

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ- СОФИЯ**

**ФАКУЛТЕТ ПО ДЕНТАЛНА МЕДИЦИНА**

**КАТЕДРА ПАРОДОНТОЛОГИЯ**

**Ръководител: доц. д-р Хр. Попова, дм**

---

**Д-р Антоанета Митева Млъчкова**

**ЕФЕКТИВНОСТ НА НЕСТЕРОИДНИТЕ  
ПРОТИВОВЪЗПАЛИТЕЛНИ СРЕДСТВА В ЛЕЧЕНИЕТО НА  
ВЪЗПАЛИТЕЛНО-ДЕСТРУКТИВНИТЕ ПАРОДОНТАЛНИ  
ЗАБОЛЯВАНИЯ**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна  
степен “ Доктор”**

**Научна специалност:**  
Терапевтична стоматология

**Научен ръководител:**  
Доц. д-р Христина Лазарова Попова, дм

**Рецензенти:**

**Проф. д-р Ангелина Илиева Киселова- Янева, дмн**  
**Доц. д-р Елка Вакрилова Попова, дм**

**София, 2012г.**

Дисертационният труд съдържа 184 страници и е онагледен с 24 таблици, 5 фигури и 37 диаграми.

Библиографията включва 441 литературни източници, от които 26 на кирилица и 415 на латиница.

Изследванията са извършени в Катедра Пародонтология на Факултета по дентална медицина в Медицински университет -София, лаборатория Проген ООД под ръководството на д-р Мая Кичева, дм.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита на разширен катедрен съвет на Катедра “Пародонтология“ към ФДМ, Медицински университет - София, където докторантът работи като главен асистент.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 11.10.2012г. от ..... в Първа аудитория на Факултет по Дентална Медицина, МУ- София, ул. „Св. Георги Софийски” №1, съгласно чл.76 и чл.77 от Правилника за условията и реда на придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в МУ-София, и заповед №РК 36-1147/17.07.2012г. на ректора на МУ-София, на открито заседание на **научно жури** в състав:

**Председател:**

Доц. д-р Христина Лазарова Попова, дм - вътрешен член.

**Членове:**

Проф. д-р Ангелина Илиева Киселова-Янева, дмн - вътрешен член и рецензент.

Проф. д-р Димитър Тодоров Атанасов, дмн - външен член.

Доц. д-р Елка Вакрилова Попова, дм - външен член и рецензент.

Доц. д-р Илияна Любомирова Стоева, дм - външен член.

Материалите по защитата са на разположение в библиотеката на Факултета по Дентална Медицина, МУ- София, ул. „Св.Георги Софийски” №1 и са публикувани на интернет страницата на МУ-София.

---

Забележка: В автореферата номерата на таблиците не съответстват на номерата в дисертационния труд

**ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ:**

- NSAID<sub>s</sub>** - Non-steroidal anti-inflammatory drugs  
**НСПВС** - Нестероидни противовъзпалителни средства  
**MMP** - Matrix metalloproteinases (матрикс-металопротеинази)  
**TIMP** - Tissue inhibitors of metalloproteinases (тъканни инхибитори на матрикс-металопротеинази)  
**PG** - Prostaglandins (простагландини)  
**IL** - Interleukins (интерлевкини)  
**iPGE<sub>2</sub>** - Immunoreactive prostaglandin (имунореактивен простагландин)  
**iLTB<sub>4</sub>** - Immunoreactive leucotriene (имунореактивен левкотриен)  
**Тх** - Tromboxans (тромбоксани)  
**LT** - Leukotriens (левкотриени)  
**COX** - Cyclooxygenase (циклооскигеназа)  
**LOX** - Lipoxygenase (липооксигеназа)  
**GCF** - Gingival crevicular fluid (гингивална кревikuларна течност)  
**PMN<sub>s</sub>** - Polymorphonuclear leukocytes (полиморфонуклеарни левкоцити)  
**MCP-1** - Monocyte chemoattractant protein-1 (моноцитен химиоатрактантен протеин-1)  
**ICAM-1** - Intracellular adhesion molecule-1 (интрацелуларни адхезионни молекули-1)  
**t-PA** - Tissue-type plasminogen activator (тъканен плазминоген-активатор)  
**PAI-2** - Plasminogen activator inhibitor (плазминоген-активатор инхибитор)  
**PD** - Probing depth (дълбочина на сондиране)  
**CAL** - Clinical attachment level (ниво на клиничен аташман)  
**PBI<sub>s</sub>** - Papillary bleeding index-severity (индекс на кървене от папилата (тежест))  
**PBI<sub>d</sub>** - Papillary bleeding index-distribution (индекс на кървене от папилата (разпространение))  
**ВОР** - Bleeding on probing (кървене при сондиране)  
**GBI** - Gingivae bleedig index (индекс на гингивално кървене)  
**QHI** - Plaque index of Quigley & Hein (плаков индекс на Куигли-Хейн)  
**ABL** - Alveolar bone loss (алвеоларна костна загуба)  
**AGW** - Width of attachment gingivae (широчина на аташираната гингива)  
**F** - Furcation involment (фуркационно увреждане)  
**Re** - Recession (рецесия)  
**SRP** - Scaling and root planning (отстраняване на ЗК и заглаждане на кореновата повърхност)  
**HMT<sub>s</sub>** - Host modulation therapy (модулираща отговора на организма терапия)  
**SDD** - Subantimicrobial doses doxycycline (субантимикробни дози доксациклин)  
**VAS** - Visual analog scale (визуално-аналогова скала)

- VRS-4** - Verbal rating scale (вербална оценъчна скала - 4 степенна)
- EIA** - Enzymimmunoassay(имуно-ензимен диагностичен метод)
- RIA** - Radioimmunoassay(радио- имуен диагностичен метод)
- BMP** - Bone morphogene proteins (костно морфогенни протеини)
- Real-Time PCR** - Real - time polymerase chain reaction (полимеразна верижна реакция в реално време)
- SPN** - Single nucleotide polymorphisms (полиморфизъм на единичен нуклеотид)
- ASA** - Acetylsalicylic acid (ацетил-салицилова киселина)
- КТР** - Ketoprofen (кетопрофен)
- DS** - Diclofenac sodium (диклофенак)
- DBM** - Demineralized bone matrix (деминерализиран костен матрикс)
- RANKL** - Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (рецептор активатор на ядрен фактор капа В лиганд)

**СЪДЪРЖАНИЕ:**

<b>I. ВЪВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>6</b>
<b>II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ .....</b>	<b>8</b>
<b>III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ .....</b>	<b>9</b>
<b>IV. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ.....</b>	<b>12</b>
<b>V. ОБЩО ОБСЪЖДАНЕ.....</b>	<b>60</b>
<b>VI. ОБЩИ ИЗВОДИ .....</b>	<b>66</b>
<b>VII. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД:</b>	
1. Приноси с оригинален характер.....	67
2. Приноси с практическа значимост.....	67
<b>VIII. НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....</b>	<b>68</b>

## I. ВЪВЕДЕНИЕ

Многобройни изследвания в последните няколко десетилетия убедително показаха, че пародонталните заболявания се причиняват от микроорганизмите на денталния биофилм. Съвременната концепция за патогенезата на пародонталните заболявания отбелязва освен това значителен напредък от 90-те години на миналия век с изясняването на участието на отговора на организма в прогресията на пародонталното заболяване. Има достатъчно съвременни доказателства, че предизвиканият от бактериалния патогенен товар отговор на пародонталните тъкани е свързан с продукцията от организма на редица проинфламаторни фактори и медиатори на деструкцията. Вече се знае, че продукцията на цитокини играе ключова роля в почти всички възпалителни процеси в човешкия организъм, включително в патогенезата на възпалително-деструктивните заболявания на пародонта. Някои от въвлечените във възпалително-деструктивните процеси цитокини са в детайли изучавани - като **TNF- $\alpha$** , **IL-6**, **IL-1 $\beta$** , **MMP**, и се установява, че възникването и прогресията на пародонталното заболяване са свързани с повишена продукция на проинфламаторни цитокини, медиатори на възпалението и деструктивни ензими.

На базата на познанията за бактериалната етиология и актуалната парадигма за патогенезата са изградени подходите на съвременните стратегии за терапията и контрола на възпалителните пародонтални заболявания. Вече има солидни доказателства за ефективност на механичната терапия (**scaling and root planning**) в повечето от случаите на гингивит и пародонтит. Много проучвания показват, че драматичната редукция на патогенните микроорганизми от пародонталната среда чрез професионалното почистване и поддържането на продължителен добър стандарт на орална хигиена рефлектира в елиминиране на възпалението при гингивит и пародонтит и стопиране на костната загуба при хроничен пародонтит.

Нарастващите познания в последните поне две десетилетия за значимостта на отговора на организма към пародонталната инфекция в прогресията и тежестта на пародонтита доведе до развитие на допълнителни терапии за модифициране на отговора на тъканите (**host modulation**) с цел постигане на по-благоприятен оздравителен отговор с по-голяма редукция на джоба и печалба на аташман, както и продължително поддържане на стабилен пародонтален статус с предотвратяване на рецидива.

Един от изследваните подходи на модулиращата отговора на организма терапия на пародонтита е **прилагане на нестероидни противовъзпалителни средства**, показали вече добра ефективност в лечението на други възпалителни заболявания с подобна патогенеза.

Нестероидните противовъзпалителни средства могат да модифицират отговора на организма при пародонтит чрез инхибиция на експресията на някои проинфламаторни цитокини и медиатори на възпалението, както и чрез инхибиция на фактори на деструкция на алвеоларната кост.

Необходими са клинични и лабораторни проучвания, които да предоставят съвременни доказателства за ефективност на допълнителната терапия с модулиране на отговора на организма в сравнение с конвенционалната терапия на възпалителните пародонтални заболявания.

**Настоящият труд е базиран на съвременната концепция за патогенезата на пародонталните заболявания и е посветен на оценяване ефективността на приложението на нестероидни противовъзпалителни агенти в терапията на възпалителните заболявания на гингивата и пародонта – плак-асоцииран гингивит и хроничен пародонтит.**

## II. ЦЕЛ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Целта на настоящия дисертационен труд е да се получат данни за ефективността на допълнителни терапевтични подходи със системно и локално прилагане на НСПВС при третиране на пародонталните заболявания с възпалително-деструктивен характер – плак-индуциран гингивит и хроничен пародонтит.

### ЗАДАЧИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Да получат данни за ефективността на допълнителното приложение на **НСПВС (Tantum Verde)** в лечението на плак-индуциран гингивит (пилотно проучване).
2. Да се оцени на в клиничен експеримент ефективността на допълнителното локално приложение на **НСПВС (Tantum Verde)** в лечението на асоцииран с бактериалната плака гингивит в сравнение с третирането му само с конвенционална терапия.
3. Да се оцени в клиничен експеримент ефективността на конвенционалната нехирургична терапия на хроничния пародонтит.
4. Да се оцени чрез клинични измервания ефективността на допълнителното системно приложение на **НСПВС (Aulin®)** в лечението на хроничния пародонтит в сравнение с третирането му само чрез конвенционална терапия.
5. Да се получат данни за промените в нивата на експресия на **IL-1 $\beta$**  и **PGE<sub>2</sub>** в гингивална тъкан на пациенти с хроничен пародонтит преди и след терапия с нестероидни противовъзпалителни средства в сравнение с конвенционална терапия.
6. Да се получат данни за присъствието на полиморфизми за **IL-1B** при пациенти с хроничен пародонтит във връзка с тежестта на пародонтита.
7. Да се оцени ефективността на допълнителната терапия с **НСПВС** в случаите на присъствие на полиморфизми за **IL-1B**, обуславящи повишена продукция на **IL-1 $\beta$** .
8. Да се оцени ефективността на приложението на **НСПВС (Aulin®)** в контрола на болката при хирургично лечение на пародонталните заболявания (различни техники) в сравнение с **Ibuprofen®**.



## III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

### 1. ОБЕКТ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

Научното изследване включва експериментална и клинична част, които са дейност на докторанта с период на провеждане 2007 – 2011 год.

Изследвани са **155 пациента с гингивит и хроничен генерализиран пародонтит**. На всички пациенти е снета анамнеза, направени са клинични и параклинични изследвания. Пациентите са подбрани от клиничната практика на докторанта и от пациенти, посетили за лечение клиничните зали при обучението на студенти в групи, водени от докторанта. В изследването са включени клинично здрави лица, без анамнестични данни за системни и алергични заболявания.

Всички пациенти бяха информирани за целта и характера на проучването и подписаха декларация за информирано съгласие според изискванията на **Комисията за етика на научните изследвания** при Медицински университет – София.

### 2. МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

**2.1. Анкетни методи:** дневник за регистриране на болката след пародонтална хирургия (**Pain diary**) - **45 пациента**.

**2.2. Клинични методи:**

**2.2.1.** Оценка на хигиенния статус с индекс за плака върху всички зъби - **Hygiene index (HI)** (O'Leary et al.1972; Lindhe 1983).

**2.2.2.** Оценка на гингивалния статус с гингивален индекс - **Papillary bleeding index (PBI)** (Saxer & Muhleman 1975), за оценка на възпалението по разпространение и тежест.

**2.2.3.** Оценка на пародонталния статус с измервания на дълбочина при сондиране (**Pocket depth (PD)**) и загуба на клиничен аташман (**Clinical attachment level (CAL)**) - с пародонтална сонда **UNC15** (Hu- Friedy) с точност на измерванията 0.5 мм в 6 места за всеки зъб от дентицията.

**2.2.4.** Степен на фуркационно увреждане - **Furcation involment (F)** при хоризонтално сондиране - по класификацията на Hamp 1975 - 60 пациента.

**2.2.5.** Оценка на подвижността на зъбите от **1 до 3 (Miller's mobility index)** (Miller S.1950) - 60 пациента.

**2.3. Образни методи:** оценката на загубата на алвеоларна кост се прави върху конвенционални ортопантомографии.

## 2.4. Лабораторни методи:

**2.4.1. TaqMan Real Time-PCR** (полимеразна верижна реакция в реално време) за анализ на генна експресия за **IL-1 $\beta$**  и **PGE<sub>2</sub>**.

**2.4.2. Real Time-PCR** метод за идентифициране на два единични нуклеотида (**SPN - single nucleotide polymorphisms**), в генотипа на **IL-1B C [3953/4] T(rs1143634)** и **IL-1B T [-511] C (rs16944)**.

## 2.5. Използвани лечебни методи:

**2.5.1. Конвенционална нехирургична терапия** – супрагингивално ултразвуково отстраняване на calculus и плака, субгингивален **scaling** и **root planning (SRP)**.

**2.5.2. Медикаментозна терапия при пародонтит** – **Aulin<sup>®</sup>** - (2 пъти дневно 100 mg за 14 дни).

**2.5.3. Медикаментозна аналгетична терапия с НСПВС след хирургично пародонтално лечение** - **Aulin<sup>®</sup>** (2 пъти дневно 100 mg за 4 дни) или **Ibuprofen<sup>®</sup>** (2 пъти дневно 200 mg за 4 дни).

## 2.6. Методи за статистически анализ:

**2.6.1. Дескриптивен анализ** – за честотното разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи на изследване.

**2. 6.2. Вариационен анализ** - за изчисляване на оценките на централната тенденция на разсейване.

**2.6.3. Графичен анализ** - за визуализация на получените резултати.

**2.6.4. Дисперсионен анализ** –за **повтарящи се измервания** (repeated measures ANOVA)- за проверка на хипотези за различие между няколко зависими извадки и непараметричен (тест на Friedman).

**2.6.5. Корелационен анализ** – метод за установяване/ доказване на взаимовръзка между 2 или повече показателя. **Корелационен индекс (R)** е степента, в която две променливи са взаимно свързани.

**За установяване на статистическа зависимост, представена в табличен вид, се използват следните критерии:**

➔ **Непараметричен тест на Wilcoxon**- за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.

- ▶ точният критерий на Фишер (**Fisher's exact test**) и тест  $\chi^2$  – за проверка на хипотези за наличие на връзка между дълготрайни променливи.
- ▶ **тест на Shapiro-Wilk**- за проверка на вида на разпределението.
- ▶ **T- тест на Student** - параметричен тест за проверка на хипотези за различие между две независими извадки- прилага се когато има нормално\*(Гаусово) разпределение на стойностите в извадката.
- ▶ непараметричен **тест на Mann -Whitney Rank Sum test (Mann-Whitney U test)** - за проверка на хипотези за различие между две независими извадки. Този тест е алтернативата на **t-test**, но е с по-малка мощност от **t-test** (т.е. има по-голяма вероятност да не се докаже наличието на по-малки различия, въпреки че такива съществуват).

### **Използвани елементи на дескриптивната (описателна) статистика**

- 1. Медиана – централна средна величина, която разполовява статистическия ред- тя е 50-тия перцентил (стойността, която разделя извадката от стойности на 2 равни части – по 50%)!**
- 2. Перцентил – това е дадена стойност на показателя, под която са установени определен процент от наблюденията.**

**Статистическата обработка на данните е извършена със статистически пакет SPSS 17.0.1., статистическия пакет IBM SPSS Statistics 19.0. и вариант (SPSSv15.0), със средна стойност и стандартно отклонение по t- критерий.**

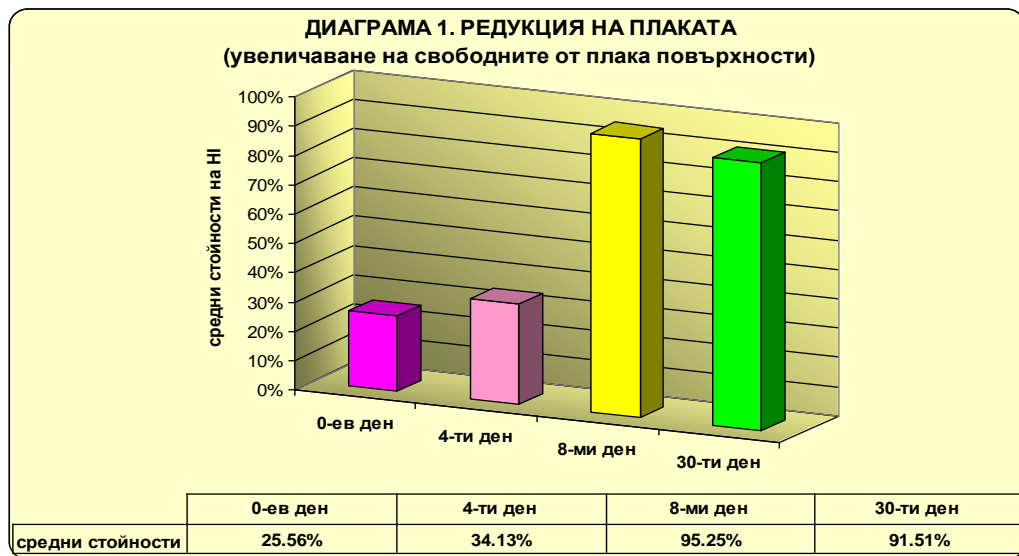
Изследователският екип изказва благодарност на **доц. Генчо Генчев, дм.**, завеждащ секция Биостатистика и Медицинска информатика към МУ-София, за статистическата обработка на данните от това проучване.

## РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

### 1. ПО ПЪРВА ЗАДАЧА

Направено е проучване на ефективността на допълнителното топикално приложение на **Tantum Verde (benzydamine hydrochloride 1,5 mg)** в лечението на плак-индуциран гингивит в 8-дневен клиничен експеримент. Включени са **25 пациенти** на възраст от 16 до 25г., с умерен до тежък генерализиран плак-асоцииран гингивит. Резултатите, отчетени на **4-ия** и **8-ия** ден, както и на **30-ия** ден от началото на лечението демонстрират следното:

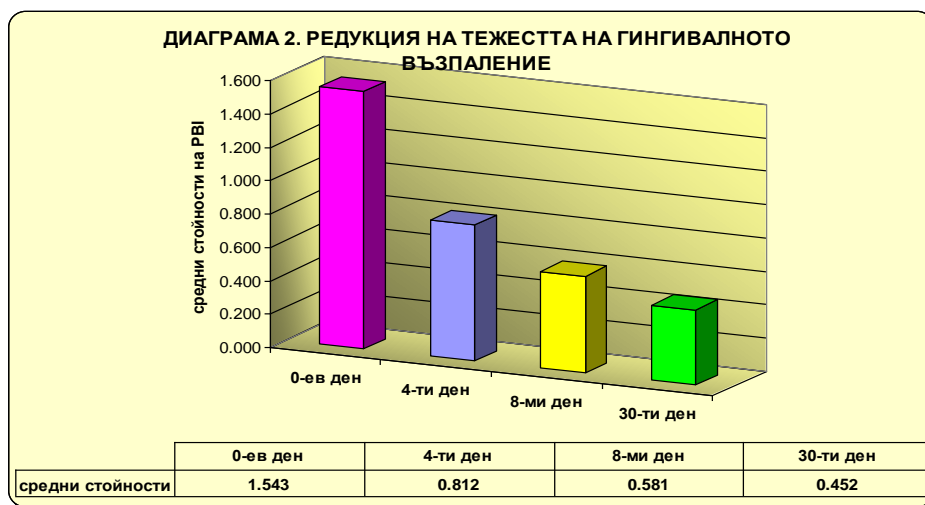
Инициалните средни стойности на групата за **HI** показват само **25.56%** свободни от плака повърхности, което е характерно за плак-асоциираните гингивити. След инструкции, професионално почистване и 3 дни употреба на изследвания разтвор стойностите на **HI** не показват подобряване – свободните от плака повърхности са **34.13%**, обяснението за което може да е недостатъчното време за усвояване на препоръчаните техники на персонален контрол на плаката и/или недостатъчната им ефективност поради все още наличното гингивално възпаление. Значимо по-високи стойности на свободните от плака повърхности са отчетени на **8-ия ден** от проучването – **95.25%**, които отразяват висока степен на контрол на плаката в периода на активната терапия. Много добър контрол на плаката е отчетен и на **30-ия ден** от проследяването на включените в клиничното проучване пациенти – **91.51%**. Стойностите на индекса за плака на 8-ия ден и на 30-ия ден от проучването показват висок стандарт на орална хигиена, предполагащ здрави гингивални тъкани (**диаграма 1**).



