

О.О. Гудар'ян,
І.С. Мащенко,
Т.О. Кучеренко

ЛІКУВАННЯ АГРЕСИВНОГО (ШВИДКО ПРОГРЕСУЮЧОГО) ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ З ВИКОРИСТАННЯМ СИСТЕМНОЇ ЕНЗИМОТЕРАПІЇ В КОМБІНАЦІЇ З ОСТЕОІНДУКТИВНИМИ ЗАСОБАМИ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра хірургічної стоматології, імплантології та пародонтології
(зав. – д.мед.н. доц. Н.Г. Ідашкіна)
вул. В. Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of surgical dentistry, implantology and periodontology
V. Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
Email: taraskomer@gmail.com

Цитування: *Медичні перспективи*. 2020. Т. 25, № 3. С. 144-152

Cited: *Medicni perspektivi*. 2020;25(3):144-152

Ключові слова: генералізований пародонтит, агресивний пародонтит, системна ензимотерапія, Вобензим, рекомбінантний морфогенетичний білок, rhBMP-2, лікування пародонтиту

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, агрессивный пародонтит, системная энзимотерапия, Вобэнзим, рекомбинантный морфогенетический белок, rhBMP-2, лечение пародонтита

Key words: generalized periodontitis, aggressive periodontitis, systemic enzyme therapy, Wobenzym, recombinant morphogenetic protein, rhBMP-2, treatment of periodontitis

Реферат. Лечение агрессивного (быстро прогрессирующего) генерализованного пародонтита с использованием системной энзимотерапии в комбинации с остеиндуктивными средствами. Гударьян А.А., Мащенко И.С., Кучеренко Т.А. Современная стратегия лечения различных форм генерализованного пародонтита включает в себя использование широкого арсенала лекарственных препаратов, что в свою очередь приводит к чрезмерной медикаментозной нагрузке на организм, что актуализирует поиск и применение препаратов, обладающих системным действием. Целью исследования является разработка и изучение эффективности использования системной энзимотерапии в лечении агрессивного (быстро прогрессирующего) генерализованного пародонтита. В основу работы положены результаты комплексных клинических и лабораторных исследований 61 пациента с агрессивной формой генерализованного пародонтита, без сопутствующих патологий (30 – основной группы и 31 – группы сравнения). Контрольную группу составили 20 здоровых доноров-добровольцев. Были использованы стандартные клинические, параклинические, лабораторные методы диагностики, дополненные денальной объемной томографией. У больных обеих групп наблюдения применялась стандартная протокольная терапия, дополненная в группе сравнения патогенетической терапией, а в основной группе полиферментным препаратом (Вобэнзим) и инъекциями rhBMP-2. Сравнительный анализ клинических, параклинических и лабораторных исследований показал, что использование системной энзимотерапии, дополненной рекомбинантным морфогенетическим белком (rhBMP-2), у больных с агрессивным (быстро прогрессирующим) генерализованным пародонтитом сопоставима с таковой при применении стандартной полимедикаментозной терапии, дополненной патогенетической терапией, и приводит к более быстрому купированию (в среднем $13,7 \pm 0,7$ дня) активного воспалительно-деструктивного процесса, нормализации показателей местного гуморального иммунитета, цитокинового профиля, свободно-радикального окисления и антиоксидантной системы защиты и достижению клинко-рентгенологической ремиссии более чем у 90% больных.

Abstract. Treatment of aggressive (rapidly progressing) generalized periodontitis using systemic enzyme therapy in combination with osteoinductive medicines. Gudaryan O.O., Mashchenko I.S., Kucherenko T.O. The modern treatment strategy for various forms of generalized periodontitis includes the use of a wide arsenal of drugs, which in turn leads to an excessive drug load on the body, this actualizes the search and use of drugs that have a systemic effect. The aim of the study is to develop and study the effectiveness of the use of systemic enzyme therapy in the treatment of aggressive (rapidly progressing) generalized periodontitis. The work is based on the results of comprehensive clinical and laboratory studies of 61 patients with an aggressive form of generalized periodontitis, without concomitant

