УДК 616.314.17.-008.1-084:615.015

Ю.Б. Різник, С.С. Різник

Корекція дисфункції ендотелію судин мікроциркуляторного русла пародонту в комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, Україна

Мета: вивчити клінічну ефективність застосування полімерної стоматологічної лікарської плівки (ПСЛП) з корвітином у комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит (ГП).

Пацієнти та методи. Проведено комплексне лікування 75-ти хворих на ГП I та II ступеня тяжкості. В основній групі на тлі базової терапії застосовували ПСЛП з корвітином, а у групі порівняння – препарат «Стоматофіт». Дисфункцію ендотелію судин пародонту оцінювали за рівнем ЕТ-1 і прозапальних цитокінів ІЛ-1β, ІЛ-6, ФНП-α у ротовій рідині до та після лікування.

Результати. Проведені клінічні, функціональні та імунологічні дослідження застосування кверцетину та його водорозчинної форми корвітину у вигляді ПСЛП свідчать про ефективність лікування і стійку ремісію захворювання. Про нормалізацію обмінних, мікроциркуляційних і регенеративних процесів свідчать дані показників РПГ, зниження рівнів ЕТ-1 і прозапальних цитокінів ІЛ-1β, ІЛ-6 і ФНП-α в ротовій рідині хворих на ГП.

Висновки. На основі дослідження застосування капіляропротектора кверцетину та його водорозчинної форми корвітину у вигляді ПСЛП у комплексному лікуванні хворих на ГП можна зробити висновок, що воно сприяло нормалізації обмінних і мікроциркуляційних процесів у пародонтальних тканинах.

Ключові слова: генералізований пародонтит, дисфункція ендотелію, кверцетин, корвітин, полімерна стоматологічна лікарська плівка.

Важливим досягненням у вирішенні патогенезу генералізованого пародонтиту стало вивчення дисфункції ендотелію судин мікроциркуляторного русла пародонту, яка характеризується порушеною ендотелійзалежною релаксацією судин і підвищеною адгезивністю ендотелію [3, 5, 11]. Особлива увага в індукції судинного порушення приділяється ендотеліну-1 (ЕТ-1) – найпотужнішому ендогенному вазоконстриктору, який має велике значення в регулюванні системного та локального тонусу судин, плинності гемомікроциркуляторного русла [5, 11]. Прозапальні цитокіни ІЛ-1β, ІЛ-6, ФНП-α підсилюють експресію адгезивних молекул, стимулюють прокоагуляційну активність ендотелію, порушують метаболізм ліпідів, спричиняють збільшення вмісту ліпопротеїдів низької щільності, що спонукає до змін функції ендотелію й підвищення секреції ЕТ-1 і прокоагулянтів [8, 10, 11]. Отже, для попередження розвитку дисфункції ендотелію, сповільнення ремоделювання та гемореологічних розладів у тканинах пародонту необхідна своєчасна й комплексна корекція мікроциркуляторних порушень із застосуванням капіляропротекторів, антиоксидантів, імуномодуляторів, вітамінів [3, 4]. Це послужило підґрунтям для застосування нового вітчизняного препарату корвітину, який має широкий спектр фармакологічної дії, в основі якої лежить антиоксидантна та мембранопротекторна дія. Корвітин – водорозчинний препарат кверцетину, що покращує мікроциркуляцію та реологічні властивості крові й підвищує рівень оксиду азоту в ендотеліальних клітинах. Це пояснює його капіляропротекторну дію, зменшення агрегації тромбоцитів та еритроцитів. Препарат має гіполіпідемічну дію, гальмує синтез прозапальних цитокінів ІЛ-1β, ІЛ-6, зменшує вміст загального холестерину та ліпопротеїдів низької щільності [2, 7, 9, 12].

За результатами досліджень у біофармації можна стверджувати, що для ефективного лікування хворого велике значення мають вірно вибрана лікарська форма препарату й метод його введення [1]. Медикаментозні засоби у вигляді розчинів, мазей, паст, які застосовують при місцевому лікуванні симптоматичного гінгівіту, не завжди забезпечують лікувальний ефект унаслідок змивання препарату ротовою рідиною. Тому перспективним вирішенням цієї проблеми може бути використання лікарських плівок пролонгованої дії, які не знайшли широкого застосування у клініці [4, 6].