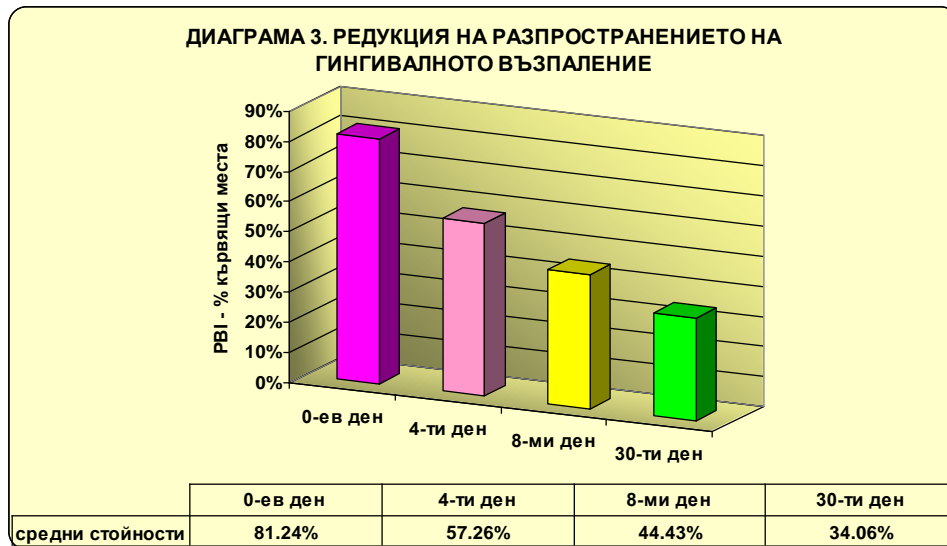


**Фиг. 1** Инициален клиничен вид на пациент с плак-асоциран гингивит при зъбночелюстна деформация

Тежестта на гингивалното възпаление (**РВИ - средни стойности**) от **1.5** се редуцира съответно до **0.8**, до **0.58** и **0.45** в края на лечението, което категорично показва ефективност на лечението на плак-асоциирания гингивит с допълнително топикално приложение на **benzydamine hydrochloride** (диаграма 2).



Инициалните средни стойности на **РВИ** – разпространение от **81.24%** на **4-ия ден** показват редукция до **57.26%**, на **8-ия ден** процентът на кървящите места е **44.43%**, които стойности продължават да се редуцират до **30-ия ден**, когато отчетените места с кървене са **34.06%** (диаграма 3).



Сравнителен поглед върху диаграми 2 и 3, които показват стойностите за тежест и разпространение на гингивалното възпаление открива, че редукцията на тежестта на гингивалното възпаление на пациентите в това изследване е по-изразена в сравнение с редукцията на кървящите места. Този факт е обясним като се съобразят механизмите на противовъзпалителния локален агент (**benzylamine hydrochloride**), който се прилага като допълнителна терапия. От едно локално прилагано нестероидно противовъзпалително средство (НСПВС), се очаква да влияе в по-голяма степен върху интензитета на инфламаторния отговор на гингивалните тъкани в сравнение с разпространението на гингивалното възпаление.

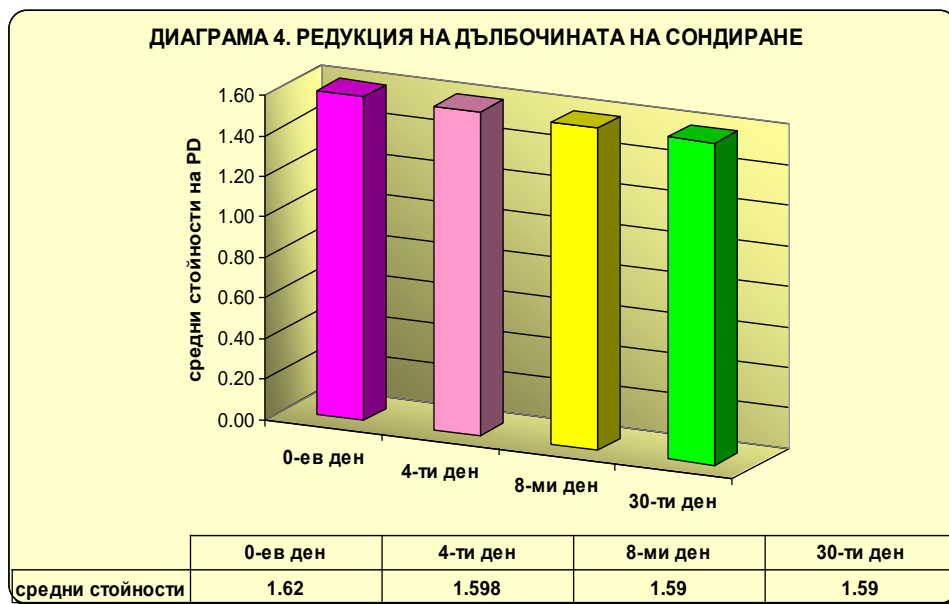


**Фиг. 2.** Клиничен вид на пациент на 4-ия ден. Вижда се редукция на клиничните белези на гингивално възпаление



**Фиг. 3.** На 8-ия ден е видима настъпилата редукция на обема, еритема и кървенето при стимулиране

Получените резултати са убедителни, че **Tantum Verde**-разтвор за изплакване редуцира степента на гингивалното възпаление успешно в **8-дневния период** на активното лечение и така постигнатото състояние се задържа успешно до **30-ия ден** след началото на лечението.



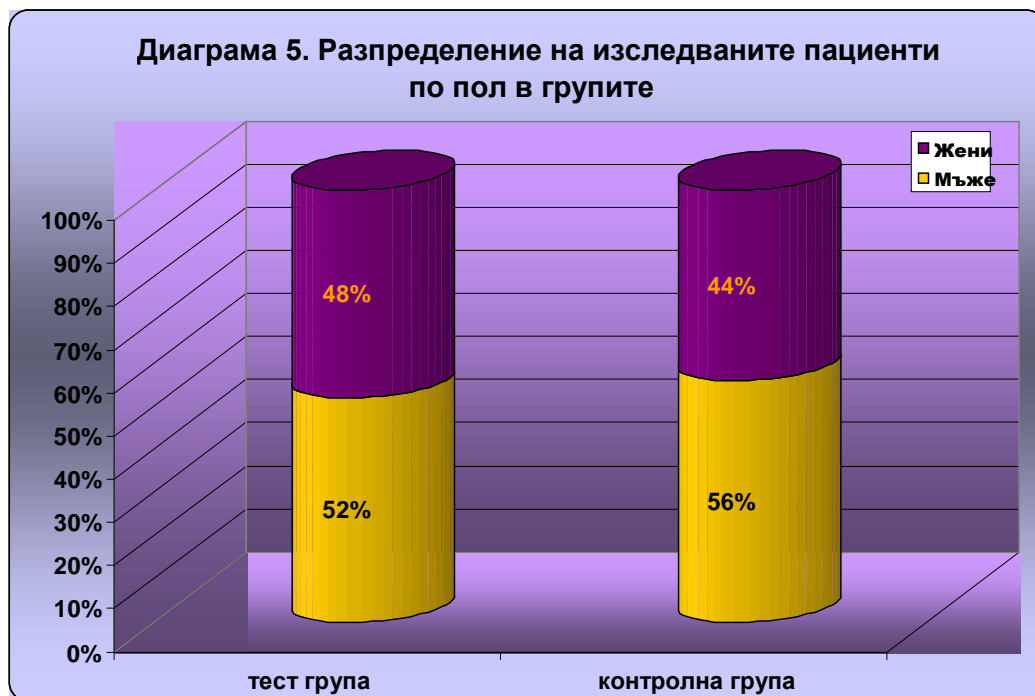
Представените на **диаграма 4** стойности за дълбочина на гингивалния джоб (**PD**) в изследвания период показват стабилни нива на дълбочината на сулкуса, характерни за плак-асоциираните гингивити. Инициалните стойности отразяват минимално увеличаване на дълбочината на сулкуса при гингивит, което е разбираемо като се познава патоморфологичната характеристика на повърхностната инфламаторна лезия. Разликите в стойностите обаче от **0-ия до 30-ия ден** са толкова малки, че могат да се приемат в границите на присъщите на сондирането грешки при отчитане. В края на изследването и на контролните измервания на **30-ия ден** стойностите на дълбочината на джоба (**PD**) са съвместими с тези на здрава гингива.

## 2. ПО ВТОРА ЗАДАЧА

Оценен е допълнителния ефект от прилагането на **НСПВС Tantum Verde (benzydamine hydrochloride)** в лечението на пациенти с умерен до тежък генерализиран плак-асоцииран гингивит в сравнение с конвенционална терапия.

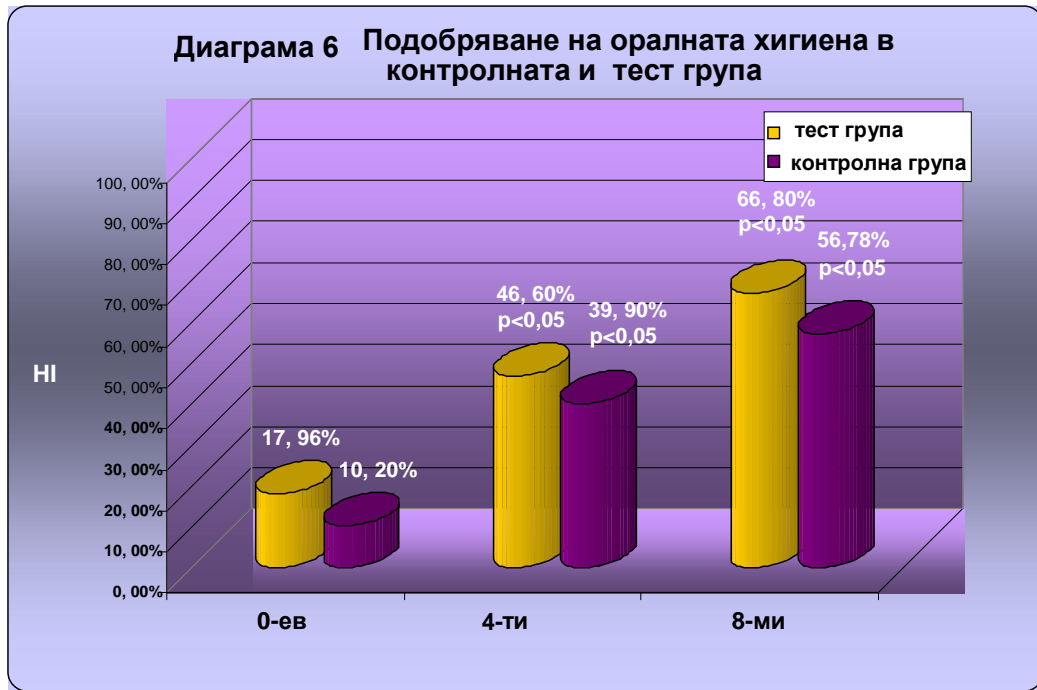
- Изследваният контингент се състои от **50 пациенти**, разделени по равно в две групи - тестова на които е приложена конвенционална и допълнителна терапия с **Tantum Verde** за изплакване - по 15 мл за 30 секунди два пъти дневно след четкане и
- Контролна при които е приложена конвенционална терапия с механичен професионален и персонален контрол на плаката.

Мъжете, включени в изследването са 27 (54%), а жените 23 (46%). Разпределението на двете групи по полова принадлежност е показано на **диаграма 5**.

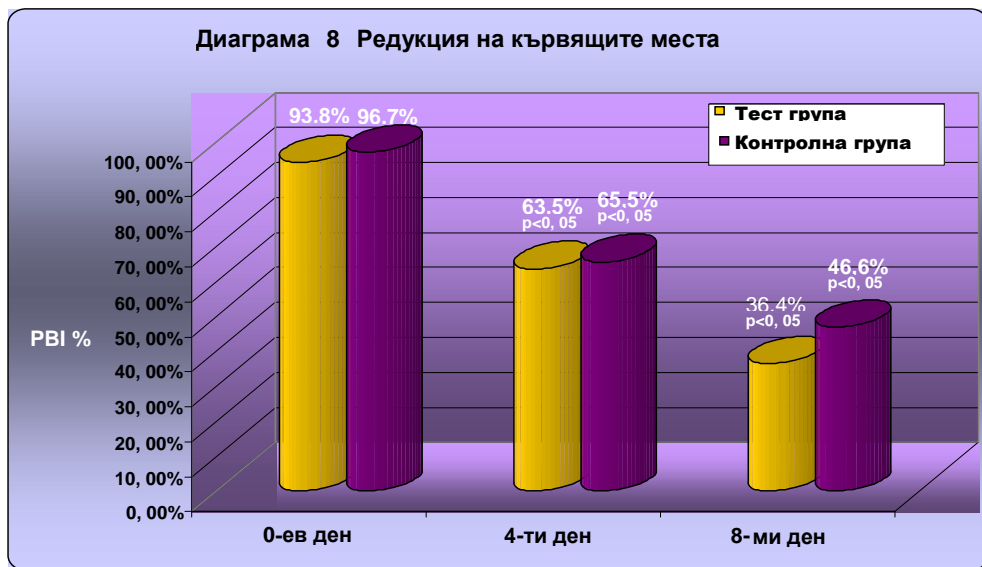
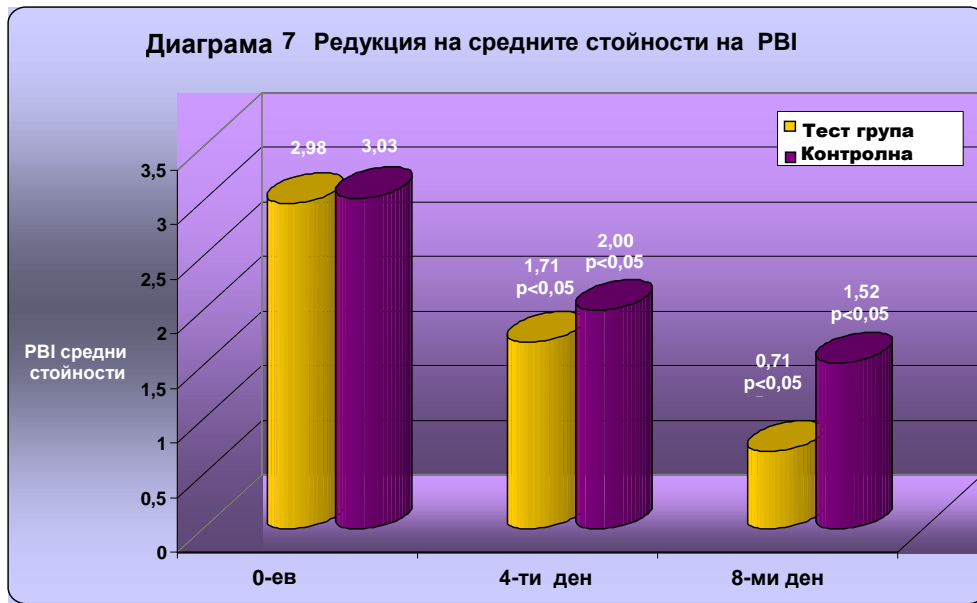


И в двете групи **статистически достоверно** се подобрява оралната хигиена ( $p < 0.05$ ) при съществуващите известни разлики в инициалните стойности на **НП**. В **контролната група** инициалните **10,20%** свободни от плака повърхности се увеличават достоверно на **39,90%** на **4-ия** ден и достигат на **8-ия** ден **56,78%**, като разликите отново са статистически значими ( $p < 0.05$ ). В същото време стойностите на **НП** в **тест групата** се променят статистически достоверно съответно от **17,96%** до **46,60%** на **4-ия** ден и до **66,80%** на **8-ия** ден ( $p < 0.05$ ) (**диаграма 6**).





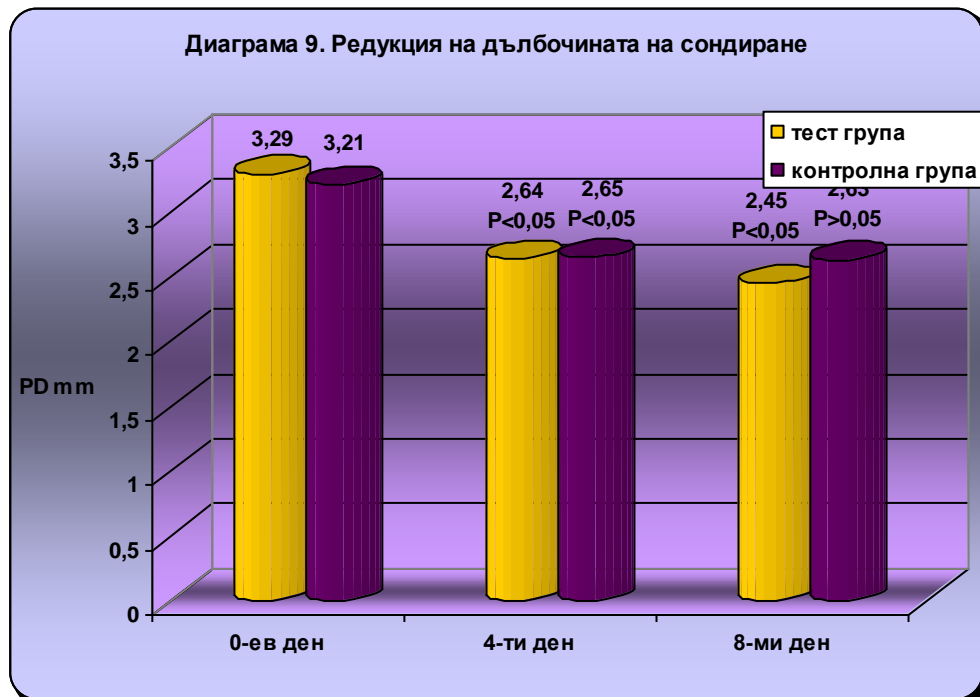
По отношение на **инициалния гингивален статус** на пациентите от двете групи няма достоверни разлики, което от една страна потвърждава стандартизирането на пациентите, а от друга, може да се интерпретира като израз на вариациите в отговора на организма, който се демонстрира с идентични нива на гингивално възпаление при разлики в количеството на денталната плака при инициалната диагноза. В **контролната група** средните стойности на **РВИ**, от инициалните **3.03** статистически достоверно се променят на **4-ия** ден до **2,0** и до **1,52** на **8-ия** ден (диаграма 7). В **тест групата** средните стойности също достоверно се редуцират от инициалните **2,98** до **1,71** на **4-ия** ден и до **0,71** на **8-ия** ден. Получените данни за редукция на тежестта на гингивита показват категорично оздравяване и при двете групи пациенти, но е видна **по-голямата редукция** на стойностите в **тест групата**. При липсата на статистически достоверни разлики в инициалните стойности за тежест на гингивита разликите в средните стойности между двете групи на **4-ия** и **8-ия** ден са статистически достоверни ( $p < 0.05$ ), което говори в полза на допълнителна ефективност на изпитваната терапия с **Tantum Verde** в **тест групата** (диаграма 7).



Представените на **таблица 1** и **диаграма 8** данни показват оздравяването в двете групи и чрез редукция на местата, които кървят при папиларното стимулиране. Инициалните стойности на процента на кървящите папили в двете групи са много близки – **96,71%** за контролната група и **93,79%** за тест групата и потвърждават диагнозата генерализиран гингивит. И в двете групи поотделно настъпва статистически достоверна редукция ( $p < 0,05$ ) на разпространението на гингивалното възпаление на **4-ия ден** до **65,45%** за контролната и до **63,46%** за тест групата. Стойностите се редуцират достоверно и до **8-ия ден**, съответно до **46,66%** за контролната и до **36,42%** за тест групата.

**Таблица 2** показва, че стойностите на **4-ия ден** за двете групи не са статистически значимо различни, но на **8-ия ден** има статистически достоверни разлики ( $p < 0.05$ ) в разпространението на местата с кървене в полза на тест групата, което показва по-високата ефективност на допълнителната терапия с **benzydamine hyochloride** в при идентичност на инициалния статус за двете групи.

Показаните на **диаграма 9** средни стойности на дълбочината на сондиране илюстрират редуцията на дълбочината на гингивалния джоб в резултат на оздравяването. Промените в контролната група показват статистически достоверни разлики в стойностите на **4-ия ден** – от **3,21** до **2,65** ( $p < 0.05$ ), но разликите в стойностите от **4-ия** до **8-ия ден** (**2,63**) ( $p > 0.05$ ) не са статистически значими. В **тест групата** редуцията на средните стойности на дълбочината на сондиране е статистически значима както на **4-ия ден** (от **3,29** в инициалния статус до **2,64** ( $p < 0.05$ ), така и на **8-ия ден** - до **2,45** ( $p < 0.05$ )). Разликите в средните стойности на дълбочината на сондиране между двете групи не са статистически значими на **0-ия ден** (n.s.) и на **4-ия** (n.s.) ден, но са статистически достоверни на **8-ия ден** в полза на **тест-групата**.



Получените резултати за **редукцията на гингивалния джоб** също са в подкрепа на по-високата ефективност на допълнителното приложение на нестероидното противовъзпалително средство **НСПВС benzydamine hydrochloride** в състава на течност за изплакване **Tantum Verde** в терапията на **плак-асоциирания гингивит**.

