

УДК 616.314.17-008.1-031.81-085:577.115.3

Сергєєва І.Є.

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця,  
каф. терапевтичної стоматології (зав. – проф. А.В. Борисенко)  
I.E. Sergeeva

## Обґрунтування мембраностабілізуючої терапії при комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит

### Justification of Membrane Stabilizing Therapy in Complex Treatment of Patients with Generalized Periodontitis

**Резюме** Обстежено 34 хворих на ГП I-II ступеня, хронічного перебігу і 25 пацієнтів контрольної групи віком 20-50 років. Методом газорідної хроматографії виявлено порушення концентрації вмісту насичених жирних кислот (НЖК), ненасичених (ННЖК) та поліненасичених (ПНЖК) у порівняльних діагностичних середовищах – плазмі та еритроцитах периферійної крові, а також на локальному рівні – у фільтратах пародонтальних кишень та секреті навколоушної слинної залози. Встановлено підвищення суми ННЖК в діагностичних середовищах та комбінований дисбаланс спектра ліпідів як за циклооксигеназним, так і за ліпооксигеназним типом залежно від домінантних пошкоджень у діагностичних середовищах. Відзначено, що призначення лише препаратів Омега 3 не усуває виявлених порушень. Позитивна динаміка нормалізації спектру ЖК відзначається після додаткового лікування фосфоліпідами, Есенціале форте Н.

**Summary** Examined 34 patients with GP I-II degree, chronic course, and 25 control patients, aged 20-50 years. By gas-liquid chromatography revealed changes in the concentration of saturated fatty acids (SFA) and unsaturated (UFA) and polineneasicheni (PUFA) in the comparison of diagnostic media, plasma and red blood cells of peripheral blood, as well as at the local level, in the leachate of periodontal pockets and parotid gland secretions. Found an increase in the amount UFA diagnostic media and the combined spectrum of the lipid imbalance, both cyclooxygenase and by lipookisgenaznomu type, depending on the dominant faults in diagnostic environments. It was noted that drugs prescribed only Omega-3 does not resolve the violations. The positive dynamics of the normalization of the spectrum is determined by the FA after additional treatment with phospholipids, Essentiale forte H.

**Ключові слова** генералізований пародонтит (ГП), хронічний перебіг, склад ліпідів, лікування есенціальними ЖК

**Key words** generalized periodontitis (GP), chronic, lipids, treatment of essential FA

#### Вступ

Генералізований пародонтит (ГП) – це дистрофічно-запальний процес пошкодження пародонта, який характеризується тривалим рецидивуючим або агресивним перебігом. Поліетіологічність та складний багатофакторний патогенез цього захворювання передбачає адекватний вибір та призначення лікарських препаратів, комплексний підхід залежно від глибини пошкодження тканин пародонта, перебігу захворювання та клінічних проявів ГП. Враховуючи доміанти ендогенних місцевих та загальних чинників, насамперед, активність мікробіологічного стану еконіші пародонта та порожнини рота і носоглотки як єди-

ної екологічної системи; фактори гігієни, функції слинних залоз, функціональність нейрогуморальних факторів, автосенсибілізації та інтоксикації, пероксидації ліпідів, проявів дистрофічного дисбалансу та інших – клініцисту необхідно визначити переваги наявного індивідуального комплексу та призначити обґрунтовані етіопатогенетичні лікарські засоби [1, 3, 4, 6, 11-15].

Отримання стійкого позитивного ефекту лікування і стабілізації періоду ремісії захворювання є на сьогодні актуальним завданням.

Лікування ГП ускладнюється тим, що при цьому захворюванні клінічні прояви в порожнині рота, з одного боку, мають самостійні етіопатогенетичні

фактори розвитку, а з іншого – спостерігаються загальносоматичні зміни в організмі, які з погляду патогенетики розглядаються як прояви функціонального вторинного імунодефіцитного стану організму пацієнтів [5, 9, 12]. Водночас недостатньо визначена спрямованість порушень окислення ліпідів потребує подальшого вивчення на підставі порівняльного аналізу вмісту ЖК, спроможності функціонування антиоксидантної системи, зміни жирнокислотного спектру ліпідів у діагностичних адекватних середовищах (плазмі та еритроцитах периферійної крові, парадонтальних кишень та слині) у хворих на ГП.