Метою дослідження було вивчення лікувальної ефективності розробленої нами полімерної стоматологічної лікарської плівки з корвітином (патент України на корисну модель № 59724) у комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит.

Матеріали та методи

Під спостереженням знаходилися 75 хворих на хронічний генералізований пародонтит (ГП) I та II ступеня тяжкості у віці 35–54 років. В основній групі (40 осіб) на тлі базової терапії застосовували 1 % розчин корвітину шляхом інстиляції пародонтальних кишень і полімерну стоматологічну лікарську плівку з корвітином, яку накладали на поверхню слизової оболонки ясен. З метою загального впливу на організм призначали гранульований кверцетин по 2,0 г тричі на добу впродовж одного місяця. У групі порівняння (35 осіб) проводили традиційне лікування із застосуванням водного розчину комбінованого препарату рослинного походження «Стоматофіт». Обстеження хворих на ГП проводили перед лікуванням і після нього, використовували клінічні, параклінічні та додаткові методи обстеження: рентгенологічні та імунологічні дослідження й реопародонтографію.

Дисфункцію ендотелію (ДЕ) судин пародонту оцінювали за рівнем ЕТ-1 і прозапальних цитокінів ІЛ-1β, ІЛ-6, ФНП-α у ротовій рідині (РР). Концентрацію ЕТ-1 визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою набору реактивів Endothelin-1 «Biomedica» (Австрія), а рівень ІЛ-1β, ІЛ-6, ФНП-α – наборів реактивів виробництва фірми «Diaclone» (Франція). Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакету прикладних програм Microsoft Office Excel. Показник вірогідності оцінювали за t-критерієм Стьюдента.

Результати дослідження

Безпосередня оцінка ефективності лікування свідчить, що застосування запропонованого методу призводило до швидкої ліквідації запальних явищ, зменшення кровоточивості та набряку слизової оболонки ясен. У процесі лікування алергічні реакції у хворих не спостерігались. Сприятливі клінічні результати застосування корвітину в комплексному лікуванні ГП підтверджувались динамікою показників пародонтальних індексів, пробою Шиллєра-Пісарєва, результатами функціональних та імунологічних методів дослідження.

В основній групі хворих на ГП I та II ступеня через місяць після лікування спостерігали значне покращення стоматологічного статусу. Об'єктивно відзначено зменшення рухомості зубів, ущільнення ясенного краю, зменшення розмірів пародонтальних кишень, індекс OHI-S знизився до 0,45±0,03 бала; PI – до 0,37±0,04 бала; PBI – до 0,45±0,04 бала.

У групі порівняння після традиційного лікування в пацієнтів спостерігали покращення стоматологічного статусу, індекс OHI-S зменшився до 0,69±0,03 бала, PI зменшився до 1,73±0,04 бала, PBI – до 1,25±0,16 бала.

Ефективність лікування хворих на ГП за розробленою методикою підтверджувалась функціональними та імунологічними методами дослідження. Порівнюючи дані кількісного та якісного аналізу реопародонтограм (РПГ) в обстежених хворих на ГП до й після лікування, установили вірогідність різниць більшості основних цифрових показників РПГ, що свідчило про значне покращення кровопостачання тканин пародонту в основній групі та менш виражені зміни у групі порівняння (табл. 1).

Конфігурація РПГ після комплексного лікування в більшості хворих основної групи (81,48±5,5 %) значно змінилась: дикротичний зубець змістився ближче до середини низхідної частини, поглибилась інцизура, загострилась верхівка.