**Таблица 1. Сравнителен анализ на изследваните показатели по дни на измерване поотделно в двете групи**

Група	Показател	n	Дни на измерване					
			0-ев		4-ти		8-ми	
			$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD
Тест група	<b>HI</b>	25	17,96 <sup>a</sup>	7,05	46,60 <sup>b</sup>	4,68	66,80 <sup>c</sup>	3,18
	<b>PBI – тежест</b>	25	2,98 <sup>a</sup>	0,24	1,71 <sup>b</sup>	0,19	0,71 <sup>c</sup>	0,17
	<b>PBI – разпространение</b>	25	93,79 <sup>a</sup>	8,06	63,46 <sup>b</sup>	10,03	36,42 <sup>c</sup>	4,92
	<b>PD</b>	25	3,29 <sup>a</sup>	0,18	2,64 <sup>b</sup>	0,15	2,45 <sup>c</sup>	0,20
Кон-тролна група	<b>HI</b>	25	10,20 <sup>a</sup>	4,92	39,90 <sup>b</sup>	4,69	56,78 <sup>c</sup>	3,59
	<b>PBI – тежест</b>	25	3,03 <sup>a</sup>	0,20	2,00 <sup>b</sup>	0,20	1,52 <sup>c</sup>	0,23
	<b>PBI – разпространение</b>	25	96,71 <sup>a</sup>	6,10	65,45 <sup>b</sup>	5,87	46,66 <sup>c</sup>	3,39
	<b>PD</b>	25	3,21 <sup>a</sup>	0,18	2,65 <sup>b</sup>	0,11	2,63 <sup>b</sup>	0,11

\* - еднаквите букви по хоризонталите указват липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ( $p < 0,05$ )

Таблица 2. Сравнителен анализ на показателите между двете групи в различните дни на измерване

Показател	Дни на измерване												
	0-ев				4-ти				8-ми				
	Контролна група		Тест група		Контролна група		Тест група		Контролна група		Тест група		P
	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	
HI	10,20	4,92	17,96	7,05	39,90	4,69	46,60	4,68	56,78	3,59	66,80	3,18	<0,001
PBI – тежест	3,03	0,20	2,98	0,24	2,00	0,20	1,71	0,19	1,52	0,23	0,71	0,17	<0,001
PBI - разпространение	96,71	6,10	93,79	8,06	65,45	5,87	63,46	10,03	46,66	3,39	36,42	4,92	<0,001
PD	3,21	0,18	3,29	0,18	2,65	0,11	2,64	0,15	2,63	0,11	2,45	0,20	0,001

Получените данни от това сравнително проучване показват **ефективна редуция на клиничните признаци на възпалението в гингивалните тъкани**. Във връзка с известните механизми на намеса на нестероидните противовъзпалителни агенти в инфламаторната реакция и в резултат на получените резултати при гингивит **може да се предположи, че третирането на гингивалното възпаление чрез модифициране на отговора на организма води до по-добро оздравяване**. Модулирането на възпалението при гингивит с нестероидни противовъзпалителни агенти може и да редуцира случаите на прогресия на гингивита в пародонтит.

### 3. ПО ТРЕТА ЗАДАЧА

Направена е оценка на ефективността на **конвенционалната нехирургична терапия (SRP)** в третирането на хроничния пародонтит чрез основните параметри на пародонтита преди и в края на инициалната терапия (при реоценката).

В изследването са включени 30 пациента на възраст между 33 и 77г., без системни заболявания, от които 14 жени и 16 мъже с умерен генерализиран хроничен пародонтит.

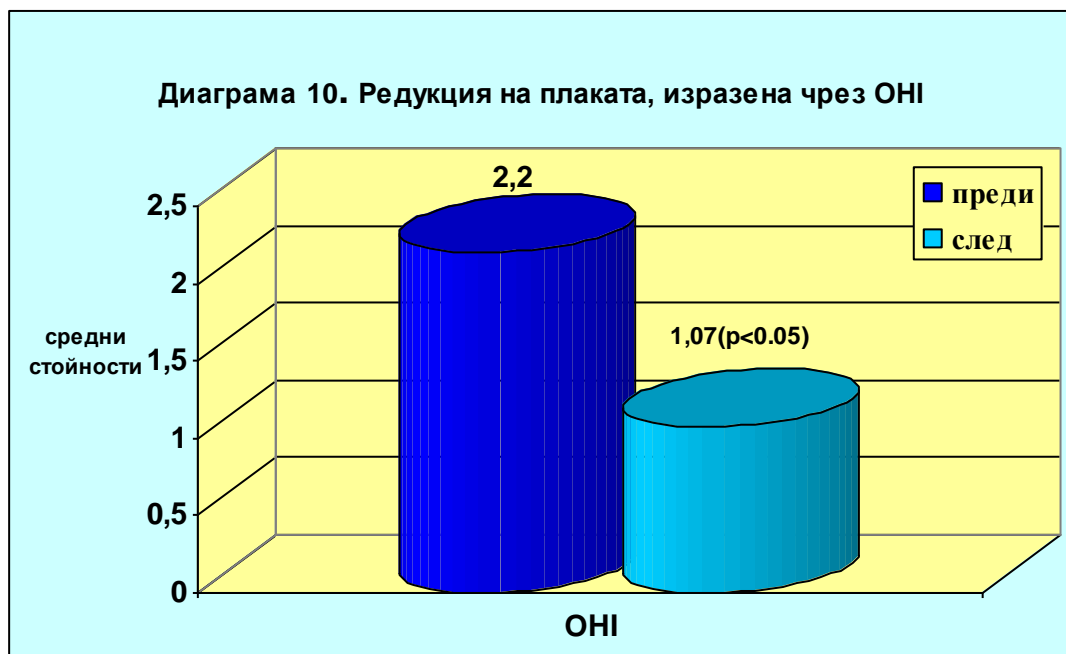
Регистрирани са стойностите на измервания на пародонталните параметри при **601 пародонтални единици** (3606 пародонтални места) като са използвани критериите на следните индекси за **стандартизиране на пациентите**:

- Оралнохигиенен статус - средни изходни стойности на Oral hygiene index (ОИ) – **2.2**, показва разпространение на зъбната плака до ½ от клиничната корона и средна стойност на Hygiene index (HI) - **13.9%**.
- Гингивален статус - изходни средни стойности на Papillary bleeding index (PBI) - тежест (**2.31**), което отговаря на умерено изразено възпаление при всички изследвани пациенти и (PBI) - разпространение (**86.46%**), което означава генерализирано разпространение на гингивалното възпаление.
- Измерената дълбочина на джобовете (**Probing pocket depth - PPD**) със стойност < **3mm** отчетена в 1783 места(**49.45%**), със стойност **3-5 mm** в 1690 места(**46.80%**) и > **5mm** в 133 места (**3.69%**).
- Загубата на аташман (**Clinical attachment level - CAL**) със стойност **1-2mm** отчетена в 1008 места (**27.95%**); със стойност **3-4mm** в 1679 места (**46.56%**) и >**5mm** загуба на аташман в 919 места (**25.49%**).Представените измервания на дълбочината на пародонталните джобове и загубата на аташман показват стандартизиране на изследваните пациенти **с умерен** и на места или при част от пациентите **с тежък** хроничен пародонтит.

Пациентите са лекувани с методите на нехирургичната пародонтална терапия (орално-хигиенни инструкции и контрол на плаката и ретентивните фактори, **SRP** и закрыта процедура на пародонтален кюретаж по индикации). Пациентите се обучават в поддържане на добра лична орална хигиена, включваща използването на средства за интердентална хигиена (конци, четки и вода за химически плак-контрол, съдържаща chlorhexidine gluconate (**Corsodyl**) **0.2%** за 3-4 седмици два пъти дневно.

Продължителността на инициалната нехирургична терапия продължава **1.5-2 месеца**. Реоценката извършена на **8-10 седмица** след края на инициалната терапия включва оценка на оралнохигиенния статус, степента на гингивално възпаление, дълбочината на пародонталните джобове и нивото на клиничен аташман.

Нивото на оралната хигиена на пациентите след терапията, оценено чрез **Oral hygiene index (ОHI)**, е със средна стойност **1,07**. Сравнението с инициалната стойност **-2,2** показва статистически достоверна редукция на количеството плака от **49%** ( $p < 0.05$ ). Получената редукция на разпространението на плаката отразява ефективност на професионалния и персонален контрол на плаката в изследвания период (**диаграма 10**).



За оценка на нивото на оралната хигиена на пациентите е приложен и **Hygiene index (HI)**. Получените при реоценката средни стойности за **HI** са **51,9%** свободни от плака повърхности в сравнение с инициалните **13,9%** (таблица 5). Увеличаването на средните стойности на свободните от плака повърхности в изследвания период е статистически достоверно ( $p<0.05$ ) и демонстрира подобряването на оралната хигиена. Средният процент на редукция на индекса за плака е **38%**, което е израз на ефективността на механичната терапия и повишаване на оралнохигиенния стандарт на пациентите с хроничен пародонтит в периода на нехирургичната терапия. Увеличаване на свободните от плака повърхности в инициалната терапия при хроничен пародонтит е **необходимото условие за настъпване на оздравяване в пародонталния джоб** (диаграма 11).

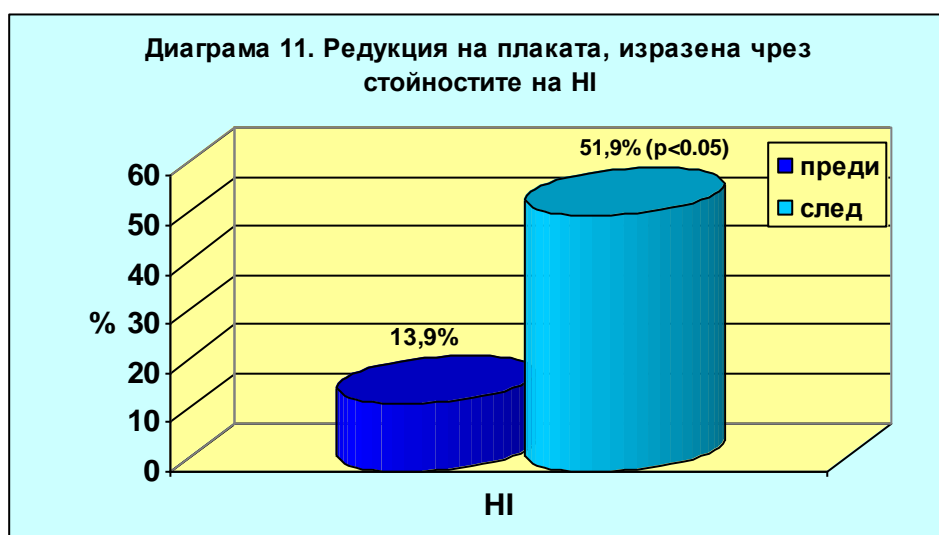


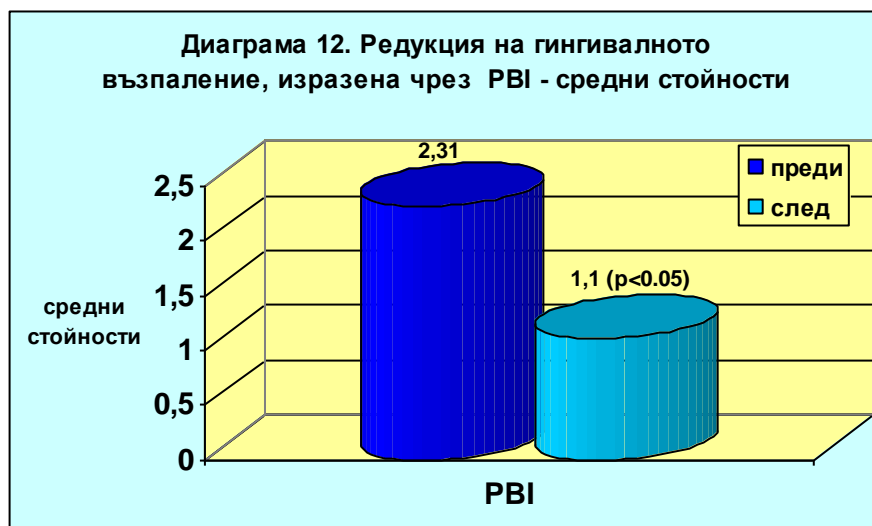
Таблица 5. Ефективност на нехирургичната терапия на хроничен пародонтит чрез подобряване на оралната хигиена и редукцията на възпалението

Показател	Инициални стойности		Реоценка		Редукция	Статистическа достоверност (p)
	$\bar{X}$	$\pm$ SD	$\bar{X}$	$\pm$ SD		
<b>ОHI</b> n=30	2.2	$\pm$ 1.1	1.07	$\pm$ 0.63	1.13 $\pm$ 0.72	p<0.05
<b>HI</b> n = 30	13.9%	$\pm$ 4.7%	51.9%	$\pm$ 8.6%	38.0% $\pm$ 3.8%	p<0.05
<b>PBI</b> - средни стойности n = 30	2.31	$\pm$ 1.16	1.1	$\pm$ 0.82	1.20 $\pm$ 0.67	p<0.05
<b>PBI</b> - разпространение n = 30	86.46%	$\pm$ 1 1.57%	21.13%	$\pm$ 7.28%	65.31% $\pm$ 8.76%	p<0.05



### Гингивален статус:

Индексът **PBI** предоставя възможности за обективна и диференцирана диагноза на гингивалното възпаление както в тежест, така и в разпространение. С този индекс е възможно и прецизно да се оценява оздравителния резултат. На **таблица 5** и **диаграма 12** са представени стойностите на редукция на гингивалното възпаление след терапията. Получените в това проучване резултати при реоценката показват значителна редукция на тежестта на възпалението, която корелира с редукцията на плаката, отчетена с индекса за плака (**HI**). В сравнение с инициалните стойности на **PBI (2,31)** е отчетена редукция от **52,4%** (**p<0.05**) (**диаграма 12**). При реоценката след активната терапия средните стойности на **PBI**, с които се диагностицира и контролира тежестта на гингивалното възпаление са **1,1**.

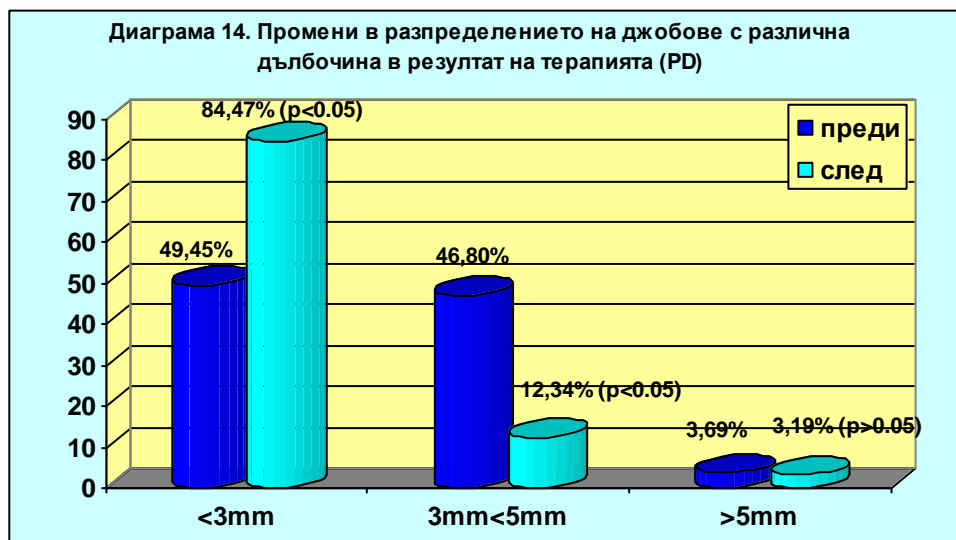


**Диаграма 13** представя редукция на гингивалното възпаление, изразена чрез разпространението (процент на кървящите места). В резултат на успешния контрол на плаката в периода на механичната терапия при всички пациенти е постигната редукция на разпространението на гингивалното кървене (**PBI-distribution**) – от **86.46%** в оценката на инициалния статус стойностите при реоценката са **21,13%** (**p<0.05**). Постигната е редукция на кървящите места от **65.31%**, която е адекватна на постигнатия контрол на плаката от около **51.9%** свободни от плака повърхности при реоценката.



Установената в това изследване статистически значима редуция на процента места с дълбочина на пародонталния джоб **PD 3>5mm** от **46.80%** до **12.34%** ( $p<0.05$ ) в края на изследването (промяна от **34.46%**) показва категорично ефективност на проведената нехирургична терапия. Резидуалното разпространение на местата с **PD 3>5mm** в **12.34%** може да бъде интерпретирано като ефективност на терапевтичния подход от една страна, и от друга страна като обстоятелство, което може да позволи успешно поддържане на пациентите с хроничен пародонтит след края на механичната терапия.

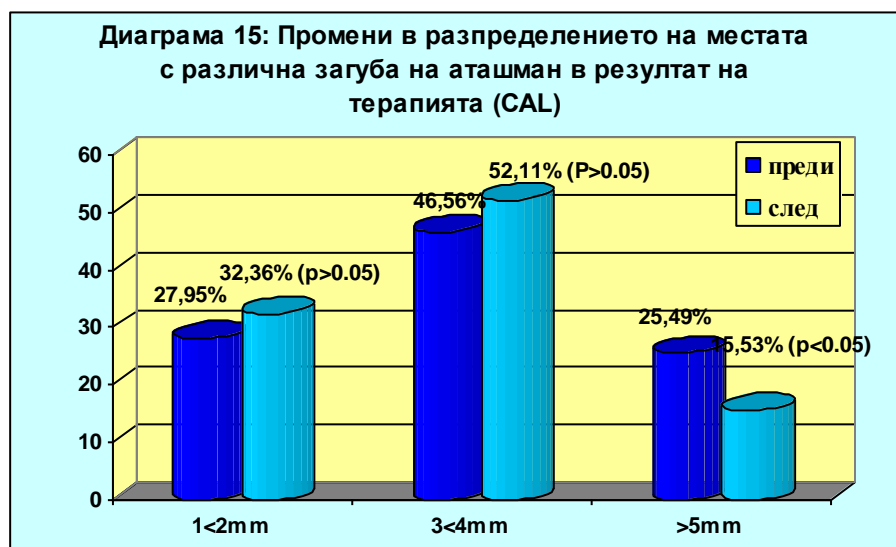
Данните за разпределението на джобовете дълбочина **PD-1-3 mm** в края на нехирургичната терапия показват налични **3046 (84.47%)** места в сравнение с **1783 места (49.45%)** преди терапията от общо **3606** изследвани места. Увеличаването на местата с най-малка дълбочина на сондиране е резултат от провежданата терапия и показва ефективността на прилагания терапевтичен подход. Местата с **PD - 3-5mm** се редуцират до резидуалните **445 места (12.34%)** в сравнение с **1690 места (46.80%)** в инициалната диагноза. Местата с **PD>5mm** показват промяна до **115 места (3.19%)** в сравнение с **133 места (3.69%)** преди терапията (диаграма 14). Тези резултати показват, че след механичната терапия е настъпило значително увеличаване на броя на джобовете с дълбочина, близка до тази на гингивалния сулкус при значителна редуция на броя на джобовете с патологична дълбочина.



Промените в средните стойности на нивата на клиничен аташман след инициалната терапия са представени на **диаграма 15**. Получените данни показват увеличаване на броя на местата със загуба на клиничен аташман от **CAL 1-2mm** (**1167 места = 32,36%** в сравнение с **1008 места =**

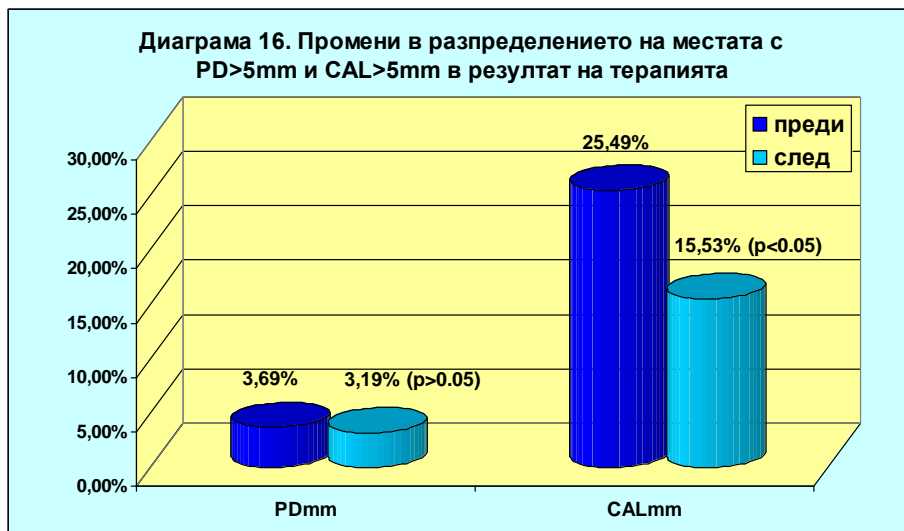
27,95% преди терапията) без разликата да е статистически значима ( $p>0.05$ ). Незначителни са промените в броя на местата с ниво на клиничен аташман от **CAL 3-4mm** (1679 = 46,56% преди терапията и 1879 места = 52,11% след терапията) ( $p>0.05$ ). Най-добре са изразени промените в броя на местата със загуба на аташман **CAL>5mm** (919= 25,49% преди терапията и 560=15,53% след терапията) при статистическа значимост на разликата ( $p<0.05$ ).

Данните за редуцията на загубата на аташман показват, че в резултат на отстраняване на супра- и субгингивалната плака, контрол на ретентивните фактори и персонален хигиенен режим оздравяването в пародонталния джоб на пациентите с умерен генерализиран хроничен пародонтит е довело до известно коронарно позициониране на нивото на епително прикрепване – това е печалбата на аташман. Получените в това проучване резултати са в подкрепа на данните от публикувани в литературата обзорни статии, които внушават, че оздравяването в пародонталния джоб вследствие нехирургичната пародонтална терапия се осъществява с редуциране на дълбочината на джоба вследствие и на печалба на клиничен аташман освен получената ретракция на гингивата вследствие на елиминиране на възпалението.



На диаграма 16 са представени промените в разпределението на местата с най-голяма регистрирана **PD** и загуба на аташман при изследваните пациенти. Диаграмата е информативна по отношение на промените, настъпващи в най-тежко засегнатите от деструкцията места в резултат на терапията. По-малко демонстративни са промените в местата с голяма дълбочина (**PD>5mm**) поради инициално малкото разпространение на тези места в групата. Статистически значимите промени в нивата на клиничен аташман при **CAL>5mm** обаче отразяват благоприятния ход на оздравяването в пародонталните джобове с

получаване на печалба на аташман вследствие на фиброзиране в дъното на пародонталните джобове.



Получените резултати в това изследване за **ефективността от инициалната нехирургична терапия при хроничен умерен пародонтит** дават основание да се счита, че тази терапия може да е основна в лечението на пародонталните заболявания. Този терапевтичен подход, който представлява задължителната част от пародонталното лечение, е успешен в редуциране на възпалението, води до намаляване дълбочината на джобовете и стабилност и/или известна печалба на ниво на аташман. Оздравяването на пародонталните тъкани след механичната терапия може в много от случаите да **редуцира индикациите за хирургична терапия на джоба и да промени пародонталната среда така, че да се поддържа пародонталното здраве в дълъг период.**

#### 4. ПО ЧЕТВЪРТА ЗАДАЧА

Направена е оценка на ефективността на допълнителното системно приложение на **НСПВС (Aulin®)** в лечението на хроничния пародонтит в сравнение с третирането му само чрез конвенционална терапия.