Мета дослідження – підвищення ефективності комплексного лікування

хворих на ГП I-II ступеня, хронічного перебігу з використанням фосфоліпідів, залежно від визначеного клініко-біохімічного статусу пацієнтів та отриманих результатів імунологічної карти обстеження.

### Матеріали та методи дослідження

Об'єкт та предмет дослідження – 34 хворі на генералізований пародонтит I-II ступеня, хронічного перебігу, віком 20 - 50 років та контрольна група – 25 пацієнтів. Проведено дослідження у таких діагностичних середовищах: периферійній венозній крові пацієнтів, фільтрах пародонтальних кишень (ПК) секреті навколотовушної слинної залози (g. Parotis), змішаній рідині порожнини рота (ЗРПР) – надосадковій фракції після центрифугування.

Враховано рекомендації кафедри терапевтичної стоматології НМУ імені О.О. Богомольця щодо клінічного обстеження хворих на ГП – індексна та лабораторна оцінка тканин пародонта, ортопантомографія. Особливу увагу приділено проведенню біохімічного дослідження, методу газорідної хроматографії. Газохроматографічний аналіз спектру жирних кислот (ЖК) ліпідів проведено на газових хроматографах серії Колір-500 із полум'яно-іонізуючим детектором в ізометричному режимі. Піки ЖК ідентифікували шляхом порівняння із часом утримання стандартів ЖК. Кількісну оцінку окремих ЖК ліпідів здійснювали методом нормування площин піків метильованих похідних ЖК і визначали частки у відсотках (Брюзгіна Т. С., 2001).

Визначення загальної антиокислювальної активності сироватки крові проводили за накопиченнями малонового деальдегіду (МДА) у модельній системі Fe(II) (Клебанов Г. І., Бабенкова І.В. та ін. 1998). Рівень дієнової кон'югації вищих ЖК оцінювали екстраційно-спектрофотометричним методом (Стальная І.Д., 1977), визначення супероксиддисмутази здійснювали за С. Швері (1985), активність каталази за Петровичем Ю.А. (2001). Результати дослідження обробляли варіаційно-статистичним методом, критерій Ст'юдента при достовірності помилки  $p < 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

Комплексний підхід, застосований при обстеженні хворих на ГП, порівняно з даними контрольної групи, з позиції доказової медицини, дає змогу отримати показники жирнокислотного складу ліпідів у крові та у місцевих середовищах порожнини рота. У всіх хворих на ГП I-II ступеня, хронічного перебігу спостерігається односпрямованість патологічних змін жирнокислотного спектру ліпідів у діагностичних середовищах за рахунок розбалансування вмісту ненасичених ЖК (ННЖК), насичених ЖК (НЖК) та поглиблення оксидантного метаболізму арахідонової кислоти (АК). Це свідчить про те, що при лікуванні, яке отримують хворі на ГП, не враховано обтяжливого анамнезу у цієї категорії пацієнтів (де можливі доклінічні прояви фази депонування хронічних загальносоматичних дисфункцій або захворювань) щодо порушень різних ланок захисту антиоксидантної системи (АОС) (табл. 1).

Згідно з результатами табл. 2, у плазмі крові хворих на ГП спостерігаємо достовірне ротаційне зміщення окислення ЖК. Простежується зниження міристинової кислоти (С14:0) на 48% та стеаринової (С18:0) на 31%, підвищення ненасичених (ННЖК) і поліненасичених ЖК (ПНЖК), а саме лінолевої (С18:2) на 20% та арахідонової (С20:4) до 25%, а також зменшення ліноленової (С18:3) на 58%. Це свідчить про порушення фізіологічної рівноваги між утворенням та виведенням токсичних речовин за ліпооксигеназним типом, що сприяє їх інтеграції у структурні елементи міжклітинного матриксу. Враховуючи, що міристинова кислота є лецитиновою фракцією фосфоліпідів біомембран, компенсаторне зниження її концентрації свідчить про потребу організму та тканин пародонта відновлювати поверхнево активну спроможність біомембран клітин, забезпечувати вибірку проникність, транспорт білкових молекул, мікроелементів, що запобігає активації мембранних ферментів.

