,0±0,5 3,0 (3,0-3,0)	2,0±1,2 2,0 (1,5-3,0)	0,5±1,1 0,0 (0,0-0,0)

* Данные в таблице приведены в виде **средних значений со стандартным отклонением** и медианы с квартилями.

Таким образом, по данным настоящего исследования в основной группе купирование болевого синдрома было эффективнее, чем в контрольной группе.

Клинические результаты выявили более интенсивный спад таких признаков местного воспаления, как отек и гиперемия слизистой оболочки послеоперационной области. Кроме того, пациенты исследуемой группы № 1 отличались

более выраженным уменьшением болевой чувствительности, что доказывает высокую противовоспалительную и анальгетическую активность препарата эторикокиб в дозе 90 мг.

Оценка лабораторных данных. Нами был проведен подробный анализ данных исследования лабораторных маркеров в смешанной слюне больных с применением высокочувствительного иммуноферментного метода. Анализировался биоматериал пациентов в 1 подгруппе основной группы № 1, в качестве контроля проводили анализ смешанной слюны условно здоровых пациентов с санированной полостью рта, которым не проводили операцию (контрольная группа № 2). У больных 1 подгруппы основной группы № 1 проводили анализ динамики маркеров в ходе нескольких исследований. Первый визит, в процессе которого собирали смешанную слюну, проходил за несколько дней (минимум 2 дня) до начала проведения хирургического вмешательства и до назначения эторикокиба. Второй визит проводили в день операции (на фоне ежедневного приема 90 мг эторикокиба), причем сбор биоматериала делали перед хирургическим вмешательством. Третий визит, во время которого проводили сбор смешанной слюны, происходил на 7 день после операции.

Исследование уровней маркеров в динамике в основной группе пациентов и в контрольной группе выявило ряд закономерностей. Так, у больных, получавших 90 мг эторикокиба, в послеоперационном периоде уровни ММП-2, ММП-8 и ФРЭС в смешанной слюне значимо не менялись, а концентрация ИЛ-6 статистически существенно увеличилась с 5,4 пг/мл – при 1-ом визите до 23,6 пг/мл по медиане - при 3-м визите (таблица 3).

Таблица 3. Содержание ММП-2, ММП-8, ИЛ-6 и ФРЭС в смешанной слюне пациентов, получавших эторикокиб в дозировке 90 мг до и после операции, а также здоровых доноров в группе контроля № 2

Группа	N	ММП-2 (нг/мл)	ММП-8 (нг/мл)	ИЛ-6 (пг/мл)	ФРЭС (пл/мл)
Контрольная группа № 2	17	17,0 14,5-18,6	143 96-278	7,7 3,8- 11,5	2899 1924-3338

Пациенты, получавшие эторикоксиб в дозировке 90 мг	1-й визит	11	12,0 ¹ 10,1-13,3	110 66,2-194	5,4 1,6-9,4	1642 ¹ 1352-2510
	2-й визит	10	13,9 11,4-17,0	134 40,8-278	13,4 3,5-17,8	1497 ¹ 1147-1859
	3-й визит	8	14,2 ¹ 12,5-15,7	111 68,4-142	23,6 ¹ 13,9-67,1	1846 ¹ 1454-2249

*Представлены показатели медианы, нижнего и верхнего квартилей (25-75%);
¹p<0,05 по отношению к контролю.

Из таблицы 3 видно, что изначальное содержание ММП-8 в смешанной слюне в основной группе пациентов № 1 меньше по сравнению с контрольной группой № 2, однако различия не были существенными. Между тем исходная концентрация ММП-2 статистически значимо была снижена относительно контроля (p<0,0001). Исходное содержание ФРЭС в биоматериале пациентов также отличают более низкие показатели относительно контрольной группы, имеющие статистическую значимость (p=0,004). Стоит отметить, что исходные значения провоспалительного цитокина ИЛ-6 по сравнению с контрольной группой № 2 при 1 визите были ниже, но эти различия статистически незначимы. Таким образом, все исходные показатели в образцах смешанной слюны были снижены в различной степени относительно контроля, причем статистически значимые результаты были получены для двух из них: ММП-2 и ФРЭС.