Включени са пациенти с умерен и тежък генерализиран пародонтит (загуба на аташман - **4-6мм**, дълбочина на джобовете **4-6мм**, загуба на алвеоларна кост - **4-6мм**, измерена на ортопантомография), без провеждана пародонтална терапия в последните 6 месеца, без системни заболявания и медикация в последните 6 месеца, с минимум 20 зъба. Пациентите са разделени в две групи:

- **Тест-група (20)** - с хроничен пародонтит, на които е проведена механична пародонтална терапия плюс назначаване на

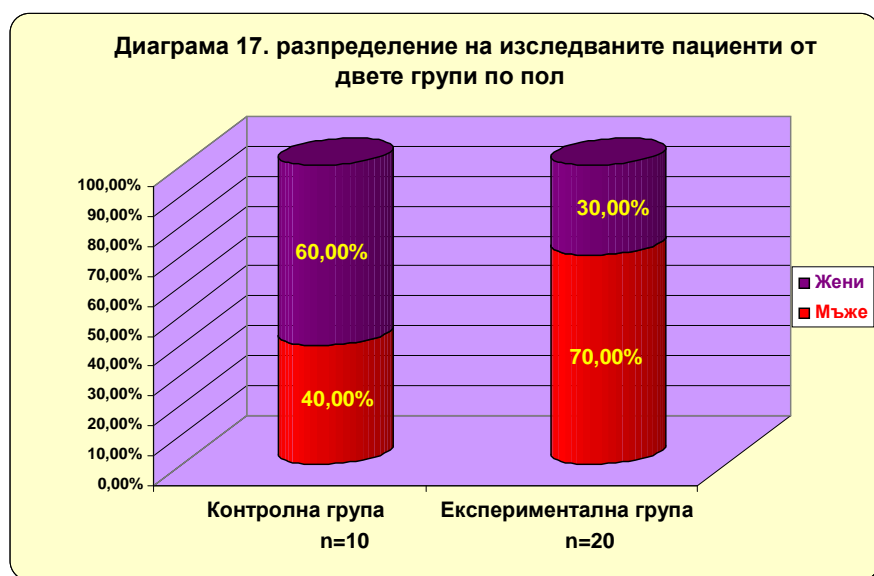
нестероидна противовъзпалителна терапия (**Aulin**<sup>®</sup> за 14 дни два пъти дневно по **100mg**).

- **Контролна група (10)**, с хроничен пародонтит, на които е проведена механична пародонтална терапия без допълнително приложение на нестероидна противовъзпалителна терапия.

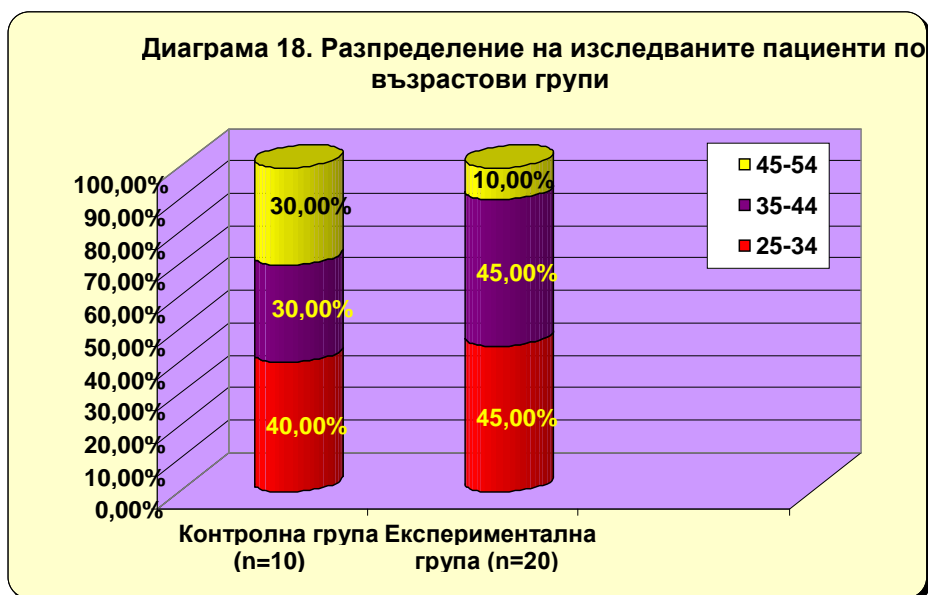
Пародонталният статус на пациентите е регистриран чрез **следните клинични параметри**: **PI** (индекс за плака), **PBI** (индекс за гингивално възпаление), клинично измерена дълбочина на джоба в мм (**PD**), загуба на аташман в мм (**CAL**), ширина на прикрепената гингива в мм (**AGW**), гингивална рецесия в мм (**R**), фуркационни лезии при хоризонтално сондиране в мм (**F**) и подвижност на зъбите в степени **от 1 до 3 (Miller's mobility index-1950)**. Статусът на всички пациенти е повторно регистриран **на 6-та седмица** от началото на терапията, като са отчетени същите клинични параметри – **PI, PBI, дълбочина на джоба (PD), ниво на епително прикрепване (CAL), ширина на прикрепената гингива (AGW), наличие на рецесии (R), фуркационни лезии (F) и подвижност на зъбите в 3 степени**. Данните на всеки пациент са въведени в създадената за целите на изследването **анкетна карта**.

Проследено е нивото на експресия на гените, кодиращи **IL-1 $\beta$**  и **PGE<sub>2</sub>** в гингивалните тъкани преди и след провеждане на нехирургичното пародонтално лечение.

На **диаграма 17** е представено честотното разпределение на изследваните пациенти по пол. В алгебричен план при експерименталната група преобладават мъжете, а при контролната - жените, но приложеният **екзактен тест на Фишер** показва липса на статистически значима разлика по този показател (**p > 0.05**).



Възрастта на изследваните участници в проучването варира от **26 до 54 години**. Разпределението на изследваните пациенти по възрастови групи е показано на **диаграма 18**. От **диаграмата** се вижда, че при експерименталната група с най-голям относителен дял са пациентите от възрастовите групи 25-34 и 35-44 години (**по 45%**), следвани от 45-54 години (**10%**), а при контролната – съответно 25-34 (**40%**), следвани от 35-44 и 45-54 години (**по 30%**).



### Изследване и сравнение на демографската характеристика на пациентите

Основно изискване за сравняване въздействието на някои признаци върху групите пациенти включени в изследването, е те да са уеднаквени статистически по известните замъгляващи фактори **пол и възраст**. Предварителният анализ показва, че двете групи пациенти действително не се различават сигнификантно по тези фактори - **таблица 7**. Това означава, че е изпълнено необходимото изискване за коректен анализ на останалите фактори, влияещи върху изхода от терапевтичния подход.

**Таблица 7: Демографски характеристики на изследваните пациенти**

Показател	Контролна група (n=10)	Експериментална група (n=20)	p	Тест
Средна възраст ± SD (години)	38,70 ± 6,52	36,00 ± 6,48	0,292	T-test of Student
Пол – брой (%)				
мъже	4 (40,0)	14 (70,0)	0,139	Fisher's exact test
жени	6 (60,0)	6 (30,0)		

Допълнително условие за коректност на сравнението на постигнатите терапевтични резултати е еднаквата тежест на пародонталното заболяване на пациентите преди лечението в двете групи на изследването.

Приложеният статистически анализ (таблица 8) показва, че изследваните групи не се различават значимо по нито един от разглежданите признаци (параметрите на пародонтита), което показва, че е налице стандартизиране на пациентите от двете групи.

**Таблица 8: Сравнителен анализ на изследвания контингент по изследваните показатели в началото на проучването**

Показател	Контролна група			Експериментална група			p
	n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
HI	10	8,66	8,57	20	5,61	5,30	0,475
PBI-severity	10	3,17	0,41	20	3,44	0,36	0,077
PBI-distribution	10	100,00	0	20	100,00	0	1,000
PD < 3 mm	10	22,57	11,37	20	28,21	9,69	0,155
PD 3-5 mm	10	70,90	10,77	20	65,79	7,83	0,148
PD > 5 mm	10	6,53	5,17	20	6,01	4,92	0,619
CAL 1-2 mm	10	0	0	20	0	0	1,000
CAL 3-4 mm	10	37,98	6,83	20	42,82	14,24	0,321
CAL > 5 mm	10	62,52	6,43	20	56,99	14,31	0,256

### Анализ на клиничните резултати от приложеното лечение

Статистическият анализ на данните при реоценката показва ефективността и на двата вида пародонтална терапия. В резултат на приложеното лечение са постигнати статистически значими промени при всеки един от признаците. Това е демонстрирано чрез значима редуция на количеството плака (HI) в края на терапията в сравнение с инициалните



стойности - **57,65%** свободни от плака повърхности при реоценката в сравнение с инициалните **6,62%**. На **таблица 9** са показани данните от **сравнителния анализ на всички пациенти и за останалите клинични параметри**. Освен сигнификантно повишение на средните стойности за **HI** в края на изследването се наблюдава и статистически достоверна промяна в процентите на джобове с дълбочина **PD<3 mm - 26,33%** в инициалната диагноза и **62,54%** в края на приложената терапия (**p<0.001**). Джобовете с дълбочина **PD 3-5 mm** от **67,49%** показват стойност от **36,73%** на разпространение, което е критерий за клинически демонстрирано подобряване на пародонталния статус. При всички пациенти в началото на изследването са регистрирани ниски стойности на разпространение на джобовете с дълбочина **PD>5 mm - 6,18%** (**p<0.001**), които в края на терапията се редуцират до **0,85%**, което е **еквивалент на постигане на ситуация с единични джобове с дълбочина, която се категоризира като критична**. Резултатите от терапията показват, че в голяма степен са елиминирани индикациите за по-нататъшни подходи на третиране на джоба. Постигнатият статус на почти пълна липса на джобове с критична дълбочина показва, че при хроничния пародонтит механичната терапия е ефективният подход на стабилизиране на пародонталния статус и осигурява условия за успешно поддържане.

Сигнифактна е разликата в показателя загуба на клиничен аташман **CAL 1-2 mm - 0%** в инициалната терапия и **1,15%** в края (**p<0.001**), местата със загуба на аташман **CAL 3-4 mm** се променят от **41,20%** на **68,75%** (**p<0.001**), местата със загуба на аташман **CAL > 5 mm** статистически значимо се редуцират от **58,83%** на **29,77%** (**p<0.001**), което ясно илюстрира печалбата на аташман при пациентите с пародонтит. Това категорично говори за успешна нехирургична пародонтална терапия при всички пациенти.

В резултат на успешния контрол на плаката в периода на механичната терапия при всички пациенти е постигната редукция на разпространението на папиларното кървене при стимулиране (**PBI-distribution**) - процентът на кървящите папили от **100,00%** в инициалния статус се редуцира до **57,65%** (**p<0.001**) при реоценката. Резидуалното разпространение на гингивалното кървене в места от около **40%** е адекватно на постигнатата мотивация и контрол на плаката от около **60%** свободни от плака повърхности при пациентите от двете групи. Оценката на тежестта на гингивалното възпаление обаче чрез средните стойности на индекса за гингивално възпаление (**PBI-severity**) показва освен статистически значими разлики между инициалния статус и реоценката от **3.35** до **1.32** (**p<0.001**) и това, че резидуалните места на кървене показват най-ниските стойности за тежест на гингивално възпаление, в повечето случаи свързани с джобове с по-голяма дълбочина. И в двете групи нехирургичната терапия се оценява като ефективна съобразно този критерий, защото се знае, че

основна цел на инициалната каузална терапия е именно значителна редукция на възпалението.

**Таблица 9: Сравнителен анализ на изследваните показатели в началото и края на проучването (цяла извадка)**

Показател	n	Инициален статус		Реоценка		p
		$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	
HI	30	6,62	6,58	57,65	4,61	<0,001
PBI-severity	30	3,35	0,40	1,32	0,22	<0,001
PBI-distribution	30	100,00	0	57,65	5,20	<0,001
PD < 3 mm	30	26,33	10,44	62,54	15,52	<0,001
PD 3-5 mm	30	67,49	9,06	36,73	14,67	<0,001
PD > 5 mm	30	6,18	4,92	0,85	1,99	<0,001
CAL 1-2 mm	30	0	0	1,15	2,53	0,028
CAL 3-4 mm	30	41,20	12,36	68,75	11,95	<0,001
CAL > 5 mm	30	58,83	12,41	29,77	12,66	<0,001

С много по-голяма значимост за оценка на резултатите в смисъла на поставените цел и задачи на настоящото изследване е разглеждането на промените в клиничните параметри отделно за тест-групата в сравнение с контролната група. Подробният анализ на резултатите от сравняваните терапии по групи на изследване е показан на табл. 10 и 11.

Таблица 10 показва ефективността на механичната терапия, приложена самостоятелно, оценена чрез промените в параметрите, използвани за инициалната диагноза и при реоценката. Висока статистическа значимост показва редукцията на почти всички прилагани критерии. Статистически се намалява дълбочината на джобовете, изразена чрез редукцията на броя на джобовете с по-голяма дълбочина и увеличаване на относителния дял на джобовете с малка дълбочина ( $p < 0.05$ ). Статистически значимо в контролната група се намалява процентът на местата със загуба на аташман  $> 5\text{mm}$  и също сигнификантно се увеличава разпространението на местата с мо-малка загуба на аташман -

**CAL 3-4mm (p<0.001).** Данните представят ефективността на самостоятелната механична терапия при хроничен пародонтит и са в подкрепа на литературните данни в тази посока.

**Таблица 10: Сравнителен анализ на изследваните показатели в началото и края на проучването (контролна група)**

Показател	n	Инициален статус		Реоценка		p
		$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	
HI	10	8,66	8,57	56,50	4,19	<0,001
PBI-severity	10	3,17	0,41	1,40	0,24	<0,001
PBI-distribution	10	100,00	0	58,43	3,86	0,005
PD < 3 mm	10	22,57	11,37	49,00	8,25	0,005
PD 3-5 mm	10	70,90	10,77	49,80	6,87	<0,001
PD > 5 mm	10	6,53	5,17	1,20	2,83	0,005
CAL 1-2 mm	10	0	0	0	0	1,000
CAL 3-4 mm	10	37,98	6,83	61,92	11,78	<0,001
CAL > 5 mm	10	62,52	6,43	38,08	11,78	<0,001

**Таблица 11** показва резултатите от изпитваната терапия чрез промяната на изследваните параметри. Статистическият анализ показва статистически достоверни промени при всички измервани параметри. Сигнификантно се увеличават повърхностите, свободни от плака в края на терапията в сравнение с началната диагноза (**p<0.001**), достоверно се редуцира гингивалното възпаление, изразено чрез редуция на средните стойности на индекса за гингивално възпаление (**p<0.001**), както и се редуцира броя на кървящите места (**p<0.005**). Промените в разпределението на пародонталните джобове с различна дълбочина показва категорично увеличаване на относителния дял на джобовете с дълбочина, близка до нормалната – от **28,2% до 69,3% (p<0.005)**. В края на експерименталната терапия джобове с дълбочина **3-5mm** остават само в **30,2%** от началния **65,79% (p<0.001)**. Джобовете с дълбочина **>5mm** в края на терапията са **само 0,68%** в сравнение с инициалния относителен дял на **6,01% (p<0.005)**. Получените резултати за статистически достоверната промяна в разпределението на плитките и дълбоки джобове в пародонталните места на пациентите от тест-групата в сравнение с контролната показват много висока ефективност на механичната

пародонтална терапия с допълнително модулиране на отговора на организма чрез двуседмичното системно приложение на **НСПВС Aulin®**.

Промените в данните за загубата на аташман показват, че от инициалния статус до реоценката местата със загуба на аташман **>5mm** се редуцират почти наполовина, което отразява всъщност печалбата на аташман в резултат на експерименталната терапия – от **56,99%** местата с най-голяма загуба на аташман се намаляват до **25,6%** ( $p<0.001$ ). Едновременно с това се увеличава относителния дял на местата с по-малка загуба аташман – от **42,8%** местата с **CAL 3-4 mm** нараства на **72,2%** ( $p<0.001$ ). Тези цифри най-добре илюстрират **ефективността на изследваната допълнителна терапия, тъй като критерият печалба на аташман се приема като най-показателен и верен индикатор на настъпващите оздравителни процеси в пародонталните тъкани от гледна точка на съвременен разбиране за благоприятни резултати от една пародонталната терапия.**

**Таблица 11: Сравнителен анализ на изследваните показатели в началото и края на проучването (експериментална група)**

Показател	n	Начало		Край		p
		$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	
HI	20	5,61	5,30	58,23	4,81	<0,001
PBI-sev	20	3,44	0,36	1,28	0,20	<0,001
PBI-dist	20	100,00	0	57,27	5,82	<0,001
PD < 3 mm	20	28,21	9,69	69,32	13,80	<0,001
PD 3-5 mm	20	65,79	7,83	30,20	13,09	<0,001
PD > 5 mm	20	6,01	4,92	0,68	1,46	<0,001
CAL 1-2 mm	20	0	0	1,72	2,96	0,028
CAL 3-4 mm	20	42,82	14,24	72,17	10,74	<0,001
CAL > 5 mm	20	56,99	14,31	25,6%	4,81	<0,001

### Сравнителен анализ на постигнатите клинични резултати при експерименталната и контролна група в края на проучването

На **таблица 12** се виждат установените сигнификантни разлики за четири от показателите, а именно – **PD<3 mm, PD 3-5 mm (p<0.001), CAL 3-4 mm (p<0.05) и CAL>5 mm (p<0.05)**. Това означава, че в края на лечението значимо по-голям процент места с дълбочина **<3mm** имат пациентите от експерименталната група. Същото се отнася и за пародонталните джобове с дълбочина – **PD 3-5mm**.

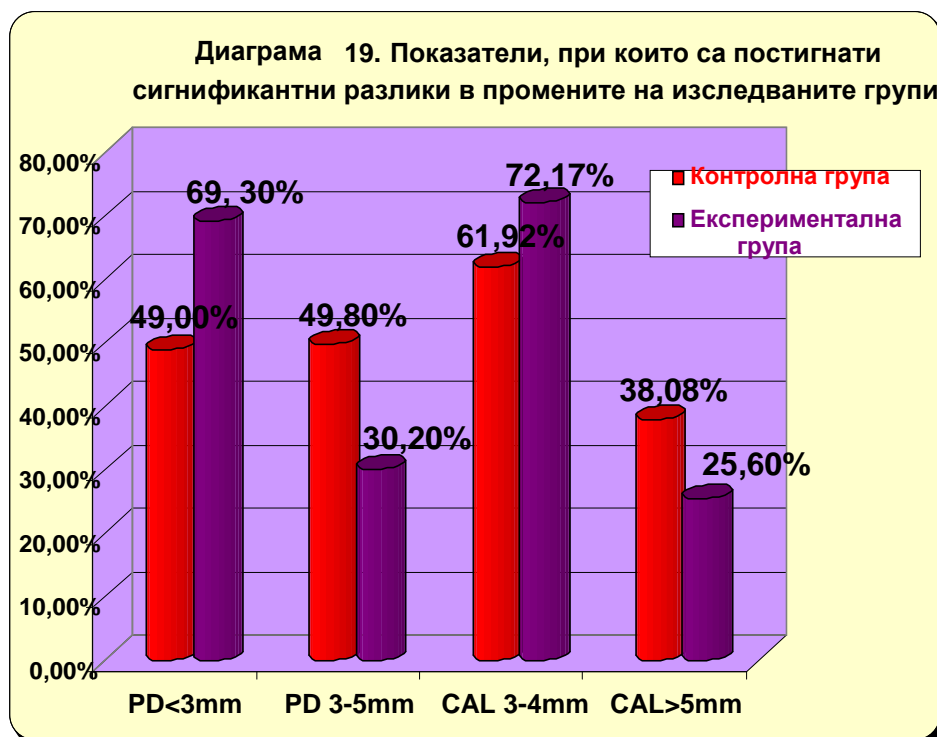
Сигнификантни разлики между групите се наблюдават при показателите загуба на клиничен аташман **3-4mm и >5mm**. Статистически достоверно в края на терапията пациентите от експерименталната група имат по-голям процент на места с редуцирана загуба на аташман от порядъка на **3-4mm** и статистически достоверно пациентите от експерименталната група демонстрират в края на терапията по-малък процент на местата със загуба на аташман **>5mm**.

**Сравнителният анализ на постигнатите подобрения в клиничните показатели е в полза на изследваната терапия – демонстрират се благоприятни процеси на оздравяване в пародонталните тъкани на пациентите с допълнителна терапия в инициалната фаза, измерени с приетите клинични параметри и особено със стойностите на печалба на аташман.**

**Таблица 12: Сравнителен анализ на изследвания контингент по изследваните показатели**

Показател	Контролна група			Експериментална група			p
	n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
<b>HI</b>	10	56,50	4,19	20	58,23	4,81	<b>0,343</b>
<b>PBI-severity</b>	10	1,40	0,24	20	1,28	0,20	<b>0,155</b>
<b>PBI distribution</b>	10	58,43	3,86	20	57,27	5,82	<b>0,572</b>
<b>PD &lt; 3 mm</b>	10	49,00	8,25	20	69,32	13,80	<b>&lt;0,001</b>
<b>PD 3-5 mm</b>	10	49,80	6,87	20	30,20	13,09	<b>&lt;0,001</b>
<b>PD &gt; 5 mm</b>	10	1,20	2,83	20	0,68	1,46	<b>0,948</b>
<b>CAL 1-2 mm</b>	10	0	0	20	1,72	2,96	<b>0,198</b>
<b>CAL 3-4 mm</b>	10	61,92	11,78	20	72,17	10,74	<b>0,024</b>
<b>CAL &gt; 5 mm</b>	10	38,08	11,78	20	25,6	4,81	<b>0,008</b>

**Диаграма 19** илюстрира графично параметрите, при които се отчитат статистически достоверните разлики между групите в края на терапията и те са в полза на експерименталната група. Данните означават тенденция за по-добра ефективност на допълнената с **Aulin®** терапия на хроничния пародонтит.