До кінця курсу лікування відзначалось наростання реографічного індексу (PI) та індексу еластичності (IE) при I та II ступенях тяжкості ГП в осіб основної групи (табл. 1), що свідчило про значне покращення кровонаповнення тканин пародонту. У хворих з I ступенем захворювання спостерігалась тенденція до нормалізації величини PI – з 0,050±0,002 до 0,061±0,003 Ом. У групі порівняння аналогічна динаміка PI була менш суттєвою. Зафіксовано також виражене зниження ПТС, що свідчило про зменшення тонічної напруги судинної стінки. Нормалізація тонусу судин пародонту після комплексної терапії констатована в 65,9±6,57 % хворих основної групи. У групі порівняння зміни були менш вираженими – у 38,96±5 % хворих ($p < 0,05$). Як видно з даних табл. 1, після лікування зменшувались показники ІПО, ДС, ДІ, час висхідної частини, час поширення пульсової хвилі, що свідчило про покращення гемомікроциркуляції пародонтальних тканин. Дані табл. 1 свідчать про те, що у хворих основної групи показники РПГ були значно кращими, ніж у хворих групи порівняння, що свідчило про покращення кровопостачання навколозубних тканин при місцевому та загальному застосуванні капіляропротектора кверцетину.

Про покращення функції ендотелію судин пародонту при застосуванні патогенетичного лікування свідчить зменшення концентрації ЕТ-1 у РР, що сприяє усуненню ДЕ судин пародонту, покращує обмінні та мікроциркуляційні процеси в навколозубних тканинах, на що вказують дані функціональних методів обстеження хворих на ГП.

У результаті комплексного лікування хворих на ГП рівень ЕТ-1 знижувався порівняно з даними до лікування на 15 % ($p < 0,05$) після загальноприйнятого лікування і становив 0,51–0,01 та на 27,5 % 0,45±0,02 фмоль/мл ($p < 0,001$) при комплексному застосуванні кверцетину та його водорозчинної форми корвітину у хворих з I ст. ГП й відповідно на 10 % ($p < 0,05$) після загальноприйнятого лікування та на 17,6 % ($p < 0,05$) після патоге-

Таблиця 1

Динаміка кількісних показників РПП перед та після лікування хворих на генералізований пародонтит (M ± m)

Групи обстеження		Показник РПГ	PI, ом	ПТС, %	ІПО, %	IE, %	ДС, %	ДІ, %	J, сек	Qx, сек
Генералізований пародонтит I ступеня, n = 40	Група порівняння, n = 18	до лікув.	0,052±0,002	23,8±1,02	100 ±5,25	69,9±1,45	74,3±2,10	68,3±2,71	0,15±0,045	0,14±0,05
		після лік.	0,06±0,001 p < 0,001	20,1±0,51 p < 0,05	87,2±3,64 p < 0,05	72,3±1,03 p < 0,05	67,3±2,50 p < 0,05	58,5±3,50 p < 0,05	0,14±0,002 p < 0,05	0,13±0,01 p < 0,05
	Основна група, n = 22	до лікув.	0,05±0,002	24,5±1,32	101±2,4	70,1±2,05	75,9±1,50	69,0±3,33	0,16±0,001	0,15±0,007
		після лік.	0,061±0,003 p < 0,001	17,1±0,88 p < 0,001	86,3±1,25 p < 0,001	79,7±3,25 p < 0,001	65,2±1,91 p < 0,001	59,6±3,08 p < 0,001	0,14±0,005 p < 0,001	0,12±0,002 p < 0,001
Генералізований пародонтит II ступеня, n = 35	Група порівняння, n = 17	до лікув.	0,041±0,002	25,5±1,21	117±3,94	66,2±1,11	84,5±2,47	75,0±2,03	0,18±0,01	0,17±0,01
		після лік.	0,047±0,001 p < 0,05	17,8±1,91 p < 0,05	105±3,24 p < 0,05	70,3±1,45 p < 0,05	75,3±2,25 p < 0,05	64,3±2,5 p < 0,05	0,17±0,02 p < 0,05	0,16±0,02 p < 0,05
	Основна група, n = 18	до лікув.	0,039±0,003	26,8±2,04	118±3,5	68,4±2,05	85,4±3,0	76,3±3,07	0,19±0,02	0,18±0,01
		після лік.	0,045±0,001 p < 0,001	17,6±1,65 p < 0,001	100±2,84 p < 0,001	75,1±4,20 p < 0,05	73,5±4,21 p < 0,001	65,5±2,82 p < 0,05	0,11±0,01 p < 0,001	0,14±0,005 p < 0,05

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей у порівнянні з показниками до лікування.