Полієнові жирні кислоти (лінолева, ліноленова, арахідонова), які входять до складу фосфоліпідів біомембран,

функціонально впливаючи на пластичність, рухомість, диференційовану проникність, забезпечуючи активні транспортні метаболічні функції клітин, окислювально-відновні процеси, чинять дію загалом на гомеостатичні константи організму. На субклітинному рівні це має насамперед фізіологічне значення для визначення матриксу та метаболізму уражених клітин при деструктивно-запальних та дистрофічних процесах.

Отже, при встановленому зрушенні з боку ЖК спектру ліпідів у плазмі крові доцільно перевірити потенціал окислення у еритроцитах крові хворих та на локальному рівні – у середовищах функціональної та структурної дезорганізації клітин.

Аналізуючи отримані результати (табл. 2), відзначаємо зниження насиченості ЖК у еритроцитах за рахунок С16:0 і С18:0. Водночас, при хронічному перебігу ГП у хворих, лецитинова фракція фосфоліпідів пальмітинової (С16:0) ЖК зменшена на 32%, що може бути пов'язано з посиленням гіпоксії, поглибленням спонтанної неіндукованої ліпопероксидації, метаболічними аскорбатзалежними та мінералозалежними дистрофічними процесами. Проведено власні дослідження щодо показників ліпопероксидації та стану АОС у периферійній крові хворих на ГП (табл. 1).

Відзначається композиційна перебудова жирнокислотного складу ліпідного бішару клітинних мембран еритроцитів у бік збільшення олеїнової (С18:1) ЖК на 28%, що вірогідно зумовлено і поєднується зі зниженням адаптогенного потенціалу гепатоцитів. Це може бути пов'язано з метаболічними, біохімічними змінами ЖК фосфоліпідів біомембран, порушеннями регуляції мікров'язкості ліпідного бішару та утворенням ліпідних медіаторів з прозапальним ефектом, що негативно впливає на структуру міжклітинної мезенхіми печінки, призводячи до загострення основного захворювання і послаблення детоксикаційного ефекту, дренажної функції та імунобіологічної реактивності [5, 10]. Ріст ННЖК, дисбаланс окислення ПНЖК: родини Омега-3 та стабільна компенсаторна активація метаболізму АК (С20:4 < 13%, С20:5 > 17%) за циклооксигеназним типом відзнача-

Показники	Контроль (n-24)	Хворі на ГП (n-36)	Достовірність
МДА, мк моль/А	3,61 ± 0,15	3,96 ± 0,14	P < 0,05
ДК, мк моль/А	6,25 ± 0,31	7,06 ± 0,32	P < 0,05
СОД, ум. од.	28,3 ± 1,03	25,6 ± 1,11	P < 0,05
Каталаза, ум. од.	349 ± 12,87	287 ± 11,84	P < 0,05

Таблиця 1. Показники стану АОС у сироватці хворих на ГП I-II ступеня, хронічного перебігу