На фоне приема эторикоксиба в дозе 90 мг у 100% пациентов происходит повышение уровня провоспалительного цитокина ИЛ-6 в нестимулированной слюне, которое продолжится и спустя неделю после операции (через 5-6 дней после прекращения приема медикаментов).

Изменения уровней ММП-8 и ММП-2, выявленные нами в смешанной слюне больных с воспалением парадонта, а также стимулятора неоангиогенеза ФРЭС, имеют разнонаправленный характер. Так, у четверых пациентов наблюдалось снижение концентрации ММП-8 в смешанной слюне, а у других четверых, напротив, повышение маркера. Нами были обнаружены статистически значимые различия концентрации изучаемого маркера между визитом 1 и 2 (p=0,037). Также наблюдается тенденция к различию уровней этого показателя у больных между визитами 1 и 3 (p=0,07).

В процессе исследования уровней провоспалительного цитокина ИЛ-6, матриксных металлопротеиназ 2 и 8 типов, а также фактора роста эндотелия сосудов в смешанной слюне была установлена адекватная динамика данных факторов при назначении препарата эторикокиб в дозировке 90 мг у пациентов при проведении стоматологических операций, отражающая в целом фармакокинетику и фармакодинамику препарата эторикокиб. Нами была доказана статистически значимая корреляционная зависимость между уровнями ФРЭС и ИЛ-6 в смешанной слюне в контрольной группе № 2 ($R=0,67$; $p=0,003$). Однако в первой подгруппе больных была обнаружена совсем другая картина: у пациентов выявленная в контроле корреляционная зависимость между ИЛ-6 и ФРЭС ослабела до незначимого уровня ($R=0,22$; $p=0,5$). Более того, была обнаружена другая корреляционная взаимосвязь: прямая и статистически значимая связь между ММП-8 и ИЛ-6 ($R=0,74$; $p=0,01$), в то время как в контрольной группе № 2 она была слабой и статистически незначимой ($R=0,39$; $p=0,12$). Найденные корреляционные связи видны на рисунке 3.