Таблиця 2

Імунологічні показники ротової рідини перед і після лікування хворих на генералізований пародонтит у групах спостереження (M±m)

Групи спостереження		Показники	Ендотелін-1, ф моль/мл	IL-1β, пг/мл	IL-6, пг/мл	TNF-α, пг/мл
Генералізований пародонтит I ступеня, n = 40	Група порівняння, n = 18	до лікування	0,60±0,03	198±10,8	22,7±1,1	11,9±0,8
		після лікування	0,51±0,01 p < 0,05	165±11,2 p < 0,05	18,5±0,97 p < 0,05	9,1±0,9 p < 0,05
	Основна група, n = 22	до лікування	0,62±0,05	202±13,4	23,5±1,15	12,0±0,76
		після лікування	0,45±0,02 p < 0,01	154±11,1 p < 0,05	15,8±0,75 p < 0,001	8,5±0,9 p < 0,05
Генералізований пародонтит II ступеня, n = 35	Група порівняння, n = 17	до лікування	0,89±0,03	418±26,8	29,5±1,42	13,4±1,1
		після лікування	0,78±0,05 p < 0,05	250±20,4 p < 0,01	24,6±1,34 p < 0,05	11,1±0,4 p < 0,05
	Основна група, n = 18	до лікування	0,91±0,07	421±25,6	30,7±1,52	13,8±0,75
		після лікування	0,70±0,04 p < 0,05	190±11,4 p < 0,001	22,1±1,6 p < 0,001	10,5±1,2 p < 0,05

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей у порівнянні з показниками до лікування.

нетичного лікування в основній групі хворих із II ст. ГП. Динаміка рівня ЕТ-1 РР у процесі лікування хворих на ГП представлена в табл. 2.

З метою визначення ефективності запропонованого патогенетичного лікування хворих на ГП проведено аналіз вмісту ІЛ-1β, ІЛ-6 та ФНП-α у РР хворих на ГП безпосередньо після комплексного лікування. Вивчення концентрації маркерів ДЕ РР до лікування хворих основної групи та групи порівняння не виявило статистично вірогідних відмінностей їх значень майже в усіх групах досліджень (p > 0,05).

У розвитку деструктивно-запального процесу у тканинах пародонту центральну роль відіграє ФНП-α, фізіологічним індуктором якого служить антигенне стимулювання, яке визначає другу антигенспецифічну лінію імунного захисту системи цитокінової сітки. Отже, значне вірогідне зниження кількості досліджуваного цитокіну у хворих на ГП основної групи (із 12,0±0,76 до 8,5±0,9 пг/мл при I ст. захворювання та із 13,8±0,75 до 10,5±1,2 пг/мл (p < 0,05) при II ст. ГП (див. табл. 2) указує на позитивний результат розробленого методу патогенетичного лікування. Відображенням підсилення «імунологічного» нагляду за процесами проліферації клітин та апоптозу була стійка тенденція до зниження концентрації ФНП-α в РР після лікування хворих на ГП та наближення їх показників до таких у здорових осіб.

Проведене лікування сприяло суттєвому зниженню кількості прозапального монокіну ІЛ-1β, який визначає першу запальну лінію імунного захисту на рівні системи цитокінів. Так, після лікування хворих на ГП I ст. тяжкості основної групи концентрація ІЛ-1β в РР знижувалась в 1,5 разу і становила 154±11,1 проти 202±13,4 пг/мл (p < 0,01) до лікування й відповідно у хворих на ГП II ст. тяжкості після лікування концентрація ІЛ-1β становила 190±11,4 проти 421±25,6 пг/мл до лікування (p < 0,001). При цьому результати досліджень після патогенетичного лікування у хворих на ГП наближувались до показників здорових осіб і вказували на позитивну динаміку перебігу захворювання.

Натомість у хворих, які отримували традиційну терапію, рівень ІЛ-1β також мав тенденцію до зниження після лікування: у хворих з I ст. ГП до 165±11,2 пг/мл (p < 0,05) і у хворих із II ст. ГП відповідно до 250±20,4 пг/мл (p < 0,01) (див. табл. 2).