pathologies (30 main groups and 31 comparison groups). A control group consisted of 20 healthy donor volunteers. We used standard clinical, paraclinical, laboratory diagnostic methods, supplemented by dental volumetric tomography. In patients of both observation groups, standard protocol therapy was used, in the comparison group supplemented pathogenic therapy, and in the main group – multienzyme drug (Wobenzym) and rhBMP-2 injections. A comparative analysis of clinical, paraclinical, and laboratory studies has shown that the use of systemic enzyme therapy supplemented with recombinant morphogenetic protein (rhBMP-2) in patients with aggressive (rapidly progressing) generalized periodontitis is comparable to that of standard polymedicine therapy supplemented with pathogenic therapy, and leads to a faster control (average 13.7 ± 0.7 days) of an active inflammatory and destructive process, normalization of indices of local humoral immunity, cytokine profile, free radical oxidation and antioxidant defense system, achievement of clinical and radiological remission in more than 90% of patients.

Генералізований пародонтит – одне з найпоширеніших стоматологічних захворювань, що призводить до значної втрати зубів (до 80%) в осіб молодого і середнього віку та негативно впливає на загальний стан здоров'я людини. За даними ВООЗ, найбільш високий рівень названої патології реєструється у віковій групі від 35 до 44 років і в осіб від 45 до 60 років, де вона виявляється не менше ніж у 50% випадків [4].

Відповідно до теперішніх уявлень сучасна стратегія лікування генералізованого пародонтиту повинна передбачати корекцію основних патогенетичних чинників, які потенціюють прогресуючий розвиток деструктивних проявів в ясенних і кісткових структурах пародонта, серед яких провідну значущість мають різноманітні збудники хвороб, порушення місцевого гуморального імунітету, дисбаланс цитокінового статусу, радикального окиснення ліпідів та антиоксидантної системи захисту [3, 6, 7].

Такий підхід вимагає одночасного використання широкого арсеналу лікарських препаратів (антибактеріальних, протизапальних, імунокорегуючих та антиоксидантних засобів), вибір яких для включення в загальноприйнятий протокол лікування досить важкий. З урахуванням неоднозначних полісистемних порушень, вони можуть бути відмінними при різних варіантах генералізованого пародонтиту та не завжди виявляються при конкретній патології [5, 8, 11].

Особливо це стосується загостреної та агресивної (швидко прогресуючої) форм генералізованого пародонтиту. Саме відсутність розуміння основних механізмів їх розвитку є дотепер предметом суперечок, і це не дозволяє проводити цілеспрямовану патогенетичну терапію в повному обсязі та з певним успіхом. До того ж є недостатнє уявлення про характер кісткового метаболізму в цих хворих, механізмах остеорезорбції та кісткоутворення, способах їх корекції.

Ураховуючи надмірне медикаментозне навантаження на організм у цілому, при здійсненні необхідної патогенетичної політерапії агресивного варіанта генералізованого пародонтиту актуальним аспектом є пошук препаратів, що

чинять системну дію, та включення їх до протоколу лікування цієї складної патології. Тим більше це важливо, що порушене питання в останні роки успішно розробляється іноземною школою вчених [9, 10, 11]. Головним підсумком проведених досліджень є припущення авторів, по-можливості, відмовлятися від одночасного призначення широкого арсеналу медикаментозних препаратів при лікуванні цілого ряду захворювань та перехід на монотерапію, яка може бути рівною мірою ефективною та більш безпечною.

Згідно з літературними даними, до таких універсальних препаратів належить Вобензим[®], до складу якого входять ензими тваринного й рослинного походження, що чинять проти-запальну, дегідратаційну, антиоксидантну, імуномодельючу дію. Позитивні ефекти системної ензимотерапії пов'язані також з їх здатністю усувати гіпоксію тканин, поліпшувати мікроциркуляторні й метаболічні процеси, що в кінцевому рахунку має істотний і позитивний вплив на якість регенерації тканин у ділянці запально-деструктивних пошкоджень [2, 9]. Не менш важливо й те, що системна ензимотерапія посилює дію антимікробних препаратів.

