

УДК 616-092+616.314-085+616.314.18-002.4

Павелко Н.М.

ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ УРАЖЕННЯ СУДИН ТА НАПРЯМКИ ОПТИМІЗАЦІЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ

Івано-Франківський національний медичний університет

В статті розглянуто результати обстеження 61 хворого на генералізований пародонтит до, після лікування та через 1 місяць з включенням в комплексну терапію препарату танакан. Показано, що при захворюваннях пародонта спостерігається підвищення рівня молекул клітинної адгезії SPECAM-1 в ясенній рідині та в тканинах пародонта. Відмічено, що комплексне лікування з включенням препарату танакан сприяє реабілітації хворих, що супроводжується нормалізацією концентрації SPECAM-1 в тканинах пародонта.

Ключові слова: генералізований пародонтит, молекули клітинної адгезії, лікування, танакан.

Мікроциркуляторні розлади з'являються вже на ранніх стадіях генералізованого пародонтиту (ГП) та супроводжують всі періоди захворювання. Вони характеризуються гальмуванням швидкості кровотоку, агрегацією і стазом формених елементів крові, пошкодженням ендотеліальних клітин, що сприяє тромбоутворенню («судинна» теорія патогенезу ГП) (1, 2, 8). В той же час конкретні механізми ураження мікросудин при ГП залишаються остаточно не з'ясованими.

Згідно сучасним уявленням універсальним і неспецифічним компонентом запалення є взаємодія клітин крові зі стінками судин. В результаті цього медіатори запалення (прозапальні інтерлейкіни (ІЛ-1, ФНП_α), СРБ та ін.) накопичуються як в кровотоці, так і безпосередньо у стінці судин, що завдає пошкоджуючу дію здебільшого на ендотелій (ефект «оглушення» ендотелію) (3). Встановлено також, що реалізація пошкоджуючої дії на ендотелій відбувається за допомогою механізму активації ядерного фактора транскрипції NF – κB, який контролює експресію генів, відповідальних за імунну та запальну відповіді шляхом регуляції продукції молекул клітинної адгезії (МКА), моноцитарного хемотаксичного фактору (MCP-1) та інтерлейкіну 6 (4, 5). Між рівнем ММА, які звільняються з мембран клітин внаслідок ферментативного розщеплення (так звані розчинні молекули адгезії), та інтенсивністю їх експресії на ендотелій існує прямий зв'язок (6), тому визначення рівня розчинних молекул адгезії може не тільки відображати процес міграції клітин при запаленні, але і ступінь пошкодження ендотелію, розвитку в судинах функціональних і структурних змін.

Мета дослідження

Діагностика уражень судин у хворих на генералізований пародонтит шляхом визначення рівня розчинних молекул (SPECAM – sCD31) та оцінка впливу на ці показники комплексного лікування з включенням багатофункціонального натурального препарату спеціального екстракту Гінкго білоба Egb 761 (танакан).

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 61 хворий на генералізований пародонтит I-II ступеня розвитку хронічний перебіг

(29 чоловіків, 32 жінки, віком від 20 до 52 років). Діагноз встановлено за класифікацією Н. Ф. Данилевського (1996) на підставі загальноклінічних методів обстеження з визначенням пародонтальних індексів.

У хворих на генералізований пародонтит має місце збільшення глибини пародонтальних кишень до $3,36 \pm 0,09$ мм при інтактному пародонті $0,5 \pm 0,1$ мм ($p < 0,05$); виражені ознаки запального процесу ясен, про що свідчить значне зростання показників індексів кровоточивості РВІ $1,77 \pm 0,15$ при інтактному пародонті $0,1 \pm 0,01$ ($p < 0,05$) та РМА $44,55 \pm 1,79\%$ ($p < 0,05$) при інтактному пародонті 0% , ($p < 0,05$).