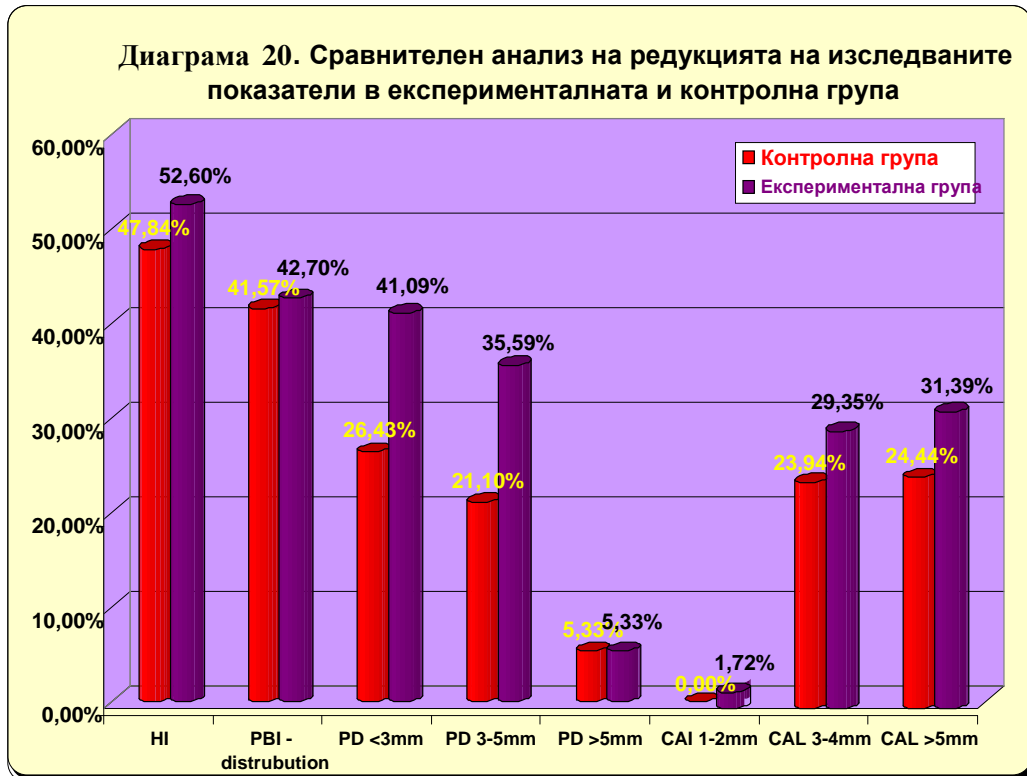


**Диаграма 20** демонстрира благоприятните промени в изследваните параметри в резултат на двата вида сравнявани терапевтични подхода. Цифрите поотделно за двете групи показват редукция или нарастване в зависимост от изследвания параметър. Редуцира се нивото на плаката чрез увеличаване на процента на свободните от плака повърхности с **47,84%** в контролната група и с **52,60%** в експерименталната. Съответно на контрола на плаката се редуцират и местата с гингивално кървене – с **41,57%** за контролната и **42,7%** за експерименталната група. Големи разлики в постигнатата редукция на гингивалното възпаление не се отчитат – гингивалното възпаление се редуцира адекватно на редукцията на плаката при двете групи.

Крайните резултатите за промените в разпределението на пародонталните джобове с различна дълбочина показват значително по-благоприятни резултати за експерименталната група - по-голямо нарастване на джобовете с дълбочина **<3mm**, по-висока степен на нарастване на процента джобовете с дълбочина **3-5mm** за експерименталната група.

В най-голяма степен убедителни са данните за печалбата на аташман в резултат на изпитваната терапия – **по-голямо увеличение на процента**

на местата със загуба на аташман **3-4mm** за сметка на значителната редукция на местата със загуба на аташман **>5mm**.



Направеното сравнителното проучване върху ефективността на механичната пародонтална терапия - самостоятелно приложена или с допълнително приемане на **НСПВС (Aulin®)** разкрива, че и двата вида терапия водят до **статистически достоверно оздравяване чрез подобряване на клиничните параметри за оценка на пародонталния статус**. Статистически достоверните разлики в клиничните параметри в полза на експерименталната група за редукция на пародонталните джобове потвърждава хипотезата за тенденция за по-висока ефективност на допълнената с **Aulin®** нехирургична пародонтална терапия в сравнение с конвенционалната механична терапия. Статистически достоверните разлики в регистрираната печалба на аташман в полза на експерименталната група категорично говорят за по-благоприятен вид оздравяване в инициалната фаза на лечение на хроничния пародонтит когато се прилага **Aulin®** като допълнителна терапия за модулиране на отговора на организма.

## 5. ПО ПЕТА ЗАДАЧА:

Направен е анализ на резултатите за **генна експресия на основни проинфламаторни цитокини в гингивата на пациентите** от експерименталната и контролна група с цел обективна оценка на резултатите от прилаганите терапии.

Изследвана е **генната експресия на IL-1 $\beta$  и PGE<sub>2</sub>** в гингивална тъкан на пациенти с хроничен пародонтит с **TaqMan Real-Time PCR** метод. При този метод за разлика от класическия **PCR**, се използва флуоресцентно белязана специфична **TaqMan сонда** и една двойка небелязани праймери. В настоящото изследване е изолирана **обща РНК** от гингивална тъкан, ексцизирана след поставяне на локална анестезия. Изрязаната интерпроксимално тъкан за проба е с размери не по-малко от **3/3 мм<sup>3</sup>**, която се поставя веднага в стерилни епруветки с капачета на винт от 1.5мл, за да се транспортира за съхранение на **- 80°C**, до извършване на лабораторният анализ. Взимането на тъкан преди лечение се извършва от вестибуларно на интерденталните гингивални тъкани, а след лечение от палатинално/лингвално на същото място. Използван е **кит "Ribopure"** – Applied Biosystems. **Общата РНК** се транскрибира до **кДНК** посредством **RT PCR (Reverse Transcript PCR)** метод. Получената **кДНК** се амплифицира със специфични праймери и флуорисциращи сонди за **IL-1 $\beta$  и PGE<sub>2</sub>** и посредством **TaqMan PCR** реактиви и **RQ-software** се извършва количествен анализ.

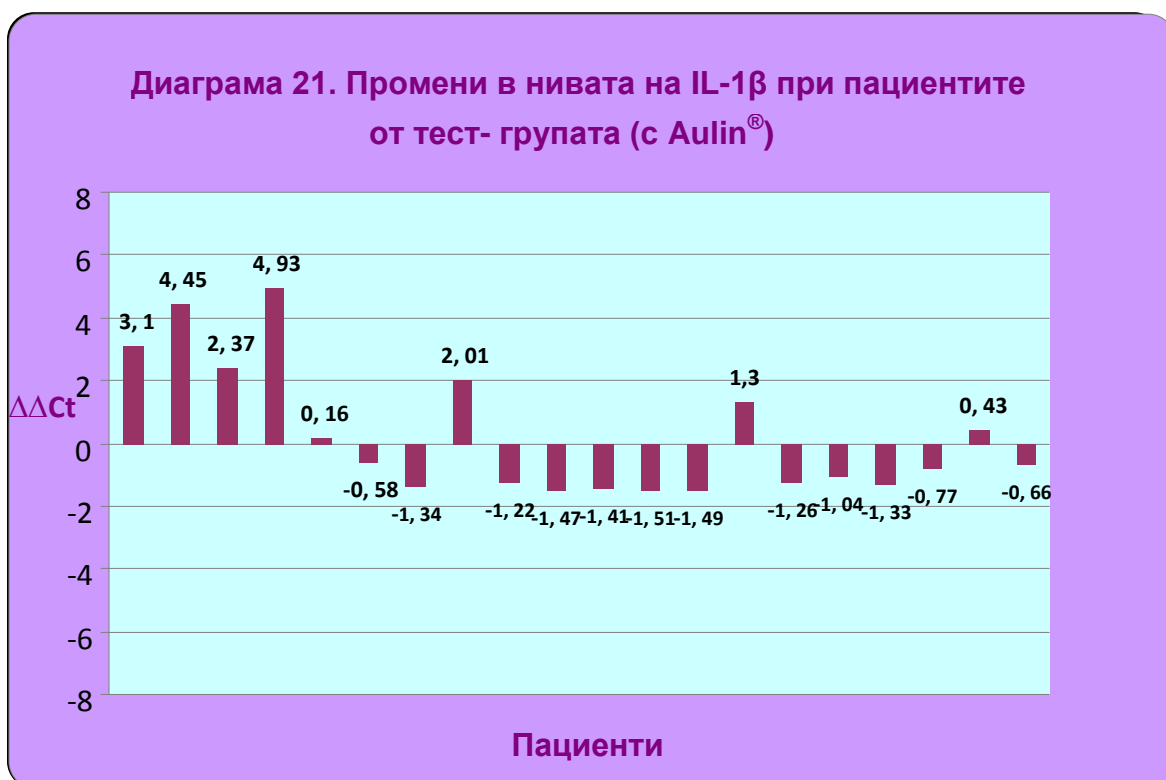
Контролната група пациенти е подложена на **конвенционална механична терапия**. Експерименталната група пациенти е лекувана чрез конвенционална механична терапия с **допълнително медикаментозно третиране** със селективен циклооксигеназа-2(**COX-2**) **инхибитор (Aulin<sup>®</sup>)**.

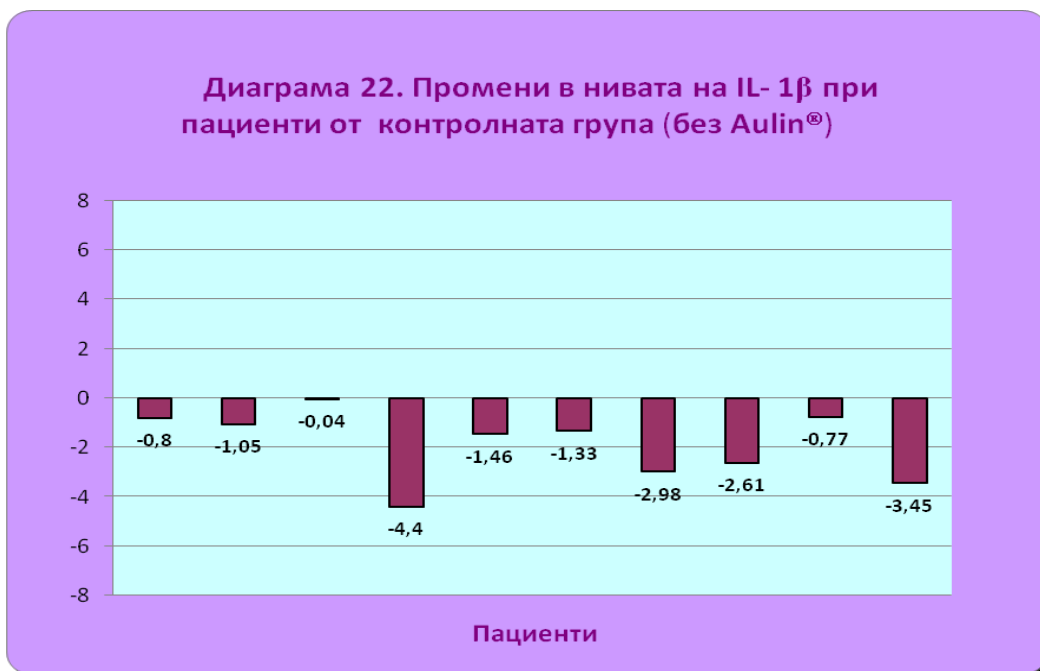
Отрицателните стойности за  $\Delta\Delta Ct$  както в тест-групата, така и в контролната група пациенти **отразяват по-ниската степен на подтискане на генната експресия**.



На **диаграма 21** е представена промяната в нивата на генна експресия на **IL-1 $\beta$**  в гингивални тъкани на пациенти от тест групата, третирани допълнително с НСПВС **Aulin<sup>®</sup>**. При **8 (40%)** от пациентите е установена промяна в генната експресия с положителни стойности с обхват от 0.16 до 4.93, **12 (60%)** от пациентите показват промяна в генната експресия с отрицателни стойности с обхват от - 0.58 до - 1.49.

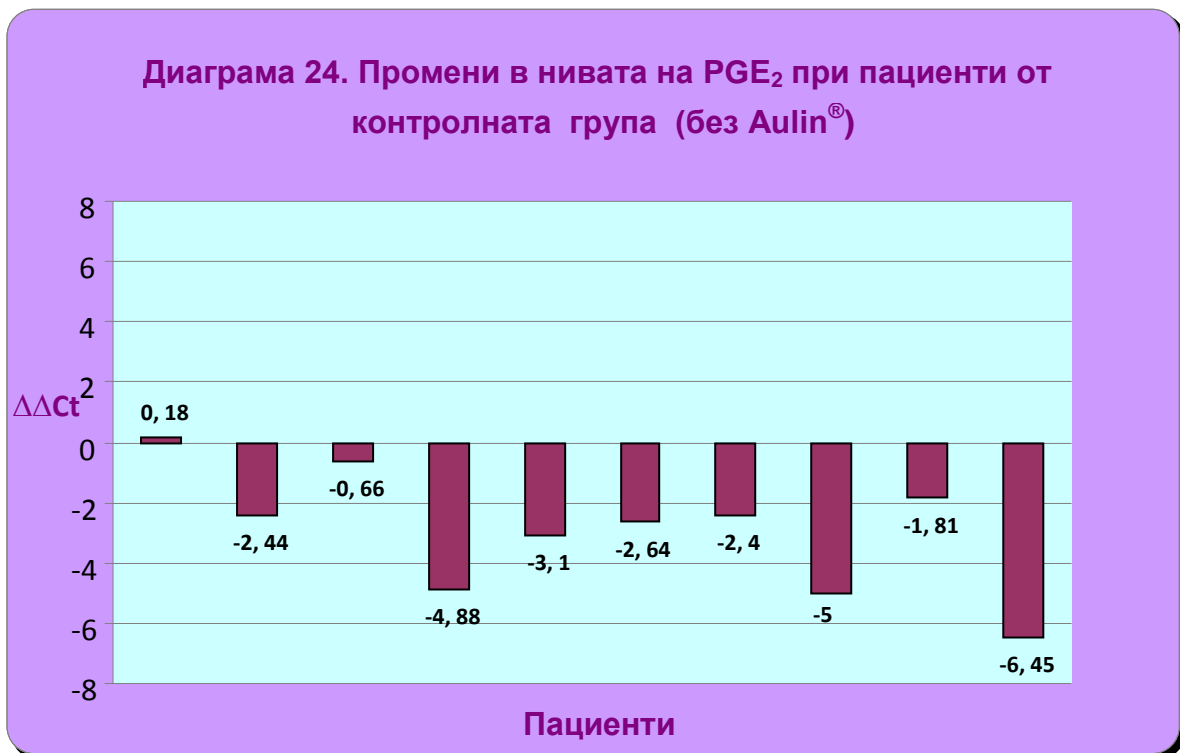
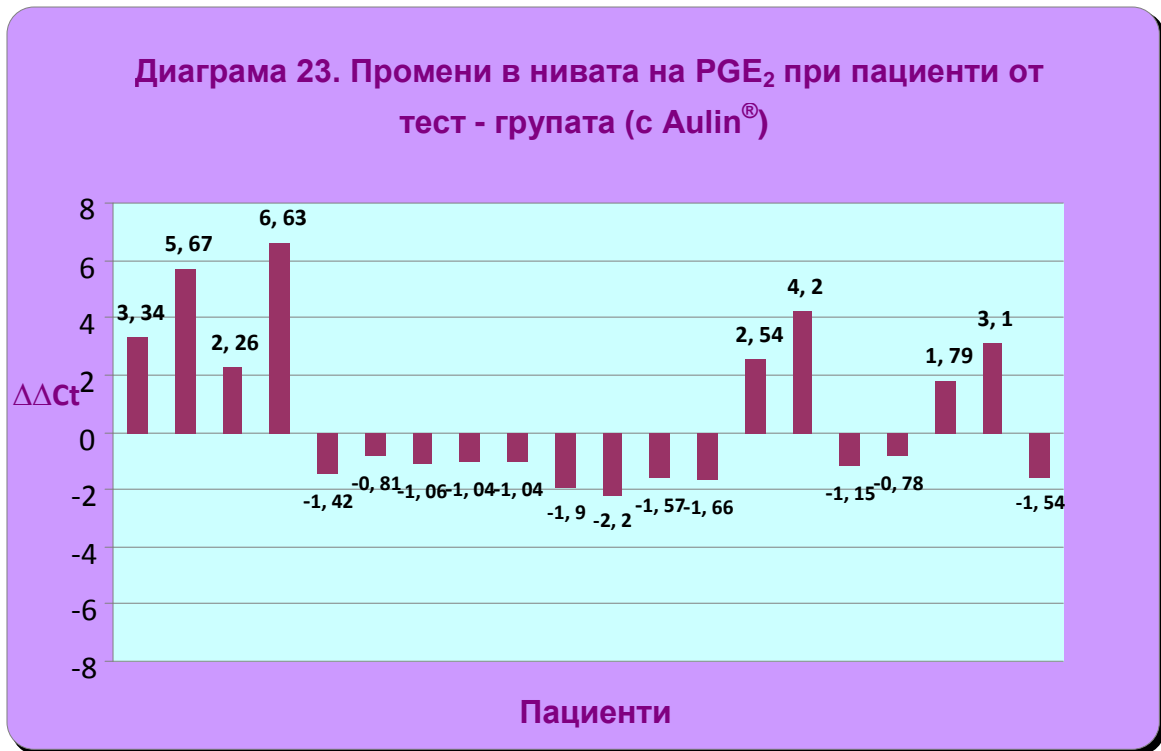
На **диаграма 22** е представена промяната в генната експресия на **IL-1 $\beta$**  при пациентите от контролната група - без допълнително прилагане на **Aulin<sup>®</sup>**. При всички пациенти, включени в групата, е отчетена промяна в генната експресия с отрицателни стойности и обхват от - 0.04 до - 4.4. При сравняване на двете групи се вижда, че при всички пациенти от контролната група промяната е с отрицателен знак, което се отчита като по-ниска степен на подтискане на експресията на **IL-1 $\beta$**  в резултат на прилаганата конвенционална терапия. При **40%** от пациентите от тест-групата се отчита промяна с положителна стойност, което означава по-висока степен на подтискане на генната експресия в резултат на допълнителното приложение на **Aulin<sup>®</sup>**.





На **диаграма 23** е представена промяната в нивата на генна експресия на **PGE<sub>2</sub>** при пациенти от тест групата - третирани допълнително с **НСПВС Aulin<sup>®</sup>**. При **8** от изследваните пациенти (**40%**) стойностите на промяната в генната експресия са положителни с обхват от 1.79 до 6.63, което се приема като висока степен на подтискане на генната експресия; при **12** от пациентите (**60%**) са отчетени стойности на промяна в генната експресия с отрицателен знак с обхват от - 0.78 до - 2.2, което се приема за по-ниска степен на подтискане на генната експресия.

На **диаграма 24** е представена промяната в генната експресия на **PGE<sub>2</sub>** при пациентите от контролната група. Промяна с положителен знак се наблюдава само **при един** от пациентите от групата - отчетената генната експресия е 0.18. При останалите пациенти промяната в генната експресия е с отрицателен знак с обхват от - 0.66 до - 6.45, което се оценява като по-ниска степен на подтискане на генната експресия на **PGE<sub>2</sub>** като резултат от конвенционалната терапия в сравнение с допълнителното прилагане на **Aulin<sup>®</sup>**.



В табл. 13 е сравнена промяната в нивата на флуоресценция ( $\Delta\Delta Ct$ ) в експресията на **IL-1 $\beta$**  и **PGE<sub>2</sub>** между двете групи пациенти. Може да се отбележи, че при пациентите, приемали допълнително НСПВС **Aulin®**, инхибирането на експресията на **PGE<sub>2</sub>** е по-силно от това на **IL-1 $\beta$** , което е логично като се има предвид, че **PGE<sub>2</sub>** влияе върху експресията на **IL-1 $\beta$** ,

предхождайки го в сигналната верига от медиатори на възпалителния процес. При пациентите, които не са приемали **Aulin**<sup>®</sup>, експресията на **IL-1 $\beta$**  и **PGE<sub>2</sub>** се поддържа в много по-ниска степен (24, 336).

**Таблица13: Сравнителен анализ на промяната в генната експреси на IL1 $\beta$  и PGE<sub>2</sub>**

Показател	Контролна група (без <b>Aulin</b> )			Експериментална група (с <b>Aulin</b> )			p
	n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
$\Delta\Delta\text{Ct IL-1}\beta$	10	-1,862	1,461	20	0,191	2,033	0,016
$\Delta\Delta\text{Ct PGE}_2$	10	-3,014	2,242	20	0,563	2,729	0,002

Установени са статистически достоверни различия между групата пациенти, лекувана с **Aulin**<sup>®</sup> и групата, лекувана без **Aulin**<sup>®</sup>. Получените корелационни коефициенти при **Spearman** анализа са съответно **t = - 0.72** за **IL-1 $\beta$**  (**p<0.05**) и **t = 0.81** за **PGE<sub>2</sub>** (**p<0.05**).

При сравняване на експерименталните данни на база средно-аритметични стойности и медиани се наблюдават малки различия между двете групи пациенти. Независимо от това промяната в генната експресия за **IL-1 $\beta$**  и **PGE<sub>2</sub>** е по-голяма при пациентите, лекувани допълнително с **Aulin**<sup>®</sup>.

Резултатите от дескриптивната статистика, направена с анализ със софтуер **SigmaStat**, показват статистически достоверни различия в генната експресия за **IL-1 $\beta$**  и **PGE<sub>2</sub>** в полза на експерименталната група и в полза на работната хипотеза на проучването.

Малките, но сигнификатни разлики, отчетени в генната експресия на основни проинфламаторни медиатори - **IL-1 $\beta$**  и **PGE<sub>2</sub>**, отново фаворизиращи експерименталната група, показват допълнителна ефективност на изпитваното средство **Aulin**<sup>®</sup> в нехирургичната пародонтална терапия.

## 6. ПО ЗАДАЧА 6:

Изследвани са общо **30** пациенти за наличие на генен полиморфизъм за **IL-1B** чрез **Real Time-PCR** метод за идентифициране на два единични нуклеотида (**SPN - single nucleotide polymorphisms**), в генотипа на **IL-1B C [3953/4] T(rs1143634)** и **IL-1B T [-511] C (rs16944)**.