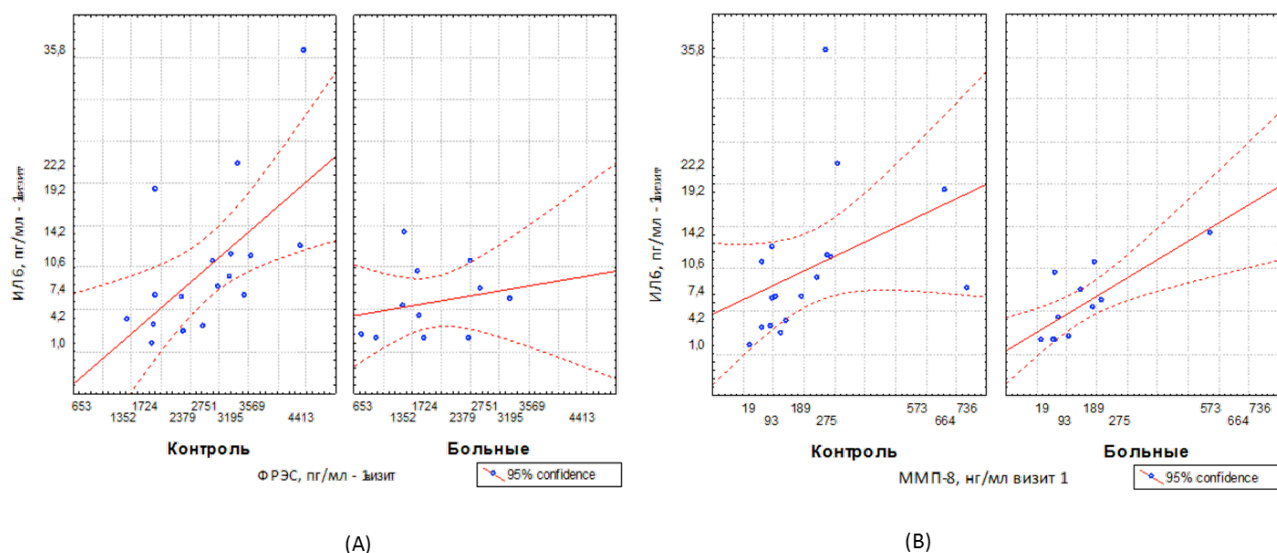


Рис 3. Корреляционные связи между уровнями маркеров в смешанной слюне.
А - между концентрацией ФРЭС и ИЛ-6, измеренных в смешанной слюне здоровых доноров группы контроля № 2 и больных 1 подгруппы на 1 визите.
В - между концентрацией ММП-8 и ИЛ-6, измеренных в смешанной слюне здоровых доноров группы контроля № 2 и больных 1 подгруппы на 1 визите.

Проведенный анализ корреляции уровня маркеров с полом больных как в первой основной подгруппе, так и в контрольной группе № 2 показал независимость анализируемых биохимических маркеров от половой принадлежности

обследованных пациентов, что дает возможность интерпретировать результаты в целом, не разделяя на отдельные подгруппы по гендерному признаку.

Нами была проведена оценка связи анализируемых биомаркеров с клиническими особенностями в группе больных, получавших 90 мг эторикоксиба до и после операции. Проведенный анализ не обнаружил связи концентраций маркеров ММП-8, ММП-2, ФРЭС и ИЛ-6 с локализацией очага. Отсутствовали достоверные различия в концентрациях ($p > 0,05$) при наличии очага воспаления на верхней или нижней челюстях. В то же время были найдены некоторые закономерности в зависимости от выраженности болевого синдрома (рисунок 4).