З дослідження виключали осіб з наявністю гострих запальних та загострень супутніх хронічних захворювань впродовж 1 міс. перед звертанням до стоматолога. В якості контролю було обстежено 15 практично здорових осіб (7 чоловіків, 8 жінок віком від 18 до 47 років). Програма дослідження хворих на ГП передбачала визначення рівня розчинних форм тромбоцитарно-ендотеліальної адгезивної молекули SPECAM (sCD31, сімейство селектинів).

sPECAM визначали методом імуноферментного аналізу (ELISA) з набором реактивів фірми "Diacclone" згідно з інструкцією. У здорових людей sPECAM присутня в сироватці крові в межах $6,5 - 29$ нг/мл.

Для встановлення змін в тканинах локального ураження готували біоптати ясенних сосочків, $\frac{1}{2}$ частину яких гомогенізували і змішували з $0,9\%$ розчином натрію хлориду (2мг тканини і $0,6$ мл $0,9\%$ розчину натрію хлориду), потім центрифугували 15 хв. при 1000 об/хв. До другої частини біоптату відразу додавався фізіологічний розчин ($0,6$ мл.), в якому при $t\ 36^\circ - 39^\circ$ протягом 30 хв. проводилася інкубація субстрату. Визначення рівня sPECAM в інкубаті слугувало контролем при дослідженні sCD31 в супернатанті гомогенату тканин ясенного сосочка. Таким чином, дизайн досліджень передбачав визначення рівня МКА в: сироватці крові; ясенній рідині; ротовій рідині; супернатанті гомогената тканин ясенного сосочка; інкубаті тканин ясенного сосочка.

Дослідження проводили: до лікування, безпосередньо після курсу місцевої терапії, по закінченні курсу загальної терапії (через 1 місяць).

Програма лікування, окрім традиційної комплексної терапії, включала використання, впродовж одного місяця, препарату танакан всередину по 0,04 г три рази на добу.

Результати дослідження та їх обговорення

Середній рівень sPESAM-1 в сироватці пацієнтів з ГП до і після лікування знаходився в межах нормальних коливань від $7,19 \pm 0,17$ до $9,06 \pm 0,09$ нг/мл, тоді як у ясенній рідині рівень sPESAM-1 був значно підвищений у порівнянні з сироваткою $122,67 \pm 7,71$ нг/мл, ($p < 0,001$). В ротовій рідині визначались слідові концентрації sPESAM-1. Дослідження рівня sPESAM-1 у біоптатах ясенних сосочків було проведено вперше. Встановлено, що концентрація sPESAM-1 в тканинах "інтактного" пародонта у здорових осіб знаходилася в межах нормальних коливань, визначених методикою для сироватки крові – $24,17 \pm 2,67$ нг/мл. Водночас в тканинах пародонта хворих на ГП концентрація sPESAM-1 більше, чим в 5 разів перевищувала значення контролю – $136,74 \pm 6,87$ нг/мл. Контрольні дослідження інкубатів засвідчили факт проникнення у фізіологічний розчин sPESAM-1 з біоптатів ясенних сосочків у концентраціях, що не перевищували межі нормальних коливань для сироватки у здорових – $9,15 \pm 0,91$ нг/мл, у хворих на ГП – $20,29 \pm 1,62$ нг/мл. У ротовій рідині в усі періоди досліджень визначались слідові концентрації sPESAM-1.

Наступним етапом було вивчення кореляцій між молекулою міжклітинної адгезії sPESAM-1 та клінічними параметрами у хворих на генералізований пародонтит. Встановлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили між концентрацією sPESAM в гомогенаті та ясенній рідині й індексами РМА, РВІ.

Після проведеного комплексного лікування в ясенній рідині рівень sPESAM-1 значно знижувався порівняно з його значенням до початку лікування – після терапії на 44% ($p < 0,001$), через 1 місяць на 21% ($p < 0,05$). Дослідження рівня sPESAM-1 у біоптатах ясенних сосочків показало: рівень sPESAM-1 значно знижувався порівняно з його значенням до початку лікування – після терапії на 62% ($p < 0,001$), через 1 місяць на 78% ($p < 0,001$). Через місяць після комплексного лікування з включенням танакану вміст sPESAM-1 в ясенних біоптатах хворих на ГП в середньому не перевищував нормального рівня, однак в ясенній рідині продовжувала спостерігатися активація адгезивних процесів – рівень

sPESAM-1 досягав $99,59 \pm 1,89$ нг/мл, що свідчило про необхідність продовження терапії.

