

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРЕПАРАТУ “ПРОТЕФЛАЗІД” У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ ІЗ СУПУТНЬОЮ ХЛАМІДІЙНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

Івано-Франківський національний медичний університет

Проведені протягом останніх років численні дослідження підтвердили положення про те, що стан імунокomплетентних систем організму та процесів запалення мають велике значення в комплексі механізмів, що лежать в основі патогенезу генералізованого пародонтиту (ГП) [1, 2]. Помітним досягненням у вивченні дистрофічно-запальних захворювань пародонта стало дослідження цитокінів, які є маркерами активності запалення, виконують імунорегуляторну функцію [3, 4].

Зазвичай ініціюючим фактором у патогенезі ГП є патогенна мікрофлора, яка в результаті тривалої персистенції може призводити до явищ хронічного запалення. Натепер описано численні захворювання, збудники яких тривалий час

персистують у організмі людини і можуть викликати системні ушкодження, зокрема й ураження тканин пародонта. Останніми роками встановлено здатність до тривалої персистенції і, відповідно, до системних уражень не лише вірусів, а й деяких бактерій, зокрема хламідій [5]. У наукових роботах указується на прямий взаємозв'язок між тривалими ураженнями серцево-судинної системи саме хламідійної етіології та розвитком ГП [6].

У період активації запального процесу в тканинах пародонта у хворих на ГП відбувається збільшення експресії прозапальних цитокінів, у першу чергу інтерлейкіну-1 β (IL-1 β), фактора некрозу пухлин (TNF) у відповідь на ушкодження [7]. Важливу роль у патогенезі генералізованого пародонтиту віді-

грає система інтерферону (IFN), зокрема інтерферон-гамма (IFN- γ), який активує макрофаги та природні кілерні клітини, а також інтерлейкін-4 (IL-4), який обмежує розповсюдження і поширеність запалення, інгібує продукцію прозапальних цитокінів [8].

З огляду на роль цитокінів у патогенезі хвороб пародонта, актуальним є дослідження їх умісту в сироватці крові, слині, ясенній рідині хворих на ГП із персистою хламідійною інфекцією. Водночас у лікуванні хворих із патологією пародонта на фоні хронічної хламідійної інфекції доцільним є використання препаратів, які в поєднанні з комплексною терапією здатні розірвати патологічне коло персистенції збудника та сприяти регуляції в системі цитокінів. Таким,

Таблиця 1

Динаміка показників, що характеризують стан тканин пародонта хворих на генералізований пародонтит I-II ступенів хронічного перебігу під впливом застосованого лікування

Показники	Групи спостереження					
	1 група (n=35)			2 група (n=29)		
	до лікування	після лікування	через 6 місяців	до лікування	після лікування	через 6 місяців
Індекс Рамфьорда, бали	4,82 \pm 0,21	4,02 \pm 0,21 *	4,14 \pm 0,17 *	4,75 \pm 0,17	4,56 \pm 0,13	4,62 \pm 0,21
Кровоточивість ясен, бали	3,43 \pm 0,16	0,62 \pm 0,09*	0,89 \pm 0,07*	3,37 \pm 0,17	1,54 \pm 0,11	2,04 \pm 0,21
Папілярно-маргінально-альвеолярний індекс (РМА), %	63,21 \pm 0,76	6,10 \pm 0,21*	6,45 \pm 0,23*	62,95 \pm 1,17	12,53 \pm 0,27	19,83 \pm 0,33
Глибина пародонтальної кишені, мм	3,75 \pm 0,11	3,05 \pm 0,12*	3,12 \pm 0,10*	3,79 \pm 0,11	3,37 \pm 0,09	3,50 \pm 0,10
ОНІ-S, бали	2,59 \pm 0,05	0,71 \pm 0,03	0,93 \pm 0,05	2,63 \pm 0,05	0,87 \pm 0,04	1,08 \pm 0,06
Кількість лейкоцитів у ротових змивах у 1 мл	410,5 \pm 14,8	161,7 \pm 11,3*	183,6 \pm 12,3*	429,5 \pm 16,4	203,7 \pm 13,3	221,3 \pm 11,8

Примітка: * - дані достовірні в порівнянні з показниками пацієнтів, які отримували традиційне лікування.