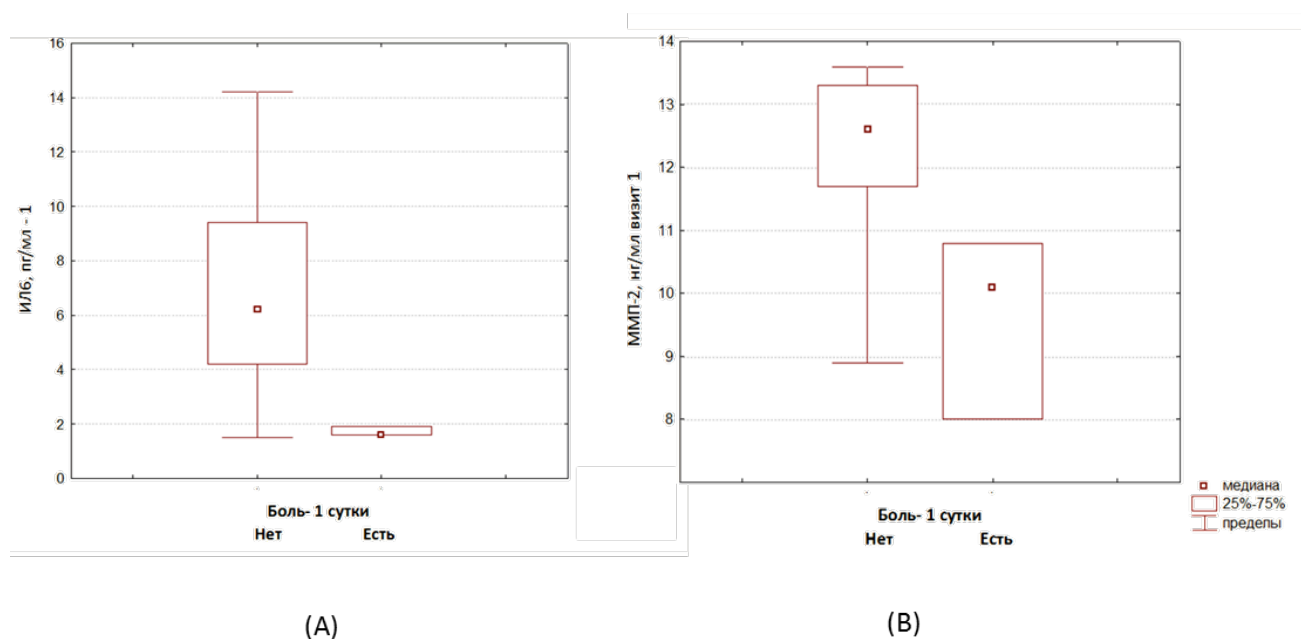


Рис 4. Связь уровней биохимических маркеров в смешанной слюне больных основной 1 подгруппы в зависимости от наличия болевого синдрома в первые сутки после операции. *А* - ИЛ-6; *В* - ММП-2

Концентрации ИЛ-6 в смешанной слюне пациентов со стоматологическими хирургическими вмешательствами обнаружили заметную тенденцию ($p=0,06$) к различию в зависимости от присутствия болевой симптоматики в первый день после операции. У тех из них, кто отмечал наличие болевых ощущений в первые сутки после операции, медиана цитокина ИЛ-6 (1,6 пг/мл) была в 3,8 раз ниже, чем у пациентов, не имеющих болевых ощущений в первые сутки после операции (6,2 пг/мл). Была отмечена статистически значимая ($p=0,04$)

связь уровней ММП-2 в образцах смешанной слюны с наличием болевого синдрома. У пациентов, которые заявили об отсутствии выраженного болевого синдрома, медиана матричной ММП-2 составляла 12,6 нг/мл, хотя ее концентрация может варьироваться от 8,9 до 13,6 нг/мл, а при наличии болевого синдрома медиана составляла 10,1 нг/мл (максимальная концентрация - 10,8 нг/мл). Иными словами, концентрации ММП-2 в смешанной слюне более 11 нг/мл были свойственны преимущественно тем пациентам, которые не предъявляли жалоб на боль в первый день после хирургического вмешательства.

Кроме того, была обнаружена прямая зависимость в содержании ММП-8 в биоматериале у пациентов от присутствия болевого синдрома после операции (рисунок 5). На втором визите наблюдали повышение концентрации данного маркера в смешанной слюне, имеющее статистическую значимость ($p=0,04$), у больных с наличием болевого синдрома.

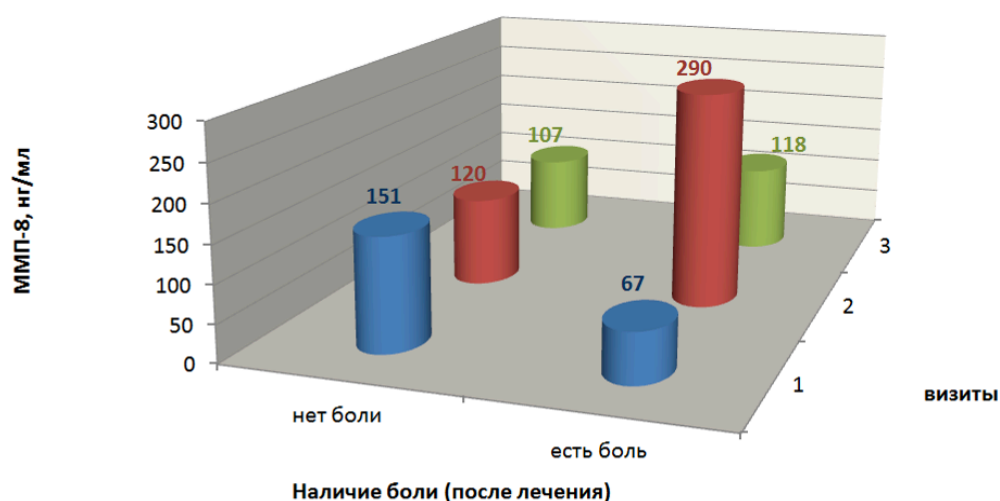


Рис.5. Динамика содержания ММП-8 в смешанной слюне у пациентов с наличием и отсутствием болевого синдрома в послеоперационном периоде.