Обект на проучването е гингивална тъкан – 5мг, съхранявана в стерилни епруветки с капачета на винт при - 80°C от която е изолирана гена ДНК. Методът е приложим само за известни точкови мутации и позволява да се разграничат промени в даден ген, като е достатъчно наличието само на една променена база и се основава на замяната на една база с друга. В случая с един **SNP**, като се използват комплект специално разработени праймери и сонди, могат да се откриват и двата варианта на гена (когато една база е заменена). За всеки пациент се подготвят по две проби. Изолирането се извършва с кит **QIAamp® DNA Micro**. Чрез получените данни се цели да се установи връзка между присъствието на **IL-1B** полиморфизъм и **тежестта на хроничния пародонтит** оценена клинично със средните стойности на параметъра загуба на клиничен аташман (Clinical attachment level – **CAL**). Данните за тежестта на пародонтита в двете групи (тест-група и контролна група по отношение на допълнително приложение на **НСПВС** в инициалната терапия) са представени на **таблица 14**. От таблицата се вижда, че няма статистически разлики в процента на тежките (**62.52%**) и умерените (**37.98%**) пародонтити в контролната и експерименталната група (**56.99%** и съответно **42.82%**), което се приема за нормално стандартизиране на двете групи, необходимо за оценка на изследваните показатели.

**Таблица 14: Разпределение на изследваните пациенти в двете групи в зависимост от тежестта на пародонтита**

Показател	Контролна група			Експериментална група			p
	n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
CAL 1-2 mm	10	0	0	20	0	0	1,000
CAL 3-4 mm	10	37,98	6,83	20	42,82	14,24	0,321
CAL > 5 mm	10	62,52	6,43	20	56,99	14,31	0,256

**Таблица 15** представя зависимостта на тежестта на пародонтита от наличието на генотип по **IL-1B T[-511]C**. Пациентите с **хомозиготност и хетерозиготност** с умерен пародонтит по отношение на този генотип са по равно (**50.00%**). Пациентите с тежък пародонтит показват в по-голям процент **хомозиготност** по отношение на този генотип (**54.50%**) без да е налице статистически достоверна разлика с пациенти с **хетерозиготност** (**45.50%**). Представените на **таблица 15** данни показват, че няма

сигнификантна връзка между вида на генотип **IL-1B T[-511]C** и тежестта на пародонтита (**p>0.05**). Получените резултати в това проучване не показват еднозначно, че хомозиготност по отношение на генотип **IL-1B T[-511]C** е свързана с по-голяма тежест на хроничния пародонтит. Резултати от метаанализ в литературата показват, че само две от анализиранията са установили повишен риск от хроничен пародонтит, свързан **IL-1B T[-511]C** полиморфизъм (rs\_16944) - **T** алел (OR:1.987). Метаанализът показва също, че пациентите с хетерозиготност (**TC**) и (**CC**) хомозиготност имат умерено изразен риск от развитие на хроничен пародонтит (OR:1.438). Всъщност получените в настоящото проучване резултати показват подобни на литературата данни, а именно, че рискът от тежък хроничен пародонтит е умерен при наличие на **IL-1B T[-511]C** полиморфизъм (rs\_16944) - хомозиготност по алел **C (CC)**.

**Таблица 15: Анализ на връзката между генотип по rs\_16944 IL-1B T[-511]C и тежестта на пародонтита (p>0.05)**

Вид на генотипа	Статистика	Тежест на пародонтита		Общо
		Умерен	Тежък	
<b>Хомозиготен</b>	Брой	4	12	16
	%	50,0	54,5	53,3
<b>Хетерозиготен</b>	Брой	4	10	14
	%	50,0	45,5	46,7
<b>Общо</b>	Брой	8	22	30
	%	100,0	100,0	100,0

При другия генотип на **IL-1B C[3953/4]T** (таблица 16) се установява наличие на статистически значима връзка с тежестта на пародонтита, изразяваща се в по-голям относителен дял на тежките пародонтити (**72,7%**) и по-малък дял на умерените пародонтити (**25,0%**) (**p<0.05**) при **хомозиготен вид на генотипа (по алел C)**. При пациентите с **хетерозиготност по този генотип** е налице статистически значимо по-висок процент на умерения пародонтит (**75,0%**) и значително по-нисък процент на тежките пародонтити (**27,3%**) (**p<0.05**). Данните внушават, че хомозиготност по отношение на генотип rs\_1143634 **IL-1B C[3953/4]T** (алел **C**) е свързана с **по-голяма тежест на хроничния пародонтит**.

Получените в това проучване резултати са подобни на повечето изследвания, публикувани в литературата които показват, че носителството на **T алел** по този генотип се свързва с **45%** относително увеличаване на риска от хроничен пародонтит в бялата раса (OR: 1,447) и увеличаване на повече от два пъти на риска от пародонтит за жълтата раса. Получените в това проучване данни подкрепят връзката между **IL-1B** (C[3953/4]T) полиморфизъм и тежестта на хроничния пародонтити.

**Таблица 16: Анализ на връзката между генотип по rs\_1143634 IL-1B C[3953/4]T и тежестта на пародонтита (p<0.05)**

Вид на генотипа	Статистика	Тежест на пародонтита		Общо
		Умерен	Тежък	
<b>Хомозиготен</b>	Брой	2	16	18
	%	25,0	72,7	60,0
<b>Хетерозиготен</b>	Брой	6	6	12
	%	75,0	27,3	40,0
<b>Общо</b>	Брой	8	22	30
	%	100,0	100,0	100,0

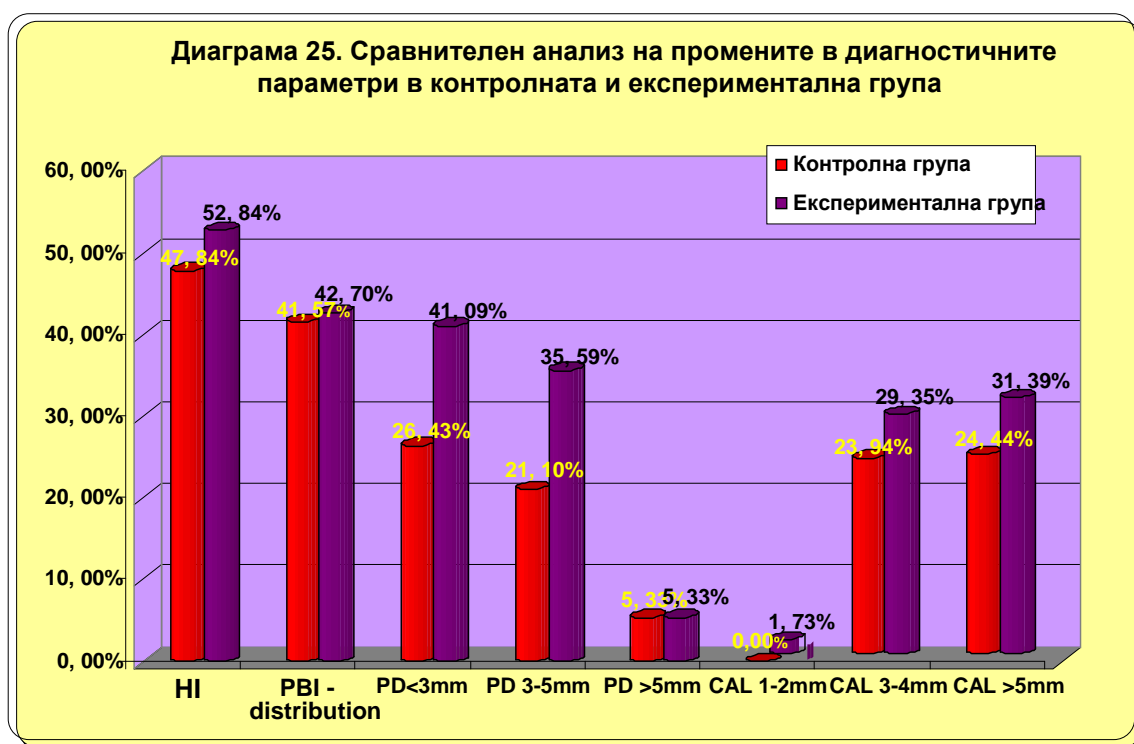
Получените данни от изследването показват статистически достоверна връзка между **IL-1B** C[3953/4]T (алел C) полиморфизъм и тежестта на хроничния пародонтит. Установен е умерен риск от тежък хроничен пародонтит при наличие на **IL-1B** T[-511]C полиморфизъм (rs\_16944) – хомозиготност по алел C.

Резултатите от това проучване служат за допълване на съвременното разбиране за патогенезата на пародонтита и в клиничната практика за идентифициране на рисковете за развитие на тежък хроничен пародонтит при отделни индивиди. В конкретните клинични случаи това ще рефлектира във възможност за изработване на профилактични и терапевтични стратегии. Генетични тестове, определящи присъствието на генен полиморфизъм за **IL-1B** в клиничната практика могат да са полезни и в оценката на податливост към пародонтит, както и в разбирането на индивидуалните причини за тежестта на заболяването.

## 7. ПО ЗАДАЧА 7:

Проучването търси връзка между степента на клинично оздравяване в инициалната фаза при хроничен пародонтит (при конвенционална и допълнителна терапия с **Aulin**<sup>®</sup>) и присъствието на генен полиморфизъм за **IL-1 $\beta$**  (повишена продукция на **IL-1 $\beta$** ).

На **диаграма 25** са представени отново резултатите от терапията на двете групи пациенти, лекувани чрез механична пародонтална терапия плюс назначаване на допълнително перорално медикаментозно третиране със **COX-2** инхибитор **Aulin**<sup>®</sup>. Представянето на клиничните резултати чрез параметрите **HI**, **PBI**, **PD**, **CAL** има за цел да демонстрира оздравяването в двете групи, което да се свърже с наличието на генен полиморфизъм за **IL-1 $\beta$** .



Оценката на ефективността на двата вида терапия в това проучване е извършена и чрез сравняване на промяната в генната експресия за **IL-1 $\beta$** . **Таблица 17** показва промяната в генната експресия на **IL-1 $\beta$**  в зависимост от прилаганата терапия – конвенционална или допълнена с нестероиден антиинфламаторен агент - **Aulin**<sup>®</sup>.



**Таблица 17: Сравнителен анализ на промяната в генната експресия на IL-1 $\beta$  в контролната и експериментална група.**

Показател	Контролна група (без Aulin)			Експериментална група (с Aulin)			p
	n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
$\Delta\Delta Ct(IL1\beta)$	10	-1,862	1,461	20	0,191	2,033	0,016

Сравнена е промяната ( $\Delta\Delta Ct$ ) в експресията на **IL-1 $\beta$**  между двете групи пациенти. При пациентите, лекувани допълнително с **Aulin<sup>®</sup>**, се регистрира подтискане на експресията на **IL-1 $\beta$** . Сравнителният анализ на генната експресия при пациентите, приемали и не приемали **Aulin<sup>®</sup>** показва, че пациентите с **Aulin<sup>®</sup>** имат **значимо по-висока средна стойност на промяна в генната експресия спрямо нелекуваните с този медикамент (табл. 17) ( $p < 0.05$ )**. Отрицателните стойности за  $\Delta\Delta Ct$  при контролната група пациенти отразяват по-ниската степен на подтискане на генната експресия. Следователно при пациентите, които не са приемали **Aulin<sup>®</sup>**, експресията на **IL-1 $\beta$**  се подтиска в много по-ниска степен.

При сравняване на генната експресия на **IL-1 $\beta$**  в зависимост от присъствието на генен полиморфизъм за **IL-1B T[-511]C** с гранична сигнификантност ( $p = 0.07$ ) се оказва разликата между промяната в генната експресия при хомозиготност и хетерозиготност за **IL-1B T[-511]C**. Значимо по-висока е средната стойност на промяната при имащите хомозиготен вид на генотипа (табл. 18).

**Таблица 18: Сравнителен анализ на промяната в генната експресия на IL-1 $\beta$  според генотип IL-1B T[-511]C**

Хомозиготен			Хетерозиготен			p
n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
16	0,32	2,34	14	-1,39	1,41	0.070

При втория изследван генотип за **IL-1B C[3953/4]T** не се установи статистически достоверна разлика между промените в генната експресия

на **IL -1 $\beta$**  при сравняване на пациенти с хомозиготност и хетерозиготност по този генотип ( $p = 0.568$ ) (табл. 19).

**Таблица 19: Сравнителен анализ на промяната в генната експресия на IL -1 $\beta$  според генотип IL-1B C[3953/4]T**

Хомозиготен			Хетерозиготен			p
n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
18	-0,60	2,35	12	-0,29	1,78	0.568

На **таблицы 20 и 21** са представени резултатите от сравнителния анализ на промените в генната експресия на **IL -1 $\beta$**  по алели. В анализа не участва алел T поради недостатъчната си представителност (само 3 случая).

От **таблица 20** се вижда, че пациентите с алел C (генотип по IL-1B T[-511]C) имат **сигнификантно по-висока промяна** в генната експресия на **IL-1 $\beta$**  от тези с алели T и T/C ( $p < 0.05$ ). Тези данни внушават по-добър оздравителен отговор към терапията и са в съгласие с показан сравнително нисък риск на тези пациенти от развитие на тежък пародонтит (**таблица 15**). Резултатите от настоящото проучване показват, че пациенти с алел C (генотип по **IL-1B T[-511]C**) са с умерен риск от развитие на тежък хроничен пародонтит и с добър отговор към терапията, оценено чрез промяната в генната експресия за **IL -1 $\beta$** .

**Таблица 20: Сравнителен анализ на промяната в генната експресия на IL - 1 $\beta$  според генотип IL-1B T[-511]C**

Алели	n	$\bar{X}$	SD
C	13	0,84 <sup>a</sup>	2,26
T	3	-1,93	0,91
T/C	14	-1,39 <sup>b</sup>	1,41

\*- различните букви означават наличие на сигнификантна разлика ( $p < 0.05$ )

При генотип **IL-1B C[3953/4]T** разликата между промените в генната експресия на **IL - 1 $\beta$**  при пациентите с алел C, T и T/C няма сигнификантен характер ( $p > 0.05$ ) (**таблица 21**).

**Таблица 21: Сравнителен анализ на промяната в генната експресия на IL - 1 $\beta$  според генотип IL-1B C[3953/4]T**

Алели	n	$\bar{X}$	SD
C	15	-0,70 <sup>a</sup>	2,52
T	3	-0,07	1,39
T/C	12	-0,29 <sup>a</sup>	1,78

\*- еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика ( $p > 0.05$ )

Резултатите от проучването показват **по-висока ефективност на допълнителната терапия** с антиинфламаторен агент (**Aulin<sup>®</sup>**) в сравнение с сравнение с конвенционалната нехирургична терапия при пациенти с хроничен пародонтит и показан **IL-1B** полиморфизъм **C[3953/4]T** и **IL-1B** полиморфизъм **T[-511]C** чрез демонстрирана **по-висока степен на промяна в генната експресия на IL-1 $\beta$**  ( $p < 0.05$ ). Доказан е добър отговор към инициалната пародонтална терапия при пациенти с алел **C** (IL-1B генотип **T[-511]C** в сравнение с тези с алели **T** и **T/C** ( $p < 0.05$ ). Резултатите не показват статистически достоверна разлика между промените в генната експресия на **IL - 1 $\beta$**  в отговор на терапията при сравняване на пациенти с **IL-1B C[3953/4]T** хомозиготност и хетерозиготност.

Познанията върху генетичните детерминанти, позволяват **по-добро и по-дълбоко разбиране на механизмите на развитие на мултифакториалното заболяване пародонтит**. Генетични тестове с комбиниране на няколко генетични вариации дори и с предполагаемо умерен ефект, могат **съществено да подобрят способността на клинициста да предиктира риска от пародонтит и прогресията на заболяването**, което обосновава клиничната полезност на генетични проучвания върху пародонтита. Идентифицирането на локуси с потвърден ефект върху риска от пародонтит и свързани с по-голяма тежест на пародонтита при отделни пациенти в клиничната практика е полезно при **планирането на пародонталната терапия и в разбирането на отговора към терапията**.

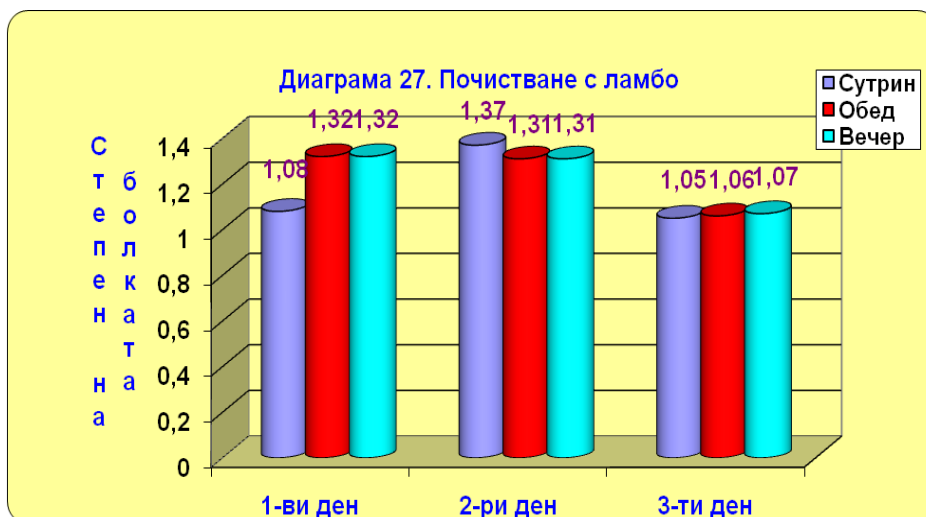
## 8. ПО ЗАДАЧА 8:

Направена е оценка на болката след пародонтална хирургия с приемане на **НСПВС Aulin<sup>®</sup>** (селективен **COX-2 инхибитор**) или **Ibuprofen<sup>®</sup>** (неселективен **COX-2 инхибитор**). Прилаган е **Aulin<sup>®</sup>** за третиране на следоперативната болка при различни техники на пародонтална хирургия при **30 пациенти** – почистване с ламбо, апикално депласирани ламба за редукция на джоба при запазване на аташираната гингива, резективна /

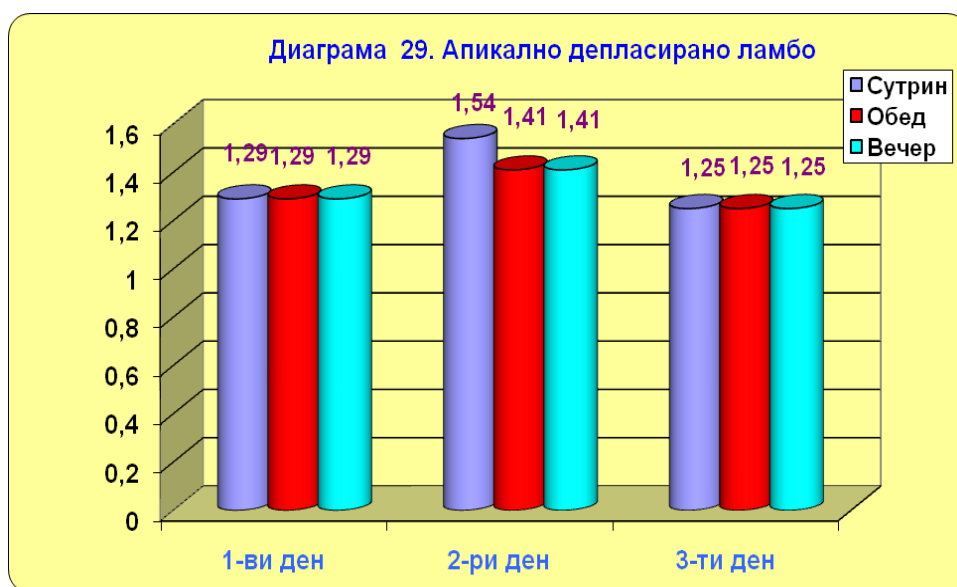
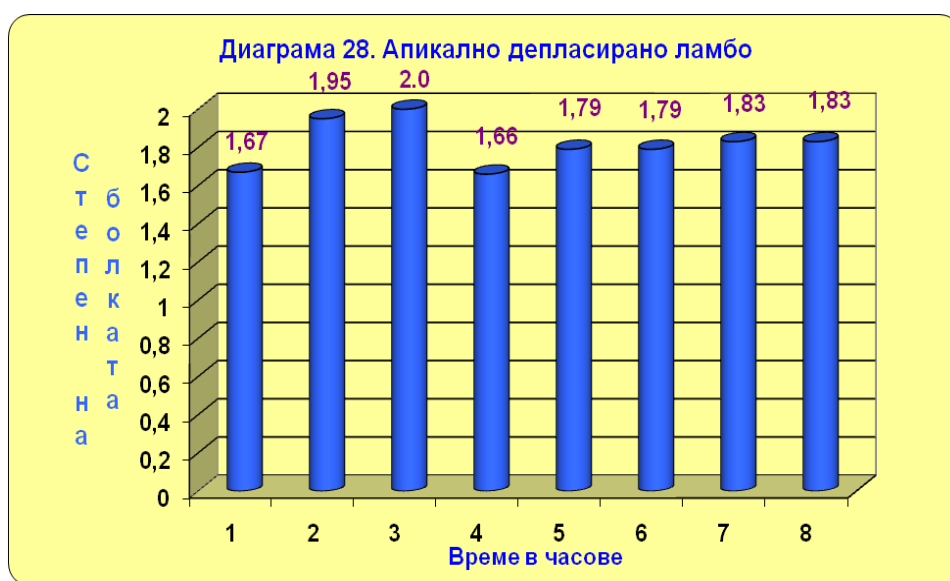
регенеративна терапия при костни дефекти и свободни гингивални присадки за увеличаване на аташираната гингива.

Резултатите за ефектите на **Aulin**<sup>®</sup> в повлияване на постоперативната болка са представени графично със средните стойности за силата на болката при прилагане на **скалата на VRS-4** в първите 8 часа след преминаване на анестетичния ефект при хирургията (**диаграми 26, 28, 30 и 32**) и в първия, втория и третия ден след деня на хирургичната терапия. Отчита се степента на болката сутрин, обед и вечер в едни и същи часове – 8 часа, 14 часа и 20 часа (**диаграми 27, 29, 31 и 33**).