Динаміка вмісту цитокінів у сироватці крові хворих на генералізований пародонтит I-II ступенів хронічного перебігу під впливом лікування

Показники	Здорові (n=14)	Групи спостереження					
		1 група (n=35)			2 група (n=29)		
		до лікування	після лікування	через 6 місяців	до лікування	після лікування	через 6 місяців
ІЛ-1β, пг/мл	32,47±6,14	*68,93±2,46	39,45±2,61*	37,25±1,87*	*66,75±1,96	51,20±1,95	55,60±2,17
TNFα, пг/мл	90,36±11,07	*178,61±5,63	94,82±3,76*	96,67±2,33*	*176,55±5,12	132,34±4,41	137,21±3,75
IFN-γ, пг/мл	2,93±0,41	*1,45±0,17	2,71±0,33*	2,79±0,27*	*1,36±0,13	1,68±0,17	1,60±0,33
ІЛ-4, пг/мл	14,56±0,28	*6,28±0,24	13,48±0,66*	12,08±0,78*	*6,33±0,27	9,76±0,87	8,83±0,91

Примітка: *зліва – статистично вірогідна різниця в порівнянні з клінічно здоровим пародонтом, *справа – статистично вірогідні дані в порівнянні з показниками пацієнтів, які отримували традиційне лікування.

на нашу думку, є препарат рослинного походження "Протефлазид" (НПК «Екофарм», Київ, Україна). Лікарська форма цього препарату – це рідкий спиртовий екстракт, який отримали з диких злакових рослин *Deschampsia caespitosa* L. і *Calamagrostis epigeios* L. Основними біологічно активними речовинами "Протефлазиду" є флавоноїди [9].

Метою дослідження було оцінити терапевтичну ефективність препарату "Протефлазид" у комплексному лікуванні ГП у пацієнтів із хронічною хламідійною інфекцією після проведеної терапії та у віддалені терміни.

Матеріали і методи досліджень
Відповідно до мети роботи ми обстежили 64 хворих на ГП I-II ступенів розвитку хронічного перебігу у віці від 25 до 38 років, яким діагностовано хламідійною інфекцією було підтверджено. Верифікацію хламідійною інфекції в пацієнтів проводили виявленням у сироватці крові антихламідійних антитіл класу G методом імуноферментного аналізу.

Першу групу склали 35 пацієнтів, які на фоні базової терапії отримували "Протефлазид" усередину за схемою: перший тиждень – по 5 крапель 3 рази за добу, другий-четвертий тиждень – по 10 крапель 3 рази за добу, курс лікування 28 днів та місцево в складі лікувальної композиції ("Протефлазид", міра-

містин, белосорб-П) під ізолюючу пов'язку – 7 процедур. Контрольну групу (2 група) склали 29 хворих на ГП із хламідійною інфекцією, в комплексну терапію яких включили схеми місцевої та загальної терапії, яка базується на загальноприйнятих методах лікування хвороб пародонта. Хворим обох груп проводили санацію порожнини рота, зняття зубних відкладень, кюретаж пародонтальних кишень. З метою порівняльної оцінки отриманих показників обстежили групу осіб (14) із клінічно здоровим пародонтом без супутньої патології такого ж віку.

Для оцінки стану тканин пародонта використали дані клінічного обстеження, індекс кровоточивості ясен (Saxer, Muhlemann), гігієнічний індекс (OHI-S), запропонований I. G. Green, I. R. Vermillion, індекс Рамфьорда та папілярно-маргінально-альвеолярний індекс (РМА), провели вимірювання глибини пародонтальних кишень (ПК – глибина занурення пародонтального зонда), рентгенологічні обстеження (внутрішньоротову та цифрову рентгенографію та ортопантомограми), пробу Ясиновського (кількість лейкоцитів та десквамованих клітин епітелію).

Визначення рівня ІЛ-1β, ІЛ-4, ІFN-γ та TNF-α проводили в сироватці периферичної крові, ротовій та ясенній рідині. Ці параметри

оцінювали методом імуноферментного аналізу на аналізаторі "StatFax 303 Plus" за допомогою реагентів "ПроКон" (ТЗОВ "Протеїновий контур", Росія).

Показники визначали до початку лікування, після закінчення курсу лікування та через 6 місяців після проведеного лікування. Отримані результати були оброблені методом математичної статистики на персональному комп'ютері за допомогою програми "Statistica 6" з урахуванням достовірності розбіжностей за критерієм Ст'юдента.