Аналогічна закономірність була зареєстрована і при дослідженні концентрації ІЛ-6 у РР хворих на ГП. Адже ІЛ-1β інгібує продукування ІЛ-1β та ФНП-α, які є активними індукторами синтезу ІЛ-6.

Комплекс цитокінів визначає перебіг дистрофічно-запального процесу у тканинах пародонту, а дисбаланс у системі цитокінів порушує існуючі в локальній системі взаємозв'язки [8]. При дослідженні концентрації ІЛ-6 у РР після комплексного лікування із застосуванням кверцетину та його водорозчинної форми корвітину рівень її знизився в 1,5 разу – до 15,8±0,75 пг/мл (p < 0,001) у хворих з I ст. тяжкості ГП і в 1,4 разу у хворих із II ст. і становив відповідно 22,1±1,6 пг/мл (p < 0,001) (див. табл. 2). У групі хворих, які отримували традиційну терапію, концентрація ІЛ-6 теж мала тенденцію до зниження (в 1,2 разу). У хворих з I ст. ГП вона становила 18,5±0,97 пг/мл (p < 0,05), при II ст. тяжкості – відповідно 24,6±1,34 пг/мл (p < 0,05) (див. табл. 2).

Висновки

Як свідчать результати наших досліджень, застосування капіляропротектора та імуномодулятора кверцетину та його водорозчинної форми корвітину у вигляді стоматологічної полімерної лікарської плівки в комплексному лікуванні хворих на ГП сприяло зменшенню кількості симптомів запалення, покращенню кровопостачання пародонтальних тканин, яке виражалось у нормалізації якісних і кількісних показників РПГ.

Про нормалізацію обмінних, мікроциркуляційних і регенеративних процесів свідчило також зниження рівнів ЕТ-1 і прозапальних цитокінів ІЛ-1β, ІЛ-6 і ФНП-α в ротовій рідині хворих на ГП.

Аналіз результатів дослідження дозволяє рекомендувати запропонований метод лікування у клінічній пародонтології.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барер Г.М. Системы локальной доставки лекарств в лечении пародонтита: обзор литературы / Г.М. Барер, О.В. Соловьева, О.О. Янушевич // Пародонтология. – 2002. – № 3 (24). – С. 23–28.
2. Вальчук І.В. Вплив кверцетину (корвітину) на функціональну активність нейтрофілів та ендотеліоцитів за умов хронічної гіперімунокомплексемії: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.03.08. «Імунологія та алергологія» / І.В. Вальчук, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця. – К., 2007. – 19 с.
3. Дмитриева Л.А. Пародонтит: Учебн. пособие / Под ред. проф. Дмитриевой Л.А. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 500 с.
4. Канделаки К.Т. Клинический эффект использования биополимерных пленок в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита / К.Т. Канделаки // Georgian Med. News. – 2005. – № 7–8. – С. 60–64.
5. Коркушко О.В. Эндотелиальная дисфункция. Клинические аспекты, проблемы / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская // Кровообіг та гемостаз. – 2003. – № 2. – С. 4–15.
6. Мазур И.П. Применение адгезивных стоматологических пленок «Дипленд-Дента» в комплексном лечении больных генерализованным пародонтитом / И.П. Мазур // Соврем. стоматол. – 2006. – № 1. – С. 52–54.
7. Максютіна Н.П. Використання нових лікарських форм кверцетину при ішемічних та радіаційних ушкодженнях: метод, реком. / Н.П. Максютіна, О.О. Мойбенко, О.М. Пархоменко та ін. – К., 2000. – 13 с.
8. Мащенко И.С. Клинико-иммунологическое обоснование этапной иммунокоррригирующей терапии в комплексном лечении обострившегося генерализованного пародонтита / И.С. Мащенко, А.Ю. Хмара // Вісник стоматології. – 2008. – № 3. – С. 23–28.
9. Рябоконь Є.М. Застосування кверцетину в медицині та стоматології / Є.М. Рябоконь, М.Б. Худякова, Ю.А. Черепинська // Стоматолог. – 2010. – № 4. – С. 48–52.
10. Цепов Л.М. Заболевания пародонта: взгляд на проблему / Л.М. Цепов. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 192 с.
11. Cai H. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress / H. Cai, D. Harrison // Circ. Res. – 2000. – V. 87. – P. 840–844.
12. Nakamura Y. Effects of quercetin and rutin on serum and hepatic lipid concentrations, fecal steroid excretion and serum antioxidant properties / Y. Nakamura, S. Tshimitsu, Y. Tonogai // J. Health Sci. – 2000. – V. 46, № 4. – P. 229–240.