Все вищезазначене обґрунтовує необхідність вивчення доцільності використання в якості патогенетичного лікування швидко прогресуючого генералізованого пародонтиту монотерапію Вобензимом спільно з протокольною антибактеріальною терапією.

Мета дослідження – розробка і вивчення ефективності використання системної ензимотерапії в лікуванні агресивного генералізованого пародонтиту.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

В основу роботи покладено матеріали комплексного клініко-лабораторного обстеження і катamnестичного спостереження протягом 12 і більше місяців за 61 хворим на агресивний (швидко прогресуючий) генералізований пародонтит, I-II ступеня тяжкості, у віці від 35 до 50 років (середній вік $47,6 \pm 2,4$ року). Серед них спостерігалися 41 (67,2%) жінки і 20 (32,8%) чоловіки.

Контрольну групу склали 20 здорових донорів-добровольців, що мають інтактні зуби й пародонт, приблизно аналогічні в процентному вираженні статі й віку.

Усі пацієнти та особи контрольної групи включалися в дослідження тільки після інформованої згоди на проведення запланованих клінічних, лабораторних та лікувальних заходів. На момент обстеження у всіх пацієнтів на підставі анамнестичних даних та висновків інших фахівців не виявлено супутньої патології, що вимагає медикаментозного лікування.

Постановку діагнозу здійснювали на підставі клініко-рентгенологічних критеріїв, викладених у вітчизняних класифікаціях запальних захворювань пародонта (Н.Ф. Данилевського, А.В. Борисенко, 1994; І.С. Мащенко, 2003).

При надходженні в клініку проводили загальний аналіз крові і сечі, біохімічний аналіз крові на цукор, аналізи на ВІЛ-інфекцію та гепатит. У подальшому всім хворим динамічного спостереження здійснювалося загальноприйняте клінічне і параклінічне обстеження, що включало в себе: збір скарг, анамнезу, визначення алергологічного статусу, візуальну та інструментальну оцінку стану тканин ясен, виявлення ступеня вираженості кровоточивості, набрякlostі, гіперемії ясен, наявності грануляцій, гнійного ексудату й абсцесів, наявності почуття дискомфорту при жуванні та ін.

Індекс гігієни порожнини рота досліджували за методикою Green V.C. Vermilion, інтенсивність і поширеність запального процесу в тканинах пародонта визначали за ступенем кровоточивості із зубо-ясенної борозенки (Muhlemann H. Cowell, 1975) і за допомогою папілярно-маргінально-альвеолярного індексу (РМА), модифікованого С. Parma в 1960 р. Для об'єктивізації тяжкості і поширеності запально-деструктивних змін у тканинах пародонта використовували пародонтальний індекс (PI) за Russel (1956).

Глибину пародонтальних кишень вимірювали традиційним способом за допомогою зонда Goldman-Fox та системою Florida Probe.

Для уточнення діагнозу й динаміки деструктивного процесу в кісткових структурах пародонта проводили ортопантомографію й об'ємну комп'ютерну томографію на променевому томографі Planmeca Pro Max (Фінляндія).

Лабораторний комплекс досліджень включав визначення вмісту секреторного імуноглобуліну А (SIgA), імуноглобулінів А, G і М (IgA, IgG і IgM), рівнів основних регуляторних інтерлекінів (Іл-1 β , ФНП- α , ІЛ-4), стану радикального окиснення ліпідів та антиоксидантної системи захисту.

Вміст імуноглобулінів основних класів у ротовій рідині визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням моноспецифічних стандартних антисироваток проти імуноглобулінів основних класів тест-систем фірм «Протеиновый контур», «Полигност» (м. Санкт-Петербург).