Результати та їх обговорення

За результатами проведених досліджень нами встановлено, що застосоване лікування позитивно впливало на стан тканин пародонта. Хворі відмічали відсутність неприємного запаху з ротової порожнини та кровоточивості під час чищення зубів, вживання твердої їжі. На об'єктивному обстеженні спостерігали відновлення рельєфу, консистенції ясен та зменшення набряку, про що свідчить показник глибини занурення пародонтального зонда (табл. 1). Після застосування запропонованої терапії глибина ПК у хворих зменшувалась від 3, 75±0, 11 мм до 3, 05±0, 12 мм, тоді як за загальноприйнятого лікування – від 3, 79±0, 10 мм до 3, 45±0, 12 мм. У пацієнтів I та 2 груп спостерігали достовірне зниження гігієнічного індексу

Уміст цитокінів у ясенній рідині хворих на генералізований пародонтит I-II ступенів хронічного перебігу під впливом лікування

Показники	Клінічно здоровий пародонт (n=14)	Групи спостереження					
		1 група (n=15)			2 група (n=14)		
		до лікування	після лікування	через 6 місяців	до лікування	після лікування	через 6 місяців
IL-1β, пг/мл	50,4±5,3	*320,8±12,6	98,4±4,6*	104,1±3,4*	*318,6±11,3	126,2±3,9	130,6±4,3
TNFα пг/мл	85,3±12,2	*390,5±15,3	125,6±8,5*	130,8±7,9*	*386,2±14,1	164,4±11,3	172,8±10,7
IL-4, пг/мл	136,6±17,3	*36,8±6,5	103,4±7,4*	97,4±10,4*	*38,3±7,2	84,7±6,8	74,3±9,1

Примітка: *зліва – статистично вірогідна різниця в порівнянні з клінічно здоровим пародонтом, *справа – статистично вірогідні дані в порівнянні з показниками пацієнтів, які отримували традиційне лікування.

(ОHI-S) після проведеного лікування. Індекс Рамфьорда під впливом комплексного лікування із застосуванням "Протефлазиду" знижувався і складав 4, 02±0, 21 бала, тоді як під впливом традиційного лікування - 4, 56±0, 13 бала. Позитивну динаміку спостерігали щодо індексу РМА, який становив відповідно 6, 10±0, 21 % у пацієнтів I групи та 12, 53±0, 27 % у пацієнтів 2 групи, що свідчить про значне зниження активності запального процесу в тканинах пародонта. Кровоточивість ясен після традиційного лікування зменшилась і склала 1, 54±0, 11 бала, тоді як під впливом запропонованого лікування показник кровоточивості ясен був достовірно нижчим і склав 0, 62±0, 09 бала, що вказує на значне покращення стану судинної стінки під впливом проведеної терапії. За використання запропонованого нами лікування знизилась інтенсивність запального процесу в тканинах пародонта, про що свідчить зміна інтенсивності еміграції лейкоцитів. У хворих, які отримували в комплексному лікуванні "Протефлазид", кількість лейкоцитів у ротових змивах зменшилась від 410, ±14, 8 до 161, 7±11, 3, тоді як під впливом загальноприйнятого лікування відповідно кількість лейкоцитів зменшилась від 429, 5±16, 4 до 203, 7±13, 3.

У обстежених пацієнтів до лікування виявляли підвищення рівнів IL-1 β, TNFα та зниження рівнів IL-4 і IFN-γ сироватки крові (табл.

2). Після проведеного лікування показники цитокінового профілю практично відновилися. Так, під впливом терапії з використанням "Протефлазиду" рівень прозапальних цитокінів значно знижувався та досягав рівня практично здорових осіб: інтерлейкін-1 β - 39, 45±2, 61 пг/мл, TNFα - 94, 82±3, 76 пг/мл. У пацієнтів 2 групи рівень даних цитокінів теж знижувався, проте залишався достовірно вищим (IL-1 β - 51, 20±1, 95 пг/мл, TNFα - 132, 34±4, 41 пг/мл). Уміст IFN-γ підвищувався у хворих 1 групи до 2, 71±0, 33 пг/мл, тоді як у пацієнтів, які отримували традиційне лікування, цей показник становив 1, 68±0, 17 пг/мл. Рівень IL-4 підвищувався у хворих обох груп, проте значно кращий вплив лікування проявився в пацієнтів, які отримували "Протефлазид". Так, у хворих першої групи рівень цього цитокіну підвищувався до 13, 48±0, 66 пг/мл, тоді як у пацієнтів другої групи – лише до 9, 76±0, 87 пг/мл. Значно відрізнялися показники досліджуваних цитокінів і через 6 місяців після проведеного лікування. Зокрема, в пацієнтів, які отримували "Протефлазид", уміст інтерлейкіну-1 β складав 37, 25±1, 87 пг/мл, TNFα - 96, 67±2, 33 пг/мл, а IL-4 - 12, 08±0, 78 пг/мл, тоді як у пацієнтів контрольної групи - відповідно IL-1 β - 55, 6±2, 17 пг/мл, TNFα - 137, 21±3, 7 пг/мл, IL-4 - 8, 83±0, 91 пг/мл.