ється у еритроцитах периферійної крові, що характеризує порушення пластичності клітинних мембран. Спостерігається збільшення у фосфоліпідній фракції вмісту ПНЖК родини Омега-6 до 34% та зменшення Омега-3 на 24%, що може опосередковано свідчити про гіперхолістеринемію та надмірне окислення ПНЖК. Під час запальних, дистрофічних та деструктивних процесів особливе значення має відтворення АК (C20:4), яка утворюється в процесі метаболізму пула мембранних фосфоліпідів. Водночас, за рахунок надмірного оксидативного, ферментативного метаболізму активації лейкоцитів спостерігається тимчасове утворення і вивільнення АК як медіатора клітинної та гуморальної дії. Але ця сполука у вільному стані дуже нестійка, з короткочасним періодом напіврозпаду, до 80% метаболічних сполук АК інактивується через один пасаж крізь паренхіму печінки та легень. А тому зниження цього параметра є доказом її метаболічної, ферментативної оксидації, при одночасному зміщенні рівноваги балансу моно- і поліненасичених ЖК в бік накопичення насичених та поліненасичених ЖК (олеїнової > на 34%, лінолевої < на 32% та лінолевої > на 124%) та зменшення C20:4 на 15%, при надмірному утворенні ейкозапентаєнової кислоти C20:5 на 21%. Крім того, АК розглядається як медіатор подальшого оксидативного, ферментативного метаболізму, з одного боку, а з іншого – як сполука, котра вивільняється, визволяється активними лейкоцитами, з подальшим утворенням стабільних простагландинів або тромбоксанів. Ці сполуки беруть участь в активації протеаз, комплімента в автоімунних процесах, при стимуляції розчинних імунних комплексів, кінінів, здатних гальмувати деякі клітинні метаболічні, імунні функції [2].

У місцевих середовищах – фільтраті пародонтальних кишень та секреті g. Parotis тенденція метаболізму фосфоліпідів має неухильну спрямованість. Спостерігається тенденція до збільшення утворення НЖК у фільтратах

ПК, відзначається надмірне утворення C14:0 – міристинової ЖК на 12%, зниження рівня C16:0 – на 87%, C18:0 – на 48%. Дисбаланс спектра НЖК свідчить про порушення, які виникають у разі біохімічних процесів, що відбуваються в ендотелії судин. Водночас, у секреті g. Parotis достовірно зростає вміст C16:0 на 87%, основної жирної кислоти лецитинової фракції фосфоліпідів, співвідношення якої з есенціальними ЖК C18:1, C18:2, C20:4 виявляє порушення процесу ліпідної пероксидації. Визначена тенденція до підвищення на пряму суми ННЖК у діагностичних місцевих середовищах.

Концентрація C20:4 (арахідонової ЖК) у фільтратах ПК підвищується на 67%, тоді як її вміст у секреті g. Parotis зменшується на 33%. Проте пероксидація та зростання ненасиченості ЖК має свої закономірності залежно від діагностичного середовища, доповнюючи загальну спрямованість та визначаючи домінантні пріоритетні ланки пошкодження дистрофічних і запальних процесів. Так, у фільтраті ПК має достовірне статистичне значення зниження вмісту C18:3 у 4 рази. Водночас, у секреті g. Parotis дисбаланс ненасиченості спостерігається у зв'язку з незмінною оксидацією ЖК – зниженням вмісту олеїнової – на 90-92%, та лінолевої (C18:2) – в 2,3 рази.

Отже, на підставі статистичного аналізу отриманих даних, можна дійти висновку, що при хронічному перебігу ГП на фоні гіпоксії, розвивається клітинний ацидоз, який активує процеси вільнорадикального окислення як у гуморальному ланцюзі, так і на місцевому рівні, руйнує клітинні мембрани і структури лізосом, що підтверджується власним дослідженням стану ферментативних порушень методом імуоферментативного аналізу [7].

Варіабельність порушення метаболізму ЖК за циклооксигеназним та ліпооксигеназним типами призводить до розвитку хронічного запалення і дистрофічних процесів та зумовлює неоднозначність трактування патогенетичних механізмів захворювання. З огляду на це, актуальним є вибір лі-

карських засобів для загальної традиційної терапії, запобігання розвитку заострення ГП та його ускладнень. Згідно з результатами дослідження, запропоновано призначення препарату Есенціале форте Н фірми «Sanofi-Aventis Natterman», капсули 300 мг, по 1 капсулі тричі на добу протягом 3 місяців хворим на ГП I-II ступеня, хронічного перебігу.

Активною сполукою Есенціале форте Н є високоочищені фосфоліпіди, за хімічними властивостями та структурою подібні до фракцій ендогенних мембранних фосфоліпідів (завдяки високому сполученню ПНЖК, особливо лінолевої (C18:2 > на 70%) ЖК, лінолевої (C18:3), олеїнової (C18:1) ЖК)).