Подводя итог, следует отметить, что нами было обнаружено выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие препарата Эторикоксиб в средней терапевтической дозе. Это позволяет ограничить прием препарата до четырех дней (два приема до и два приема после хирургического вмешательства), что дает возможность улучшить качество жизни больных. Кроме того,

прием Эторикоксиба в подходящей дозировке способен сократить бесконтрольный прием лекарств, доступных в аптеках без рецепта, который способен отрицательно повлиять не только на клиническую картину болезни, но и привести к серьезным последствиям для организма в целом, особенно у пациентов группы риска. Такая схема назначения препарата связана с тем, что клинически значимая анальгезия развивается в течение 0,5-2 часов после однократного приема НПВП, а противовоспалительный эффект возникает через 2-4 дня при регулярном применении. Соответственно, при этой схеме стоматологическую операцию проводили на фоне противовоспалительной терапии, приводящей к уменьшению в тканях уровней медиаторов воспаления, а также повышает активность препаратов, применяемых для местной анестезии. Все вышеперечисленное позволило свести к минимуму воспалительные явления после хирургического вмешательства. Основываясь на полученных нами данных клинического обследования пациентов в пред- и послеоперационном периодах и результатов биохимического исследования исследуемой группы, мы предполагаем, что использование препарата эторикоксиб оправданно в средней терапевтической дозировке при амбулаторных хирургических стоматологических вмешательствах и назначении препарата за два дня до операции.

ВЫВОДЫ

1. В результате проведенного исследования у препарата эторикоксиб в дозе 90 мг выявлена выраженная анальгетическая и противовоспалительная активность при проведении амбулаторных хирургических вмешательств. В 85% наблюдений у пациентов отмечали отсутствие болевого синдрома в послеоперационном периоде на 3 сутки (после 4 дней приема нестероидного противовоспалительного препарата).

2. У пациентов при проведении хирургических стоматологических вмешательств установлена неоднозначная динамика уровней провоспалительного цитокина ИЛ-6, матриксных металлопротеиназ 2 и 8 типов и фактора роста эндотелия сосудов в смешанной слюне пациентов в динамике до и после

амбулаторных стоматологических хирургических вмешательств при назначении по схеме препарата эторикокиб в дозе 90 мг.

3. Обнаружено, что при использовании нестероидного противовоспалительного препарата эторикокиб в дозировке 90 мг в смешанной слюне у пациентов после приема в течение 2 суток препарата (2-й визит) относительно исходного уровня маркера (1-й визит), повышается концентрация ИЛ-6 (в 70% наблюдений), ММП-2 (в 75% наблюдений), ММП-8 и снижается концентрация ФРЭС в смешанной слюне. Также отмечено повышение уровней ИЛ-6 (в 87% наблюдений) и снижение ММП-8 в смешанной слюне после хирургического вмешательства на 7 сутки (3-й визит) относительно исходного значения маркеров (1-й визит) до проведения хирургического вмешательства.

4. Разработанный алгоритм назначения нестероидного противовоспалительного препарата эторикокиб в дозе 90 мг 1 раз в сутки в течение 2-х дней до хирургического вмешательства и на протяжении 4-х дней после проведения операции обеспечивает отсутствие болевого синдрома у пациентов и снижение риска развития воспалительных осложнений в раннем послеоперационном периоде у пациентов после амбулаторных стоматологических хирургических вмешательств.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработана схема медикаментозной терапии нестероидным противовоспалительным препаратом эторикокиб, которая может быть использована для лечения умеренной и выраженной боли у пациентов при амбулаторных хирургических стоматологических вмешательствах по поводу удаления ретенированных третьих моляров.