Висновки

1. Розвиток генералізованого пародонту супроводжується активацією експресії розчинних молекул клітинної адгезії на ендотелії судин, що сприяє виникненню їх функціональних та структурних порушень.

2. Вперше виявлене підвищення рівня тромбоцитарно-ендотеліальних адгезивних молекул (sPESAM-1 (sCD-31)) в ясенній рідині та в тканинах пародонта хворих на ГП свідчить про активність запального процесу.

3. Включення в комплексну терапію хворих на ГП спеціального екстракту Egb-761 (танакан) патогенетично обґрунтовано: препарат запобігає накопиченню клітинних молекул адгезії у зонах тканинного ураження, таким чином має протизапальну та ангіопротекторну дію.

Перспективи подальших досліджень у даному напрямку

Реєстрація підвищення рівня sPESAM-1 у ясенній рідині після лікування впродовж одного місяця з включенням танакану свідчить про необхідність більш тривалого курсу терапії. В цілому визначення молекул клітинної адгезії у ясенній рідині хворих на генералізований пародонтит дозволяє виявляти пацієнтів з високим ризиком виникнення рецидивів, з прогностично несприятливим перебігом захворювання вже на ранніх стадіях, які потребують комплексного лікування з включенням препаратів спеціального екстракту Egb-761.

Література

1. Канкян А.П. Болезни пародонта: новые подходы в этиологии, патогенезе, диагностике, профилактике и лечении / А.П. Канкян, В.К. Леонтьев. – Ереван : Тигран мед., 1998. – 360 с.
2. Леонтьев В.К. Локальная активация лейкоцитов и тромбоцитов при заболеваниях пародонта: роль тромбоцитактивирующего фактора / В.К. Леонтьев, А.П. Канкян // Стоматология. – 1996. – №1. – С. 26-29.
3. Талалаева Т.В. Влияние острого воспаления на функциональные свойства створинной створки / Т.В. Талалаева, Н.В. Рубан, В.В. Церковняк [та ін.] // Український ревматологічний журнал. – 2000. – № 2. – С. 61-65.
4. Механизмы взаимодействия клеток крови и сосудистой створки в реализации воспалительного и иммунного ответов (Обзор литературы) // Український ревматологічний журнал. – 2001. – № 3-4. – С. 45-52.
5. Beckman G.A. Ascorbate restores endothelium dependent vasodilation impaired by acute hyperglycemia in humans / G.A. Beckman, A.B. Goldfine, M.B. Gordon [et al.] // Circulation. – 2001. – №103. – P. 1618-1623.
6. Гавриленко Т.І. Рівень С-реактивного протеїну та розчинних клітинних молекул адгезії у хворих на стабільну стенокардію / Т.І. Гавриленко, О.М. Ломаковський, О.М. Корніліна [та ін.] // Український ревматологічний журнал. – 2005. – № 5. – С. 24-26.
7. Спеціальний екстракт Гінго Білоба (EGb-761) у лікуванні периферійних артеріальних оклюзійних захворювань (Огляд рандомізованих контрольованих досліджень) // Ліки України. – 2005. – №2. – С. 47-48.
8. Машченко І.С. Новые аспекты патогенеза и лечения генерализованного пародонтита / І.С. Машченко, А.В. Самойленко // Вісник стоматології. – 2002. – № 1. – С. 12-18.

Реферат

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОРАЖЕНИЯ СОСУДОВ И НАПРАВЛЕНИЯ ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ.

Павелко Н.М.

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, молекулы клеточной адгезии, лечение, танакан.

В статье рассмотрены результаты обследования 61 больного генерализованным пародонтитом до, после лечения и через 1 месяц с включением в комплексную терапию препарата танакан. Показано, что при заболеваниях пародонта наблюдается повышение уровня молекул клеточной адгезии sPECAM-1 в десневой жидкости и в тканях пародонта. Отмечено, что комплексное лечение с включением препарата танакан способствует реабилитации больных, сопровождается нормализацией концентрации sPECAM-1 в тканях пародонта.