Данните показват, че при хирургичната процедура **почистване с ламбо** силата на болката през **първите 8 часа** след хирургията не надвишава **средната стойност 2.66** по скалата на **VRS-4** ( умерено изразена болка), а през следващите **3 дни** на проследяване болката намалява - на **3-ия ден** след интервенцията регистрираната болка е със **средна стойност, близка до 1**, което съответства на слабо изразена болка (**диаграми 26 и 27**).



В случаите на техники с **апикално позиционирани ламба** през първите **8 часа** регистрираната степен на болка е в границите на средни стойности между **1.66 и 2.0** - това съответства на слабо изразена до умерена болка. В следващите три дни след процедури с апикално депласирани ламба общо средните стойности за степента на болката не надвишават **1.5** (между дискомфорт и слабо изразена болка). За първия ден най-високата регистрирана средна стойност е **1.29**, за втория ден сутрешната болка е малко по-високо степенна (**1.54**), като обедните и вечерните стойности са **1.41** и на **3-я ден** след интервенцията-регистрираните средни стойности са **1.25** за целия ден (диаграми 28 и 29).

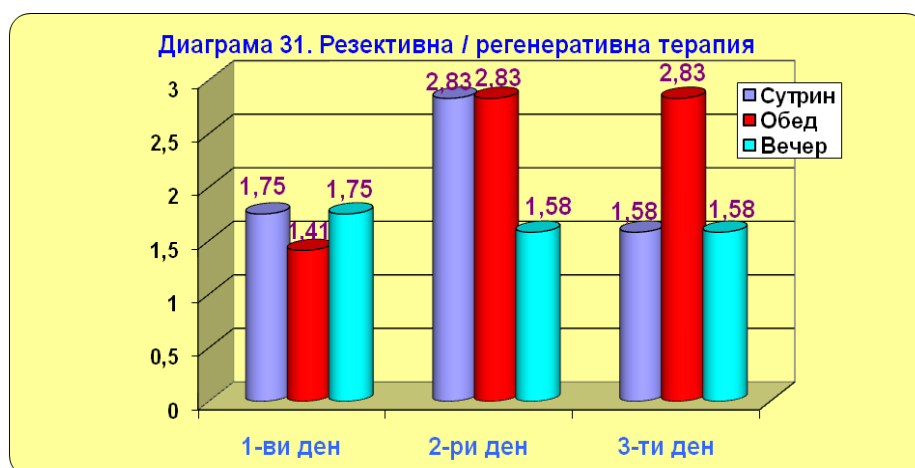


При **резективните/регенеративни хирургични процедури** (диаграми **30 и 31**) през първите **8 часа** след интервенцията болката има най-силна изразеност до **5-ия час** - регистрирана е най-висока **средна стойност 2.33** (което отговаря на умерено изразена болка).



На **1-ия** ден след процедурата средните стойности не надвишават **1.75**, на **2-ия** ден се отчита повишаване за сутрешните и обедните отчитания (**2.83**) и регистрираните на **третия ден** стойности са **1.58** за сутрешните и вечерни отчитания. Забелязва се слабо повишаване на средните стойности за степента на болката (**2.83**) за обедните отчитания. Всички регистрирани средни стойности за болката по скалата на **VRS-4** в трите дни след интервенцията са в границите на дискомфорт до слабо изразена болка и само в някои моменти са отчетени средни стойности, отговарящи на умерено изразена болка

Регистрираните по-високи стойности на болката при оперативни техники за **резективна / регенеративна терапия** могат да се обяснят с факта, че в случаите на наличие на дълбоки костни дефекти се налага препариране на ламба, които се рефлектирани след нивото на мукогингивалната линия, което увеличава само по себе си морбидитета.



Следоперативния период при хирургичните процедури със **свободна гингивална присадка** е най-често придружен с болка поради наличието на две хирургични места (реципиентно и донорно) и обстоятелството на вторичното оздравяване на донорното място. В проследените случаи на свободна гингивална присадка, третирани с **Aulin®**, през първите **8 часа** болката е най-изразена до **4-ия час** след интервенцията (средни стойности от **2.66** до **2.0** по скалата на **VRS-4**, което отговаря на умерено до слабо изразена болка) като стойностите намаляват на **8-ия час** до **1.66** (между дискомфорт и слаба болка) (диаграма 32). На **1-ия ден** след хирургията повечето от регистрираните средни стойности са под **1.5**; на **3-ия ден** се регистрира една по-висока сутрешна средна стойност за болковото усещане - **2.0**, което означава слабо изразена болка (диаграма 33). В повечето случаи тази болка е свързана с донорното място на небцето, откъдето най-често се взема тъкан при тази хирургична интервенция.



Получените резултати от инхибиция на следоперативната болка с **Aulin<sup>®</sup>** показват, че няма значими разлики в интензитета на регистрираната болка в групите пациенти, подложени на различни хирургични процедури. Нивата на регистрираната болка по използваната **4-степенна скала (VRS-4)** не са по-високи от стойности в средата на скалата, т.е. в повечето случаи това означава слаба до умерена болка. Данните означават, че селективния **COX-2 инхибитор Aulin<sup>®</sup>** контролира успешно постоперативната болка в **първите 8 часа** и през **първите три следоперативни дни** при пациенти, на които са извършени различни по обем хирургични интервенции. Проведеното изследване подчертава добрата аналгетична ефективност на **НСПВС Aulin<sup>®</sup>**, при което се изключва необходимостта от приемане на други медикаменти с аналгетично действие.

В сравнителното изследване върху ефективността на **НСПВС Aulin<sup>®</sup>** и **Ibuprofen<sup>®</sup>** са включени **15 пациенти**, при които е приложена техниката на свободна гингивална присадка (**Free gingival graft – FGG**). Така е осигурена в стандартизирани условия на една и съща оперативна техника обективност на сравнителната оценка. За оценка на болката отново е прилагана **VRS-4** скалата. Отчитани са и странични ефекти към използваните медикаменти.

В **таблица 22** са показани средните стойности за степента на болката, отчетени по **VRS-4** скалата при групите пациенти с **Aulin<sup>®</sup>** и **Ibuprofen<sup>®</sup>** през **първите 8 часа** след хирургичната процедура. Анализът на средните стойности не показва статистически значими разлики в инхибиция на болката в първия ден след свободна гингивална присадка при прилагане на двете изпитвани средства.

**Таблица 22. Средни стойности на степента на болката при пациенти със свободна гингивална присадка, третирани с Aulin<sup>®</sup> и Ibuprofen<sup>®</sup> в първите 8 часа след интервенцията**

ВРЕМЕ	AULIN <sup>®</sup>	IBUPROFEN <sup>®</sup>	стойност на t-критерия	стойност на p
1 час	1.25±0.87	1±0.89	0.53	p>0.10
2 час	1.25±0.87	0.67±0.82	1.28	p>0.10
3 час	1.13±0.83	0.67±0.52	1.27	p>0.10
4 час	1±0.76	0.5±0.55	1.43	p>0.10
5 час	0.88±0.64	0.5±0.55	1.19	p>0.10
6 час	0.88±0.64	0.5±0.55	1.19	p>0.10
7 час	1±0.76	0.67±0.52	0.96	p>0.10
8 час	0.88±0.64	0.33±0.52	1.77	p=0.10

В **таблица 23** са показани средните стойности за болката, отчетени по **VRS-4** скалата при групите пациенти с **Aulin<sup>®</sup>** и **Ibuprofen<sup>®</sup>** през



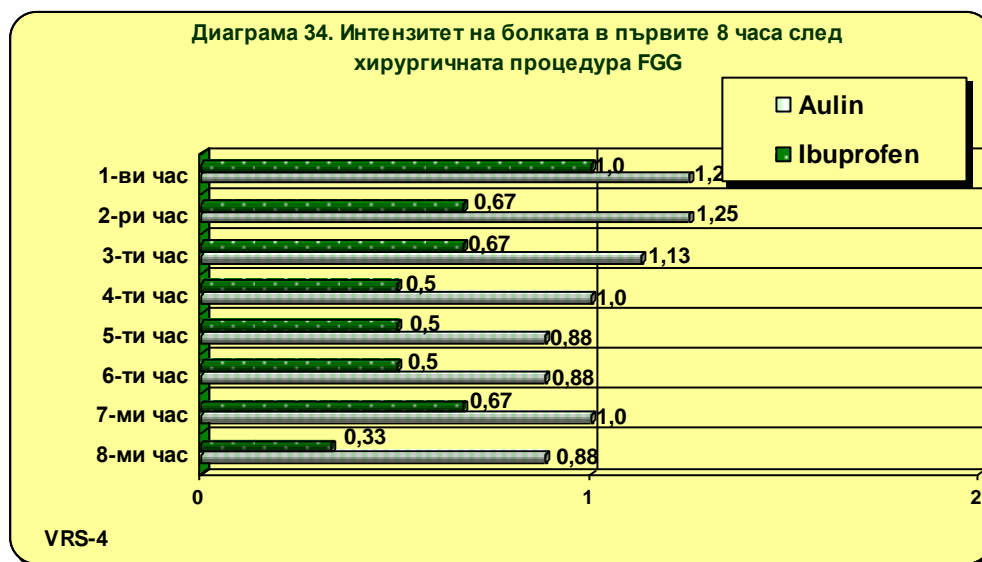
следващите **три дни** след хирургичната процедура. Оценката на средните стойности за степента на болката отново не показва статистически значими разлики в инхибицията на болката за двата медикамента през проследените три дни непосредствено след извършената хирургична интервенция.

**Таблица 23. Средни стойности на степента на болката при пациенти със свободна гингивална присадка, третирани с Aulin® и Ibuprofen® в първите 3 дни след интервенцията**

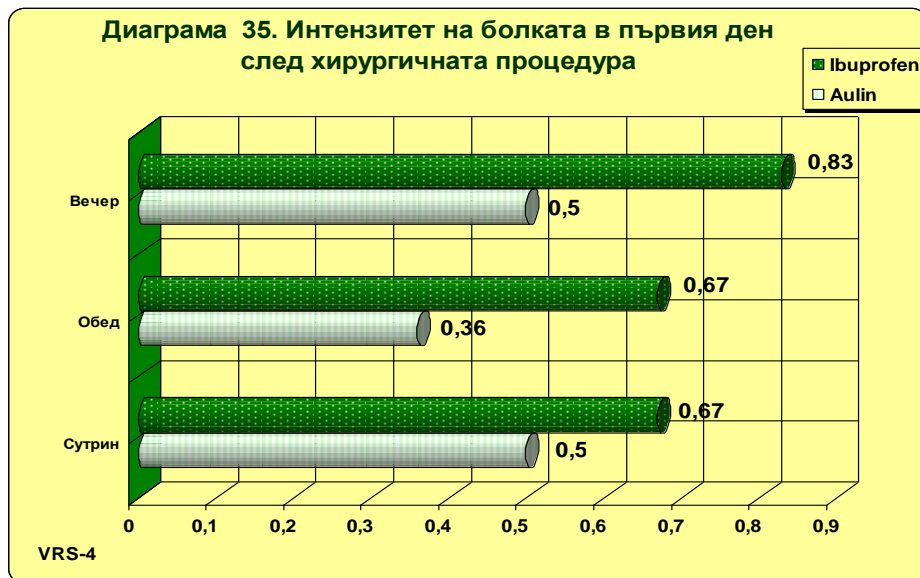
ВРЕМЕ	AULIN®	IBUPROFEN®	стойност на t-критерия	стойност на p
1 ден, сутрин	0.5±0.53	0.67±0.82	0.447	p>0.10
1 ден, обед	0.38±0.52	0.67±0.82	0.479	p>0.10
1 ден, вечер	0.5±0.76	1.17±0.75	0.646	p>0.10
2 ден, сутрин	0.25±0.46	0.67±0.82	1.132	p>0.10
2 ден, обед	0.38±0.52	0.83±0.75	1.327	p>0.10
2 ден, вечер	0.63±0.74	1±1.09	0.718	p>0.10
3 ден, сутрин	0.63±0.74	0.67±0.52	0.353	p>0.10
3 ден, обед	0.5±0.53	0.5±0.55	0	p>0.10
3 ден, вечер	0.5±0.76	0.83±0.75	0.810	p>0.10

Оценката на степента на болката от пациентите под действието на НСПВС Aulin® и Ibuprofen® е представено графично на диаграми 34, 35, 36 и 37.

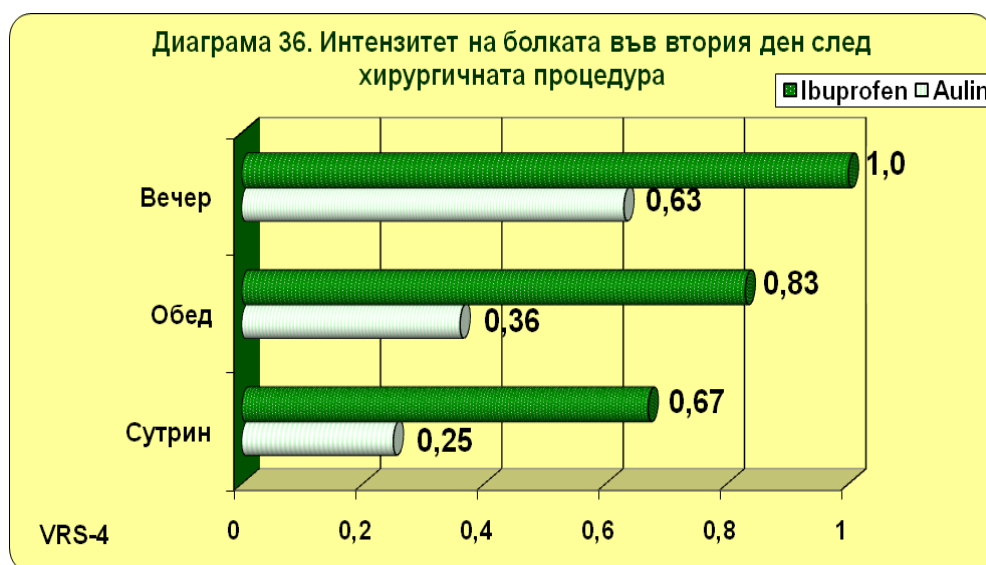
Диаграма 34 показва, че в първите 8 часа след интервенцията средните стойности на регистрираната степен на болка при приемане на Aulin® са малко по-високи (**1.25 най-висока стойност**) в сравнение със средните стойности на степен на болка при прилагане на Ibuprofen® (обхват от **0.33** до **0.67** до **8-ия час**) без статистически разлики.



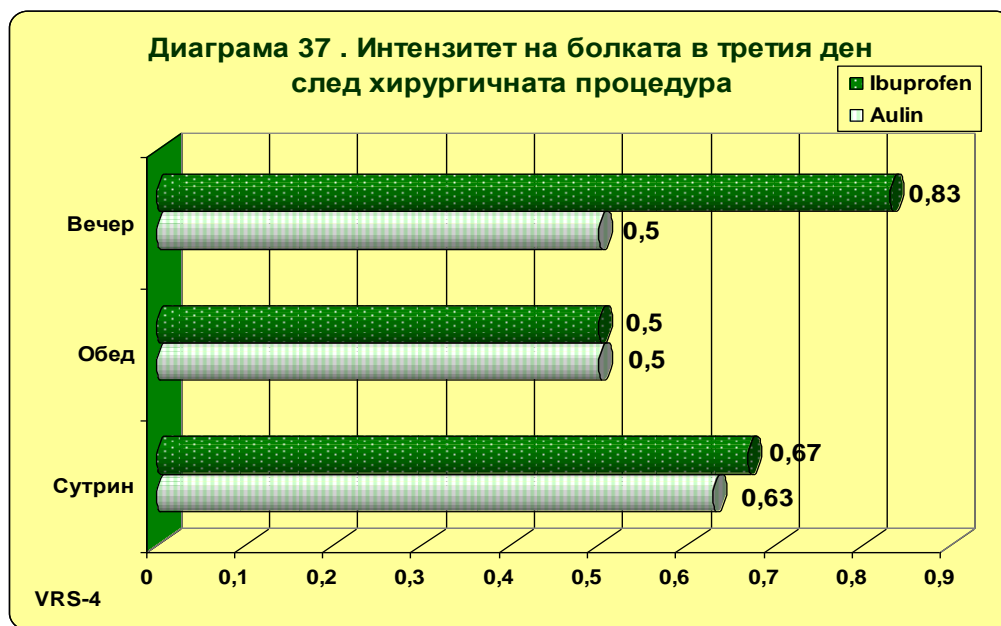
На **1-ия ден** след интервенцията регистрираните стойности на степента на болката при прилагане на **Aulin<sup>®</sup>** са по-ниски (**до 0.5**) в сравнение със степента на болката при **Ibuprofen<sup>®</sup>** (**до 0.83**), но и двата медикамента показват **средни стойности до 1**, което означава дискомфорт до липса на болка (**диаграма 35**).



На **2-ия ден** сутрешната и обедна болка са успешно подтиснати и при двата медикамента. Регистрираните средни стойности на степента на болката за **Aulin<sup>®</sup>** са отново по-ниски (средни стойности до **0.36**), а за **Ibuprofen<sup>®</sup>** достигат до **0.83** без статистическа значимост на разликите. Отчетените вечерни средни стойности са **0.63** за **Aulin<sup>®</sup>** и **1.0** - за **Ibuprofen<sup>®</sup>**. Степента на болката показва много леко увеличение. Стойностите, отчетени за **Aulin<sup>®</sup>** отговарят на дискомфорт до липса на болка, а за **Ibuprofen<sup>®</sup>** - като дискомфорт (**диаграма 36**).



На **3-ия** ден след хирургичната процедура (**диаграма 37**) при **Ibuprofen**<sup>®</sup> се отчита слабо увеличение на средните стойности до **0.83**, докато за **Aulin**<sup>®</sup> средните стойности не надвишават **0.63**. И при двата медикамента отчетеното болковото усещане се движи между дискомфорт до липса на болка като и двата медикамента показват ефективна аналгезия в ранното постоперативно оздравяване. Общо и в трите дни се вижда успешна инхибиция на болката и при двата изпитвани медикамента.



Получените резултати от инхибиция на следоперативната болка с **Aulin**<sup>®</sup> показват, че няма значими разлики в интензитета на регистрираната болка в групите пациенти, подложени на различни хирургични процедури. Нивата на регистрираната болка по използваната **4-степенна скала (VRS-4)** не са по-високи от стойности в средата на скалата, т.е. в повечето случаи това означава слаба до умерена болка.

Резултатите от сравняването на ефективността в инхибицията на болката между селективния **COX инхибитор Aulin**<sup>®</sup> и неселективния **COX инхибитор Ibuprofen**<sup>®</sup> след извършване на хирургична процедура на гингивална присадка не показват статистически значими различия - и двата медикамента са достатъчно ефективни и подтискат болката до степен на дискомфорт или слаба болка.

Получените данни от проведеното клинично изследване са в синхрон с резултати от изследвания в литературата, проследяващи ефективността на **НСПВС** в инхибиция на следоперативната болка при различни хирургични процедури. На базата на техните фармакологични характеристики тези медикаменти обосновано се изпитват и в областта на

пародонталната хирургия. **НСПВС** инхибират периферните медиатори и показват значим аналгетичен ефект. При липса на сигнификантна разлика между двата използвани медикамента за инхибиция на болката в проучването, **Aulin<sup>®</sup>** и **Ibuprofen<sup>®</sup>** са с достатъчна ефективност по отношение на контрола на следоперативната болка при различни хирургични пародонтални процедури. **Следоперативното им назначаване правят възможно успешното подтискане на болката и подобряване на комфорта на пациентите в следоперативния период, което повишава степента на мотивация на пациентите за пародонтална хирургия в лечението на пародонталните заболявания и състояния.**

## V. ОБЩО ОБСЪЖДАНЕ

Днес се знае, че продукцията на про-инфламаторни медиатори в гингивалните тъкани, предизвикана от бактериалния товар, води до активиране на деструкция на пародонтален аташман и алвеоларна кост, като загубата на тъкани се експресира чрез клиничните параметри на пародонтита - гингивално възпаление, формиране на пародонтален джоб и костни дефекти. **С приемането на парадигмата за значимостта на отговора на организма в иницирането и прогресията на хроничния пародонтит все по-голям е интересът към разбирането на механизмите на локалния тъканен отговор в опит да се предотврати или контролира загубата на пародонтална поддръжка за продължително запазване на зъбите.** Изясняват се механизмите на регулиране на отговора на тъканите, осъществяван чрез продукцията на проинфламаторни цитокини, които имат ключова роля в почти всички възпалителни процеси в човешкия организъм, особено в развиващите се в пародонталните тъкани процеси при хроничен пародонтит. **Продукцията на биохимични медиатори в инфламаторната реакция, включително и метаболитните продукти на арахидоновата киселина, са със значима роля в прогресията или контрола на заболяването.**

Съвременните познания върху патогенезата на пародонталните заболявания показват, че пародонтопатогените от субгингивалния биофилм са съществената причина, но **отговорът на организма в голяма степен определя деструкцията на гингивалната съединителна тъкан и загубата на алвеоларна кост.** Клинични наблюдения потвърждават значителни вариации в клиничната експресия на хроничния пародонтит при персистираща пародонтална инфекция. Затова в последните години се търсят терапевтични подходи чрез използването на различни допълнителни агенти, които да модифицират деструктивната същност на отговора на организма към пародонтопатогените. Такива подходи могат да притежават клиничен потенциал на повишаване на ефективността на третиране на пародонталните заболявания и дългосрочно стабилизиране на пародонта.

Исторически лечението на гингивита и пародонтита е било фокусирано към редуция на бактериалния товар чрез **(SRP), подобряване на оралната хигиена и пародонтална хирургия.** Но проучванията показват, че изходът от прилагането на конвенционална терапия при хроничните пародонтални заболявания не винаги е предиктивен и стабилен във времето. Отстраняването на плаката чрез **SRP** и редуцията на бактериалния товар съставлява основната антимикробна терапия при хроничен пародонтит, която показва в голям процент от случаите ефективност. Задълбочаващите се познания за участието на отговора на организма обаче поставя на вниманието на изследователите

контрола на инфламаторната реакция на тъканите в опит за повишаване на ефективността на нехирургичната терапия. Във връзка с това се търсят подходи на **допълнителни терапии** за дълготрайни резултати, включително подходи на повишаване на ефективността на отговора на организма срещу бактериалното дразнене от оралната среда.