2. Рекомендуется применение эторикокиба по схеме в дозировке 90 мг 1 раз в сутки в течение 2-х дней до планируемого хирургического вмешательства и после него в течение 2-х дней по показаниям для достижения противовоспалительного и анальгезирующего эффектов и снижения медикаментозной нагрузки в послеоперационном периоде.

3. Для оценки противовоспалительного и обезболивающего эффектов эторикоксиба рекомендуется динамическое определение биохимических маркеров ММП-2, ММП-8, ИЛ-6 и ФРЭС в смешанной слюне больных до и после амбулаторных хирургических стоматологических вмешательств (удаления ретинированного 3-го моляра).

4. Внедрение в повседневную практику врача-стоматолога современных медикаментозных препаратов повышает эффективность лечения пациентов, особенно с сопутствующей соматической патологией и позволяет снизить вероятность развития осложнений воспалительного характера в послеоперационном периоде.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Гвоздева, А.В.** Клиническая оценка эффективности применения препарата эторикоксиб (аркоксиа) в амбулаторной хирургической стоматологической практике / **А.В. Гвоздева**, А.М. Панин, А.М. Цициашвили // **Врач-аспирант.** – 2015. – №6.2 (73). – С. 212–218.

2. Панин, А.М. Клиническое обоснование применения препарата эторикоксиб (аркоксиа) в предоперационном периоде при амбулаторных хирургических стоматологических вмешательствах / Панин А.М., Цициашвили А.М., **Гвоздева А.В.** // **Российская стоматология.** – 2016. – Т. 9. – № 2. – С. 48.

3. **Gvozdeva, A.V.** Clinical and laboratory evaluation of the effectiveness of the application of nonsteroid anti-inflammatory preparation of the coxib group / **A.V. Gvozdeva**, А.М. Panin, E.S. Gershtein, А.М. Tsitsiashvili, N.E. Kushlinsky // *Archiv euromedica.* – 2019. – Vol. 9. – № 2. – P. 160–164.

4. **Гвоздева, А.В.** Клиническая оценка противовоспалительного и обезболивающего эффектов препарата эторикоксиб в амбулаторной хирургической стоматологической практике / **А.В. Гвоздева**, А.М. Панин, А.М. Цициашвили / Сборник материалов XXXVIII научной конференции молодых ученых МГМСУ им. А.И. Евдокимова. – М. – 2016. – С.

5. **Гвоздева, А.В.** Алгоритм применения препарата эторикоксиб при амбулаторных хирургических стоматологических вмешательствах / А.В. Гвоз-

дева, А.М. Панин, А.М. Цициашвили // Сборник материалов LXX научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы современной медицины и фармации». М. – 2016. – С.

6. **Гвоздева, А .В.** Клиническая оценка эффективности применения препарата эторикоксиб (аркоксиа) в предоперационном периоде в амбулаторной хирургической стоматологической практике / **А.В. Гвоздева**, А.М. Панин, А.М. Цициашвили // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященный 70-летию образования МГМСУ им. А.И. Евдокимова кафедры общей гигиены «Инновационные здоровьесберегающие технологии в медицине и образовании». М. – 2016. – С.

7. **Гвоздева, А.В.** Клиническое и лабораторное обоснование применения препарата Эторикоксиб в предоперационном периоде при планировании удаления третьих моляров / **А.В. Гвоздева**, А .М. Панин, Н.Е. Кушлинский, А.М. Цициашвили, Л.Р. Фахрисламова // **Медицинский алфавит. Стоматология.** – 2020

Подписано в печать 29.06.2021 г.
Формат А5
Бумага офсетная. Печать цифровая.
Тираж 100 Экз. Заказ № 180011-6-30
Типография ООО «МДМпринт» (Печатный салон МДМ)
119146, г. Москва, Комсомольский пр-кт, д.28