Після призначеного курсу лікування (контрольне обстеження через 3 місяці) у диспансерної групи хворих проведено повторне діагностичне обстеження (табл. 2). Отримані дослідження свідчать, що відбуваються зміни спроможності проведення інтра- та екстрацелюлярної відповіді за рахунок регуляційного метаболізму проникності та функціональної активності мембран імунокомпетентних клітин у хворих на ГП [7]. Особливе значення це має для функції мітохондрій клітин, тому що 30% їхнього складу займають фосфоліпіди, ПНЖК, що пов'язано з ферментативними окислювальними внутрішньоклітинними процесами, які регулюють експресію біологічно активних сполук: ІПО-38, ФНО-, ІЛ-1, ІЛ-2, SLPI (secretory leukocyte proteinase inhibitor), ЛФ (лактоферин) та інших, рецепторні відповіді, реактивують дистрофічні, детоксикаційні спроможності та знижують протизапальні властивості клітин [7, 8].

Отже, відновлення вмісту та балансу суми НЖК, ННЖК, ПНЖК у крові, вмісту ПК у секреті g. Parotis (табл. 2) після проведеного лікування зумовлює патогенетичне часткове усунення порушення сигнальної системи, взаємоузгодження процесів метаболізму, біохімічних ліпооксидантних змін клітин. Це дає можливість підвищувати захисні властивості організму, а значить – сприяти ефек-

Таблиця 2. Жирнокислотний склад ліпідів у діагностичних середовищах хворих на ГП I-II ступеня, хронічного перебігу. Динаміка спостереження – 3 місяці

Σ ЖК, %	До лікування				Після лікування			
	Кров хворих на ГП		Фільтрат ПК	Секрет g. Parotis	Кров хворих ГП		Фільтрат ПК	Секрет g. Parotis
	Плазма	Еритроцити			Плазма	Еритроцити		
Σ НЖК	44,8±2,0*	49,4±1,8	65,8±1,8	67,6±1,7*	48,5±1,8	53,0±1,5	64,0±1,8	52,9±1,8
Σ ННЖК	55,2*±2,0	50,6±1,8	34,2±1,8	32,4±1,7*	51,5±1,8	47,0±1,5	36,0±1,8	47,5±1,4
Σ ПНЖК	38,3±1,8*	29,4±1,6*	21,9±1,5	21,9±1,3*	32,5±1,6	35,3±1,3	25,5±1,6	34,1±1,6

\* Достовірні зміни порівняно з контролем, P < 0,05.

тивності лікування ГП та отримувати пролонгований період ремісії захворювання.

## Висновки

1. Отримані результати свідчать про зміну концентрації суми ЖК у діагностичних середовищах, які беруть активну участь у диференціації, розмноженні, регенерації клітин, зумов-

люючи їхню функціональну активність.

2. У хворих на генералізований пародонтит I-II ступеня, хронічного перебігу (ГП), виявлено системні та місцеві порушення балансу жирнокислотного складу ліпідів з розвитком окислювального стресу, що може бути критерієм важкості перебігу основного захворювання і його ускладнень, зокрема і дистрофічно-за-

пального процесу у тканинах пародонта.

3. Клініко-біохімічна оцінка, яка відображає ефективність і результативність використання Есенціале форте Н при додатковому призначенні хворим на ГП, дає підставу рекомендувати цей препарат як інтегральний антиоксидантний засіб при лікуванні дистрофічно-запальних захворювань пародонта.