Для визначення вмісту про- та протизапальних цитокінів у ясенній і ротовій рідині із 1 групи було

обрано 15 хворих, а з 2 другої групи – 14 хворих, які були обстежені до лікування, після проведеної терапії та через 6 місяців. Аналізуючи дані, які наведені в таблиці 3, бачимо, що в порівнянні з особами із клінічно здоровим пародонтом у хворих на ГП із хронічною хламідійною інфекцією має місце підвищення рівня IL-1 β, TNFα у 4-5 разів у ясенній рідині, які призводять до розвитку деструктивно-запальних змін у тканинах пародонта, і зниження рівня IL-4, роль якого полягає в блокуванні спонтанної та індукованої продукції ряду прозапальних цитокінів. Оцінюючи результати після проведеного лікування, можна стверджувати, що комплекс заходів, які ми використовували в обох групах, дає позитивний лікувальний ефект, про що свідчить зниження рівня IL-1 β, TNFα та підвищення рівня IL-4. Проте слід зазначити, що при порівнянні отриманих показників у хворих 1 та 2 груп має місце статистично вірогідна різниця між цими показниками, що вказує на виражений терапевтичний вплив "Протефлазиду" в комплексній терапії.

При дослідженні ротової рідини у хворих на ГП із хронічною хламідійною інфекцією має місце достовірне підвищення рівня IL-1 β, TNFα та зниження рівня IL-4 (табл. 4). При порівнянні цих показників після застосованого нами лікування має місце статистично вірогідна різниця в зниженні показників IL-1 β до 51, 3±4, 1 пг/мл - у 1 групі, відповідно до 60,

Уміст цитокінів у ротовій рідині хворих на генералізований пародонтит I-II ступенів хронічного перебігу під впливом лікування

Показники	Клінічно здоровий пародонт (n=14)	Групи спостереження					
		1 група (n=15)			2 група (n=14)		
		до лікування	після лікування	через 6 місяців	до лікування	після лікування	через 6 місяців
ІЛ-1β, пг/мл	28,3±3,9	*87,7±7,6	51,3±4,1*	59,1±3,4*	*86,4±6,2	60,2±4,2	68,1±4,8
TNFα пг/мл	58,4±7,6	*98,3±11,4	68,7±8,6	70,6±6,2*	*96,8±10,2	88,2±7,8	92,6±6,4
ІЛ-4, пг/мл	56,2±4,7	*26,5±5,8	51,7±6,2*	48,2±5,6*	*28,6±5,2	39,3±3,6	36,9±5,4

Примітка: *зліва – статистично вірогідна різниця в порівнянні з клінічно здоровим пародонтом, *справа – статистично вірогідні дані в порівнянні з показниками пацієнтів, які отримували традиційне лікування.

2±4, 2 пг/мл - у 2 групі, TNFα (у першій групі - до 68, 7±8, 6 пг/мл, відповідно у другій групі - до 88, 2±7, 8 пг/мл) та зростання рівня ІЛ-4 (у першій групі - до 51, 7±6, 2 пг/мл, відповідно в другій групі - до 39, 3±3, 6 пг/мл), що свідчить про ефективність запропонованого нами лікування.

Отже, отримані результати свідчать про позитивний вплив комплексної терапії із застосуванням біофлавоноїдного препарату "Протефлазид" на тканини пародонта, що збігається з отриманими раніше даними про ефект препаратів із такими властивостями [10]. Інтерлейкін-1 β є ініціатором запуску цитокінового каскаду в тканинах пародонта, посилюючи тим самим як власну про-

дукцію, так і синтез фактора некрозу пухлин (TNFα). У хворих першої та другої груп рівень ІЛ-1 β у ясенній рідині знизився відповідно до 98, 4±4, 6 пг/мл та 126, 2±3, 9 пг/мл. Через 6 місяців після проведеного лікування вміст цього цитокіну в ясенній рідині складав відповідно: 1 група - 104, 1±3, 4 пг/мл та 130, 6±4, 3 пг/мл – 2 група. Підвищення рівня фактора некрозу пухлин свідчить про зростання інтенсивності запальних процесів при ГП. Аналіз отриманих даних у досліджуваних групах указує на достовірну різницю вмісту TNFα в різних біологічних рідинах хворих після проведеного лікування. Ефект зменшення надмірних кількостей TNFα за використання запропонованих

нами схем терапії сприяє інгібуванню проліферації основних клітин сполучної тканини, а також зниженню адгезивної здатності лімфоцитів щодо ендотелію судин і реактивації фагоцитарної активності фібробластів. Відновлення напруження рівня ІЛ-4 в біологічних рідинах хворих під дією "Протефлазиду" свідчить про терапевтичну активність запропонованого нами методу.