Обсъждат се и клинически и експериментално се изпитват терапии, които да модулират отговора на организма с цел подтискане на деструктивните аспекти на този отговор при хроничен пародонтит. Успешната модулираща отговора на организма терапия (**Host modulation therapy**) трябва да стимулира протективните процеси на организма и в комбинация с конвенционалната терапия за редукция на бактериалния товар да доведе до търсения баланс при **здраве при редуциран пародонт** (разрешаване на възпалението и оздравяване). При съществуващата реколонизация на микроорганизмите модулирането на отговора на организма едновременно с антимикробните подходи може да рефлектира в по-добър контрол и/или дори стопиране **прогресията на заболяването**.

**Модулиращата отговора на организма терапия може да постави на ново ниво терапевтичните стратегии при пародонтит и да направи резултатите от лечението в по-голяма степен оптимални, предиктивни и стабилни.** Вероятно е в бъдеще повечето терапевтични подходи да **включват синергични модулиращи отговора на организма терапии** в комбинация с конвенционалното лечение, имащо за прицел микробната етиология.

**Обект на настоящия дисертационен труд е допълнителен терапевтичен подход със системно и локално прилагане на НСПВС при третиране на пародонталните заболявания с възпалително-деструктивен характер - плак-индуциран гингивит и хроничен пародонтит.**

В литературата съществуват данни за добър ефект на допълнителното приложение на **НСПВС** в лечението на възпалително-деструктивните заболявания на пародонта. Установява се, че прилагането на **НСПВС** като допълнителна терапия при третирането на пародонталните заболявания води до инхибиция на нивата на проинфламаторните медиатори в тъканите и кревикуларната течност. Клинични проучвания внушават, че при пациенти, третирани с **НСПВС**, може да се регистрира по-ниска степен на гингивално възпаление, редукция на дълбочината на пародонталните джобове, ограничена загуба на аташман при дългосрочен контрол, ефективно подтискане загубата на алвеоларна кост, намаляване на рецидивите след лечение в сравнение с пациенти, които не са приемали **НСПВС** по време на пародонталната терапия.

Получените резултати в настоящият труд предоставят данни за ефективността от приложението на **НСПВС** в лечението на плак-асоцииран гингивит и хроничен пародонтит.

Данните от проведено сравнително проучване в дисертационния труд относно ефективността на допълнителното локално приложение на **НСПВС (Tantum Verde)** в лечението на асоцииран с бактериалната плака гингивит в сравнение с третирането му само с конвенционална терапия, са достатъчно категорични за по-висока ефективност на допълнителната терапия. Установената в края на сравнителното клинично проучване статистически по-висока степен на редукция на клиничните признаци на възпалението в гингивалните тъкани е доказателствена за хипотезата в дисертационния труд. Данните показват, че третирането на гингивалното възпаление с **Tantum Verde** при плак-асоцииран гингивит води до модифициране на отговора на гингивалните тъкани в посока на по-добро оздравяване. Може да се очаква, че такъв успешен контрол при плак-индуциран гингивит може да рефлектира в редукция на случаите на прогресия на гингивита в пародонтит.

Проучванията и клиничната практика все пак ясно показват, че в случаите на податливост на организма плак-индуцираният гингивит прогресира в хроничен пародонтит. В голяма степен тази податливост на организма е свързана с някои генетични фактори (**генен полиморфизъм**) и свръхпродукция на инфламаторни медиатори (**IL-1 $\beta$ , PGE<sub>2</sub>**). Настоящият дисертационен труд предоставя данни за влиянието на присъствието на **генен полимерфизъм за IL-1B върху тежестта на хроничния пародонтит**. Изясняването на присъствието на генен полиморфизъм за **IL-1B** при пациенти с тежък хроничен пародонтит е основание за категоризиране на този факт като **рисков фактор** в развитието и прогресията на хроничния пародонтит. **Доказването на по-висока тежест на заболяването при хроничен пародонтит за клиничната практика означава, че се налага идентифициране на рисковите индивиди, носители на генен полимерфизъм за IL-1B и последващо модифициране на терапевтичните стратегии.**

Изследванията в настоящата работа върху пациенти с хроничен пародонтит показаха статистически достоверна връзка между **IL-1B C[3953/4]T (алел C)** полиморфизъм и **тежестта на хроничния пародонтит**. Установен е **умерен риск от тежък хроничен пародонтит** при наличие на **IL-1B T[-511]C** полиморфизъм (rs\_16944) – хомозиготност по алел C. Освен това изследваните в настоящата работа пациенти с хроничен пародонтит показват подчертано високи нива на експресия на известните медиатори на деструкция **IL-1 $\beta$**  и **PGE<sub>2</sub>** в гингивалните тъкани. При такива пациенти е обосновано допълнителното приложение на **НСПВС за инхибиция на тези медиатори, за да се постигне по-голяма**

**ефективност на нехирургичната терапия като се подтисне продукцията на IL-1 $\beta$  и PGE<sub>2</sub>.**

Получените данни за ефективността на самостоятелната нехирургична терапия са близки до публикуваните в литературата. При направената в дисертационната работа оценка на ефективността на конвенционалната нехирургична терапия (**scaling и root planning**) в третирането на хроничния пародонтит чрез основните параметри на пародонтита, получените от нас резултати поддържат разбирането, че нехирургичната терапия е ефективна в контрола на плаката и контрола на гингивалното възпаление; тази терапия е ефективна по отношение на постигане редуция на дълбочината на пародонталния джоб и може да доведе до известна печалба на клиничен аташман в резултат на оздравяване в апикалната част на пародонталния джоб.

Обосновано е сравнението между ефективността на конвенционалната нехирургична терапия на хроничния пародонтит със същата терапия, но с допълнително приложение на **НСПВС Aulin<sup>®</sup>** за модулиране на възпалителния отговор на организма и създаване на терапевтична стратегия с контрол на свръхпродукцията на инфламаторни медиатори с деструктивен ефект. Получените статистически достоверни разлики в клиничните параметри в полза на групата пациенти, приемащи допълнително **НСПВС** по отношение на настъпилата редуция на пародонталните джобове потвърждава хипотезата за тенденция за по-висока ефективност на допълнената с **Aulin<sup>®</sup>** нехирургична пародонтална терапия в сравнение с конвенционалната механична терапия. Статистически достоверните разлики в регистрираната печалба на аташман в полза на групата, приемаща **Aulin<sup>®</sup>**, категорично говорят за по-благоприятен вид оздравяване в инициалната фаза на лечение на хроничния пародонтит защото несъмнено означават увеличаване на обема на пародонтална поддръжка. Резултати за ефективна допълнителна терапия в сравнение с конвенционалната в настоящата работа са получени и в случаите на генетична предразположеност за по-висока продукция на инфламаторни медиатори (**IL-1 $\beta$** ). Това означава, че при установяване на недостатъчна ефективност на конвенционалната терапия е оправдана идентификация на генотипа на пациента с хроничен пародонтит с цел установяване на вероятност на свръхпродукция на инфламаторни медиатори и необходимост от модифициране на третирането с включване на модулираща отговора терапия.

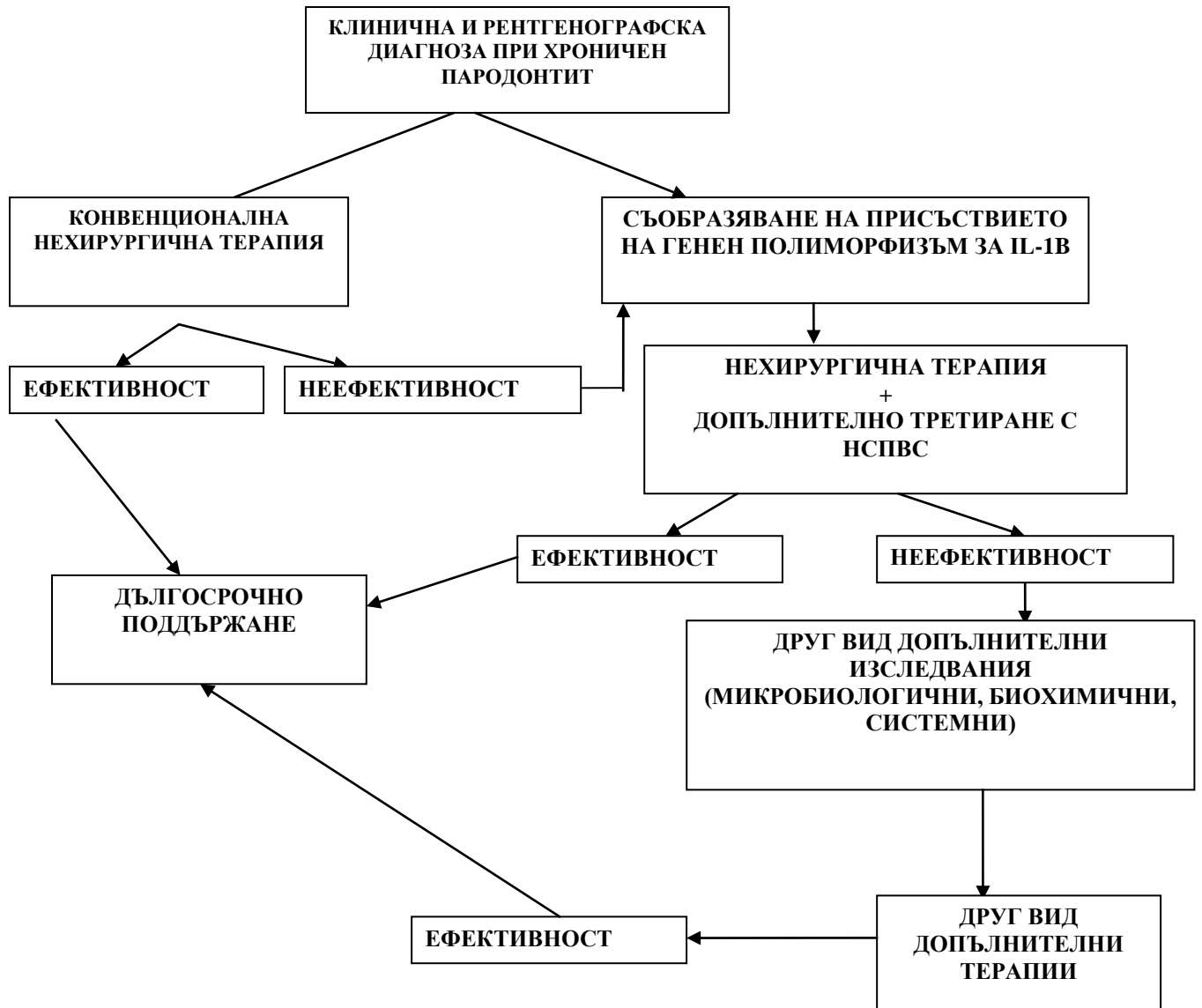
Известният за **НСПВС** факт, че имат аналгетичен ефект, обосновава проучване на приложението на тези агенти в случаите на пародонтална терапия, когато се очаква лечението да е съпроводено с болка, особено хирургичната пародонтална терапия. Изследването върху аналгетичния ефект на **НСПВС Aulin<sup>®</sup>** в настоящата работа допринася за пълнотата на приложението на агентите в цялостната пародонтална терапия. Данните от



самостоятелното (**Aulin**<sup>®</sup>) и сравнително проучване с (**Ibuprofen**<sup>®</sup>) показват, че селективният **COX-2 инхибитор Aulin**<sup>®</sup> контролира успешно постоперативната болка в **първите 8 часа** и през **първите три следоперативни дни** при пациенти с хирургични интервенции. Получените резултати от сравняването на ефективността в инхибицията на болката между селективния **инхибитор Aulin**<sup>®</sup> и **неселективния инхибитор Ibuprofen**<sup>®</sup> след извършване на хирургична процедура на гингивална присадка не показват статистически значими различия - и двата медикамента са достатъчно ефективни и подтискат болката до степен на дискомфорт или слаба болка. Характеризирането на такъв аспект от приложението на **Aulin**<sup>®</sup> допълва спектъра на приложения на изследвания агент в терапията на хроничен пародонтит – хирургична и нехирургична.

Така фокусираните цели в настоящия дисертационен труд за изследване на приложението на **НСПВС Aulin**<sup>®</sup> и получените данни за ефективност дават възможност на модифициране на ежедневната клинична практика по отношение на лечението на хроничния пародонтит. Приетата като основна нехирургична терапия придобива по-висока ефективност в случаите на рискови пациенти, при които има данни за по-висока продукция на инфламаторни медиатори с деструктивен ефект. На базата на получените резултати в настоящият труд в клиничната практика се препоръчва идентификация на пациентите в риск от по-голяма тежест на пародонтита, свързана с хиперинфламаторен статус (**генен полиморфизъм за IL-1B**) и прилагане на допълнителна терапия с инхибиция на продукцията на изследваните медиатори (**IL-1 $\beta$**  и **PGE<sub>2</sub>**), свързани с прогресия на пародонтита и лош отговор към терапията.

**Представените в този дисертационен труд проучвания и резултатите от тях ни дават основание за предлагане на следния алгоритъм на клинично поведение при хроничен пародонтит, който съобразява допълнителната модифицираща терапия за инхибиране на инфламаторния отговор на организма и деструктивните ефекти от повишената продукция на инфламаторни фактори като **IL-1 $\beta$**  и **PGE<sub>2</sub>** – считани за основни медиатори на деструктивния възпалителен отговор при хроничен пародонтит с прилагане на **НСПВС**:**



## VI. ОБЩИ ИЗВОДИ:

1. Резултатите от изследванията в дисертационната работа предоставят съществени данни за участието на отговора на организма в развитието и тежестта на хроничния пародонтит.
2. Данните от изследванията демонстрират генетична предизпозиция на тежестта на хроничния пародонтит, свързана с присъствие на генен полиморфизъм за IL-1B и повишена продукция на един от основните проинфламаторни фактори в развитието на деструктивните процеси при пародонтит - IL-1 $\beta$ .
3. Изследванията при хроничен пародонтит показват повишена продукция на IL-1 $\beta$  и PGE<sub>2</sub> в гингивалните тъкани на пациенти с тежък хроничен пародонтит.
4. Получените данни, потвърждаващи значимата роля на изследваните проинфламаторни цитокини, обосновават проучванията върху ефективността на допълнителна терапия на хроничния пародонтит с инхибиция на тези фактори.
5. Проучванията потвърждават успешна редукция на възпалението, дълбочината на джоба и известна печалба на аташман в резултат на нехирургичната терапия при умерен и тежък пародонтит.
6. Сравнителни проучвания от лечението на плак-асоцииран гингивит с конвенционална и допълнителна локална терапия с НСПВС (Tantum verde) показват по-висока ефективност на допълнителната терапия в елиминиране на възпалението.
7. Допълнителната модулираща отговора на организма терапия с НСПВС Aulin<sup>®</sup> показва по-висока ефективност в елиминиране на възпалението, редукцията на джоба и печалбата на аташман в сравнение с конвенционалната терапия при умерен и тежък хроничен пародонтит.
8. Допълнителната модулираща отговора на организма терапия с НСПВС Aulin<sup>®</sup> е сравнително по-ефективна при наличие на генен полиморфизъм за IL-1B при пациенти с хроничен пародонтит.
9. Показаният успешен контрол на болката при терапевтични процедури от лечението на хроничния пародонтит с НСПВС Aulin<sup>®</sup> повишава мотивацията на пациентите в хирургичната терапия при хроничен пародонтит.

## VII. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД:

### 1. Приноси с оригинален характер:

- 1.1. Оригинално за нашата страна е проучването, което установява влиянието на присъствието на **генен полиморфизъм за IL-1B** в развитието и тежестта на хроничния пародонтит.
- 1.2. Оригинален принос е анализът на нивата на генна експресия на основен проинфламаторен фактор **IL-1β** в гингивата на пациенти с хроничен пародонтит във връзка с тежестта на заболяването.
- 1.3. Оригинално са проучени нивата на генна експресия за **IL-1β** и **PGE<sub>2</sub>** в гингивата на пациенти с хроничен пародонтит за показване на ефективността на допълнителната модулираща терапия при хроничен пародонтит – умерен и тежък, при наличие на **генен полиморфизъм за IL-1B**.
- 1.4. Показана е инхибицията на генна експресия за **IL-1β** и **PGE<sub>2</sub>** в гингивата на пациенти с хроничен пародонтит при системна допълнителна терапия с **НСПВС**.
- 1.5. Представен е алгоритъм на клинична оценка и решения за лечението на пациенти с хроничен пародонтит в съображение на наличието на генен полиморфизъм за **IL-1B**, обуславящ по-висока експресия на **IL-1β**.

### 2. Приноси с практическа значимост:

- 2.1. Установява се по-висока ефективност на терапията на плак-индуцираният гингивит при аплициране на **НСПВС** в сравнение с конвенционалното почистване и орална хигиена.
- 2.2. Установена е по-висока ефективност на лечението на хроничния пародонтит с допълнително приложение на **НСПВС** в сравнение с конвенционалната терапия.
- 2.3. Данните от настоящият труд демонстрират по-високата ефективност на терапията на хроничния пародонтит с допълнително приложение на антиинфламаторен агент (**Aulin<sup>®</sup>**) при пациенти с установен генен полиморфизъм за **IL-1B**. Съобразяването на такава характеристика на пациентите рефлектира в по-добро планиране и по-добра терапия на заболяването.

## VIII. НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. **Попова Хр., А. Млъчкова.** Ефективност на **Tantum Verde** – разтвор за изплакване в третирането на асоциирания с бактериалната плака гингивит. сп. “Следдипломна квалификация и непрекъснато усъвършенстване в стоматологията” vol.7, бр.4/2008г.;стр.159-164.
2. **Попова Хр., А. Млъчкова.** Ефективност на допълнителното приложение на **Tantum Verde** (разтвор за изплакване) в лечението на плак - асоцииран гингивит. “Проблеми на денталната медицина”,том XXXVI, 2010; част I.
3. **Popova Chr., A. Mlachkova.** Effectiveness of NSAID Aulin<sup>®</sup> on the postoperative pain at periodontitis surgical procedures. Journal of IMAB Annual Proceeding (Scientific Papers) ISSN: 1312-773X (Online) 2007; Book 2, part Dentistry, p. 12-15.
4. **Popova Chr., A. Mlachkova, D. Emilov.** Effectiveness of NSAIDs Aulin<sup>®</sup> and Ibuprofen<sup>®</sup> on the postoperative pain at gingival graft procedures. Journal of IMAB, Annual Proceeding (Scientific Papers) 2008; Book 2, p. 30-34 (online) issue.
5. **Popova Chr., A. Mlachkova.** Effectiveness of additional therapy with NSAID (Aulin<sup>®</sup>) on distribution of shallow and deep periodontal pockets in patients with chronic periodontitis (pilot study). Journal of IMAB, Annual Proceeding (Scientific Papers), 2009; book 4, p. 55-57 (online) issue.
6. **Млъчкова А., Хр. Попова.** Влияние на IL-1 $\beta$  ген полиморфизъм върху модулиращата отговора на организма терапия при хроничен пародонтит. сп.“Проблеми на денталната медицина” 2011г.,том 37: II част; стр.6-11.

## НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. **Toteva P., A. Ramadan, R. Stojnova, M. Vojinova, M. Raikovska, D. Bachvarov, assoc. prof. Ch. Popova and A. Mlachkova.** Effectiveness of **Tantum Verde** in the treatment of plaque-associated gingivitis - a preliminary study. VII International Congress of Medical Sciences , 8-

- 11 May 2008, Sofia , Bulgaria , Abstract book , vol. LX (supplement to issue), 1/2008; 287p. (poster).
2. **Toteva P, L. Gotseva, N. Mehmed, S. Todoirov, I. Vencheva, K. Angelova, D. Nenkova, M. Maryanov, assoc. prof. Ch. Popova and dr. A. Mlachkova.** Relative study of the additional Tantum Verde in the treatment of plaque - associated gingivitis. VIII International Congress of Medical Sciences, 8-11 May 2009; Sofia, Bulgaria, Abstract book (poster).
  3. **Popova Ch., A. Mlachkova.** Effectiveness of additional therapy with NSAID (Aulin®) on distribution of shallow and deep periodontal pockets in patients with chronic periodontitis (pilot study). **19-th Annual Assembly of IMAB**, 7-10 May 2009, Varna, Bulgaria (poster presentation).
  4. **Mlachkova A., Chr. Popova.** Systemically administered Aulin efficiency of the treatment of the postsurgical periodontal pain at periodontal surgical procedures. 17-th Assembly of IMAB and ISC International Symposium Infections and cancer, 3-6 May 2007, Varna-Bulgaria (poster presentation).
  5. **Mlachkova A., Chr. Popova, D. Emilov.** Effectiveness of NSAIDs Aulin and Ibuprofen on the postoperative pain at gingival graft procedures. 18<sup>th</sup> Annual Assembly of IMAB and 3<sup>rd</sup> National congress of Immunology, 8-11 May 2008; Varna, Bulgaria (poster presentation).
  6. **Млъчкова А, Хр. Попова, М. Кичева.** IL-1β полиморфизъм при пациенти с хроничен пародонтит. 21-ва годишна Асамблея на Интернационална Медицинска Асоциация “България” (ИМАБ), Варна, 2011; 12-15 май: стр.5 (постер)

#### УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ГРАНТОВЕ

Две грантови теми финансирани от СМН към Медицински Университет - София:

1. **”Нива на IL-1β и PGE<sub>2</sub> в гингивата на пациенти с хроничен пародонтит преди и след терапия с нестероидни противовъзпалителни средства”** с водещ изследовател: доц. Хр. Попова-дм и членове на екипа: д-р А. Млъчкова- Гл.ас. в Катедра Пародонтология и д-р М. Кичева - дм; БиоСистеми ООД. Проект №8 по договор №8/2008г.
2. **“ Влияние на 1β-ген полиморфизъм върху модулиращата отговора на организма терапия при хроничен пародонтит”**- с водещ изследовател: доц. Хр. Попова-дм и членове на екипа: д-р А. Млъчкова и д-р М. Кичева - дм. Проект №55 по договор №14/2010г.