Summary

PATHOGENETIC MECHANISMS OF VASCULAR LESIONS AND DIRECTIONS OF OPTIMIZATION OF THE TREATMENT OF PATIENTS WITH GENERALIZED PERIODONTITIS.

Pavelko N.M.

Key words: generalized periodontitis, molecules of cell adhesion.

Problem statement and Analysis of the Latest Researches

Microcirculatory disorders occur on the early stages of the generalized periodontitis (hereinafter referred to as GP) already and accompany all stages of the disease. They are characterized by inhibition of the blood flow speed, aggregation and stasis of the blood corpuscles, injury of endotheliocytes which facilitate the formation of thrombi ("vascular" theory of GP pathogenesis). At the same time, the concrete mechanisms of microvascular affection by the GP remain yet not clarified.

Research Objective: diagnosing of the vascular affections by the generalized periodontitis patients by means of determination of level of soluble molecules (sPECAM – sCD31) and evaluation of influence on these indices of multimodality therapy with inclusion of multifunctional natural preparation of special extract Ginkgo biloba Egb 761 (tanacan).

Materials and Methods of Research. 61 patients with generalized periodontitis of 1st and 2nd development stages (chronic course) has been examined.

The detection of the level of soluble forms of platelet-endothelial adhesive molecule sPECAM (sCD31, selectine family) in the blood serum; in the gingival fluid; in the mouth liquid; in the supernatant of homogenate of tissues of gingival papilla was carried out. sPECAM was detected using the method of immune-enzyme analysis (ELISA) with assay kit of the company "Diacalone" in accordance with the instructions. The research has been carried out: before treatment, right after the course of local therapy, at the termination of course of general therapy (in one month).

The therapeutic regimen, in addition to the traditional complex therapy, included the taking, within one month, of the preparation "tanacan" internally à 0,04g three times a day.

Research Results and Their Discussion

Average level of sPECAM-1 in the blood serum of patients with the GP before and after the treatment was within the normal fluctuations from 7,19±0,17 to 9,06±0,09 ng/ml, while in the gingival fluid the level of sPECAM-1 was considerably increased in comparison with the blood serum 122,67±7,71 ng/ml, (p<0,001). In the mouth fluid the residual concentrations of sPECAM-1 were detected. It was determined that the concentration of sPECAM-1 in the tissues of "intact" periodontium of the healthy persons is within the normal fluctuations detected by methodology for the blood serum: 24,17±2,67 ng/ml. At the same time, in the tissues of periodontium of the patients with GP the concentration of sPECAM-1 was 5 times higher than the control value: 136,74±6,87 ng/ml.

After the multimodality therapy carried out in the gingival fluid the level of sPECAM-1 has considerably reduced in comparison with its value at the beginning of the treatment: after the therapy by 44% (p<0,001), in one month by 21% (p<0,05). The analysis of the level of sPECAM-1 in the biopsy material (tissue samples) of gingival papilla has shown the following: the level of sPECAM-1 has considerably reduced as compared with its value prior to the beginning of the treatment: after the therapy by 62% (p<0,001), in one month by 78% (p<0,001). In a month after the multimodality therapy with inclusion of "tanacan" in the gingival fluid the activation of adhesive processes was still observed: the level of sPECAM-1 reached 99,59±1,89ng/m which has shown the necessity of continuation of the therapy.

Findings: 1. Development of the generalized periodontitis is accompanied by activation of expression of soluble molecules of cytoadherence on vessel endothelium which facilitates the emergence of their functional and structural disorders. 2. For the first time detected increasing of level of the platelet-endothelial adhesive molecules (sPECAM-1 (sCD-31)) in the gingival fluid and in the tissues of periodontium of the patients with GP indicates the activity of the inflammatory process. 3. Inclusion of the special extraction Egb-761 (tanacan) in the multimodality therapy of the patients with GP is pathogenetically substantiated: the preparation prevents the accumulation of the molecules of cytoadherence in tissual lesion areas, hence it has anti-inflammatory and angioprotective action.