Перспективи подальших досліджень Актуальним є подальше вивчення ролі цитокінів у патогенезі генералізованого пародонтиту при супутній патології, а також дослідження їх умісту для визначення ефективності проведеного лікування.

Висновки

1. У хворих на генералізований пародонтит із супутньою хламідійною інфекцією визначається підвищення вмісту прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β, TNFα) в ясенній та ротовій рідині, а також сироватці крові та зниження рівня протизапальних цитокінів (ІЛ-4) у цих же біологічних рідинах.
2. Застосування "Протефлазиду" в комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит із хронічною хламідійною інфекцією знижує інтенсивність запального процесу в тканинах пародонта та сприяє стійкій ремісії генералізованого пародонтиту.
3. За даними лабораторних досліджень, застосування препарату "Протефлазид" у комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит із хронічною хламідійною інфекцією сприяє нормалізації цитокінового профілю в пацієнтів.
4. Вплив застосованого лікування достатньо стійкий, про що свідчать достовірно нижчий рівень прозапальних та вищий рівень протизапальних цитокінів у ясенній рідині, ротовій рідині та сироватці крові хворих, які отримували "Протефлазид" у порівнянні з контрольною групою через 6 місяців після лікування.

Література

1. Самойленко А. В. Локальна патогенетична терапія генералізованого пародонтиту / А. В. Самойленко, А. Ю. Макаревич // Новини стоматології. – 2002. – №1. – С. 27-28.
2. Роль цитокинів в механізмах розвитку хронічного запалення в тканин пародонта / Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская, М. А. Рогова [и др.] // Иммунология. – 2000. – №6. – С. 24-26.
3. Мащенко И. С. Обмен цитокинов у больных генерализованным пародонтитом / И. С. Мащенко // Современная стоматология. – 2004. – №1. – С. 73-76.
4. Обідняк В. З. Роль цитокінів у прогресуванні захворювань пародонта / В. З. Обідняк, С. В. Федоров, М. М. Островський // Галицький лікарський вісник. – 2001. – №2. – С. 162-164.
5. Лобзин Ю. В. Хламидийные инфекции. / Ю. В. Лобзин, Ю. И. Ляшенко, А. Л. Позняк. – СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2003. – 400 с.
6. Armitage G. C. Periodontal infections and cardiovascular disease--how strong is the association. / G. C. Armitage // Oral Dis. - 2000. – Vol. 6, №6. – P. 335-350.
7. Самойленко А. В. Дисбаланс в системе цитокинов больных генерализованным пародонтитом и его коррекция цитокинотерапией / А. В. Самойленко, И. С. Мащенко, Ю. А. Макаревич // Современная стоматология. – 2001. – №2. – С. 40-42.
8. The proportion of interleukin-4, interferon-gamma and interleukin-10- positive cells in Porphyromonas gingivalis-specific T-cell lines established from P. gingivalis-positive subjects / E. Gemmell, D. A. Grieco, M. P. Cullinan [et al.] // Oral Microbiol. Immunol. - 1999. – Vol. 14. – P. 267-274.
9. Проведение дополнительных доклинических испытаний препарата Протефлазид. Отчет // КНИИ эпидемиологии и инфекционных болезней МЗ Украины. - К., 2002.
10. Перова А. И. Состояние иммунитета полости рта у больных генерализованным пародонтитом и его коррекция лецитиновыми препаратами с биоантиоксидантами / А. И. Перова // Вісник стоматології. - 2001. - №4. - С. 28-32.

Стаття надійшла
26. 03. 2010 р.

Резюме

Проведенные клинико-лабораторные обследования больных генерализованным пародонтитом I и II степеней развития с сопутствующей хронической хламидийной инфекцией свидетельствуют о патогенетической роли дисбаланса цитокинов в развитии патологического процесса в тканях пародонта. Применение препарата «Протефлазид» в комплексном лечении таких больных способствует нормализации баланса про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов.

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, цитокины, «Протефлазид».

Summary

Conducted clinical and laboratory examination of patients with generalized periodontitis and II degree of development with concomitant chronic infection chlamidynoy show pathogenic role of cytokine imbalance in the development of pathological processes in periodontal tissues. The use of drugs "Proteflazid" in treatment of such patients to normalize the balance of pro-and anti-inflammatory cytokines in patients.

Key words: generalized periodontitis, cytokines, "Proteflazid".