## Література

1. Белоклицкая Г.Ф. Значение средств индивидуальной гигиены полости рта на этапе первичного пародонтологического лечения больных генерализованным пародонтитом / Г.Ф. Белоклицкая, Я.С. Горбань // Современная стоматология. — 2008. — №4. — С. 49-52.
2. Герелюк В.І. Роль ліпідних медіаторів у перебігу генералізованого пародонтиту та ефективність їх корекції в комплексному лікуванні : автореф. дис. . . . д-ра мед. наук : спец. 14.01.22 / В.І. Герелюк. — Івано-Франківськ, 2001. — С. 36.
3. Зубачик В.М. Місцева гуморальна протибактеріальна резистентність у хворих на генералізований пародонтит / В.М. Зубачик, М.В. Лісничук, Г.О. Потьомкіна // Современная стоматология. — 2009. — №1. — С. 38 — 42.
4. Мельничук Г.М. Генералізований пародонтит і пародонтоз: маркери спадкової схильності, патогенетичні механізми метаболічних порушень та їх комплексна корекція: автореф. дис. . . . д-ра мед. наук: спец. 14.01.22 / Г.М. Мельничук. — Івано-Франківськ, 2008. — 33с.
5. Мудра В.М. Динаміка показників клітинної ланки імунітету у хворих на генералізований пародонтит на тлі хронічної патології гепатобіліарної системи під впливом імуноактивного препарату нуклеінату / В.М. Мудра // Укр. мед. альманах. — 2008. — Т.11. — №3. — С. 103 — 106.
6. Павленко О.В. Планування лікувально-профілактичної допомоги хворим на генералізований пародонтит на основі оцінки ризику ураження пародонту / О.В. Павленко, М.Ю. Антоненко, П.В. Сідельніков // Современная стоматология: научно-практический журнал. — 2009. — №1. — С. 56 — 60.
7. Сергеева И.Е. Позиционирование лактоферрина и секретируемых лейкоцитами ингибиторов протеиназ, как модуляторов иммунного и противовоспалительного процессов у больных генерализованным пародонтитом / И. Е. Сергеева, А.В. Борисенко // Вісник стоматології. — 2010. — №3. — 18 — 22.
8. Сергеева И.Е. Диагностическое определение секретируемых лейкоцитами ингибиторов протеиназ в патогенезе генерализованного пародонтита / И.Е. Сергеева, А.В. Борисенко // Дентальные технологии. — 2010. — №1. — С. 5 — 9.
9. Самойленко А.В. Сучасні аспекти етіології патогенезу та лікування різних клінічних варіантів генералізованого пародонтиту: Автореф. дис. . . . д-ра мед. наук: спец. 14.01. 22 / А.В. Самойленко. — Одеса, 2003. — 33с.
10. Чайковская И.В. Роль эйказоноидов в патогенезе хронического генерализованного пародонтита / И.В. Чайковская // Арх. клин. и эксперим. медицины. — 2008. — Т. 17. — №1. — С. 106 — 109.
11. Чумакова Ю.Г. Патогенетичне обґрунтування методів комплексного лікування генералізованого пародонтиту: Автореф. дис. . . . д-ра мед. наук: спец. 14.01.22 / Ю.Г. Чумакова. — Одеса, 2008. — 37с.
12. Ярова С.П. Межфазная реология сыворотки крови у больных генерализованным пародонтитом с сопутствующей соматической патологией и без неё / С.П. Яровая, В.В. Саноян // Акт. пробл. сучас. медицины: Вісн. Укр. мед. стоматол. академії. — Полтава, 2009. — Т. 9. — Вип.3. — С. 102 — 105.
13. Dixon D.R. Lipopolysaccharide Heterogeneity: Innate Host Responses to Bacterial Modification of Lipid A Structure / D.R. Dixon, R.P. Darveau // Journal of Dental Research. — 2005. — №84. — P. 584 — 595.
14. Gibson F.C. Innate Immune Signaling and Porphyromonas gingivalis — accelerated Atherosclerosis / F.C. Gibson, H. Yumoto, Y. Takahashi // Journal of Dental Research. — 2006. — №85. — P. 106 — 121.
15. Muthukuru Manoj Antigen Capture of Porphyromonas gingivalis by Human Macrophages Is Enhanced but Killing and Antigen Presentation Are Reduced by Endotoxin Tolerance / Muthukuru Manoj, Culter W. Christopher // Infect. Immun. — 2008. — №84. — P. 477 — 485.