Коррекция дисфункции эндотелия сосудов микроциркуляторного русла пародонта в комплексном лечении больных генерализованным пародонтитом

С.С. Резник, Ю.Б. Резник

Цель: изучить клиническую эффективность применения полимерной стоматологической лечебной пленки (ПСЛП) с корвитином в комплексном лечении генерализованного пародонтита (ГП).

Пациенты и методы. Проведено комплексное лечение 75-ти больных ГП I и II степени. В основной группе на фоне базовой терапии применяли ПСЛП с корвитином, а в группе сравнения препарат «Стоматофит». Дисфункцию эндотелия сосудов пародонта изучали по концентрации ЭТ-1 и провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО-α в ротовой жидкости больных до и после лечения.

Результаты клинических, функциональных и иммунологических исследований применения кверцетина и его водорастворимой формы – корвитина в виде ПСЛП свидетельствуют об эффективности лечения и стойкой ремиссии заболевания. О нормализации обменных, микроциркуляторных и регенеративных процессов свидетельствуют данные показателей РПГ, снижение концентрации ЭТ-1 и провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α в ротовой жидкости больных ГП.

Выводы. На основании исследований применения капилляропротектора и иммуномодулятора кверцетина и его водорастворимой формы корвитина в виде ПСЛП в комплексном лечении ГП можно сделать вывод, что предлагаемый метод способствовал нормализации обменных и микроциркуляторных процессов в пародонтальных тканях.

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, дисфункция эндотелия, кверцетин, корвитин, полимерная стоматологическая лечебная пленка.

The correction of endothelial dysfunction of the periodontium microvasculature in complex treatment of generalized periodontitis

Y. Ryznyk, S. Ryznyk

The aim of investigation was to study the efficiency of polymeric dental film (PDF) application with corvitin in complex treatment of patients with generalized periodontitis (GP).

Methods of investigation. 75 patients with GP, I and II stages were under supervision. In the main group, against a background of basic therapy, the PDF with corvitin was used, while in the comparative group – «Stomatophyte» was employed. The dysfunction of the endothelium of periodontal vessels was estimated taking into account the ET-1 level and proglotic cytokines IL-1β, IL-6, TNF-α in the oral liquid before and after the treatment.

The obtained results of the clinical, functional and immunological studies of quercitin and its water-soluble form – corvitin in PDF form, affirm the treatment efficiency and stable remission of the disease.

The PDF data indices, the reduction of ET-1 levels and proglotic cytokines IL-1β, IL-6, TNF-α in the oral liquid in GP patients, point out to the normalization of the metabolic, microcirculatory and regenerative processes.

Conclusions. The results of the above-mentioned investigations as to the application of capillaroprotector, immunomodulator of quercitin and its water-soluble form of corvitin in the shape of polymeric dental film during the complex treatment of generalized periodontitis patients, contribute to normalization of metabolic and microcirculatory processes in periodontal tissues.

Key words: generalized periodontitis, dysfunction of endothelium, quercetin, corvitin, polymeric dental film.

Різник Світлана Степанівна *– канд. мед. наук,*
доцент кафедри терапевтичної стоматології Львівського медичного інституту.
Адреса: *79017, м. Львів, вул. Панчишина, 16/3.*
Моб. тел.: *(097) 8201077.*
Різник Юрій Богданович *– асистент кафедри*
терапевтичної стоматології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.
Адреса: *79017, м. Львів, вул. Панчишина, 16/3.*
Моб. тел.: *(097) 7017187.*