Кількісна оцінка рівнів цитокінів Іл-1 β , ФНП- α і ІЛ-4 в ясенній рідині проводилася методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням реагентів фірм «Протеиновый контур», «Полигност» (м. Санкт-Петербург) на автоматичному вошері Stat Wash 2600 (Stat Fax, Usa) орбітального типу з частотою обертів 400-700 RPM. Результати аналізу враховувалися спектрофотометрично за допомогою мікропланшетного фотометра Stat Fax 2100 (Stat Fax, Usa) при довжині хвилі 450 нм.

Вивчення показників перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) здійснювали, визначаючи рівні концентрації гідроперекисів ліпідів (ГПЛ) і малонового діальдегіду (МДА) в плазмі крові (Гаврилов В.Б. і співавт., 1987).

Для оцінки антиоксидантного статусу визначали активність окремих елементів антиоксидантної системи: рівень супероксиддисмутази (СОД) і каталази в еритроцитах ясенної крові за методом С. Чевар і співавт. (1991).

У процесі дослідження хворі на швидко прогресуючий генералізований пародонтит були рандомізовано розподілені на дві групи: основну (І група) – 30 осіб, порівняльну (ІІ група) – 31 особа, які були порівняні за віком, статтю, клінічними й параклінічними ознаками та вихідним рентгенологічним та лабораторними даними, що в майбутньому надало можливість проводити оцінку ефективності використовуваної терапії з позицій доказової медицини.

На початковому етапі лікування хворим обох груп здійснювали єдині лікувальні заходи згідно з прийнятими на цей час стандартами: навчання контролюваній індивідуальній гігієні порожнини рота, професійні гігієнічні втручання, проводилася однотипна комбінована антибактеріальна терапія: місцево використовували препарати, що містять хлоргексидин, перорально - Амоксиклав по 875 мг щодня, курсом 6-7 днів.

У подальшому хворі групи порівняння, з урахуванням виявлених і уточнених патогенетичних механізмів захворювання, отримували додатково комплексну імунокорегуючу терапію (Поліоксидоній та Лікопід), антиоксидант Мексидол та остеоіндуктивний препарат Остеогенон у загальноприйнятих дозах і за рекомендованими інструкцією схемами лікування.

Хворим основної групи, поряд з традиційними професійними гігієнічними заходами і протокольною антибактеріальною терапією, до протоколу лікування, замість використовуваних у групі порівняння засобів патогенетичної терапії, включали поліферментний препарат Вобензим® (виробник Mucos Pharma GmbH, Німеччина), що представляє собою комбінацію високоактивних ензимів. Препарат призначали по 4 таблетки за 30-40 хвилин до їди, три рази на день, протягом 25-30 днів. Для посилення кісткоутворення в основній групі використовували морфогенетичний білок (rhBMP-2) з ін'єкційним концентратом аутокрові і-PRF (1 до 3) у дворазових ін'єкціях у підокістя з інтервалом 6-7 днів.

Оцінка результатів лікування проводилася безпосередньо після закінчення всіх лікувальних заходів, через 3 місяці, півроку і більше від початку терапії.

Статистичний аналіз результатів дослідження проводили з використанням комп'ютерних програм Microsoft Excel 2010 (ліцензійний номер 02260-018-0000106-48794) і Statistica 6.1 (серійний номер AGAR909E415822FA). Статистична обробка даних здійснена методами варіаційної статистики з обчисленням середніх арифметичних величин (M), стандартного відхилення (t), стандартної помилки середнього (m). У разі підтвердження нормального закону розподілу при порівнянні кількісних показників між групами нами використовувалися параметричні методи – t-критерій Стюдента для незалежних змінних, а для виявлення відмінностей, що відбуваються в динаміці в ході лікування, t-критерій Стюдента для залежних змінних.

За умови непідтвердження нормального закону розподілу при порівнянні кількісних показників застосовували непараметричні методи: проводили попарне порівняння груп за допомогою U-критерію Манна-Уїтні, для виявлення відмінностей у динаміці в ході лікування застосовували T-критерій Вілкоксона. Критичний рівень статистичної значущості нульової гіпотези брали при показнику $p < 0,05$ [1].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведений аналіз клінічних результатів показав, що у хворих обох груп під впливом лікувальних комплексів ліквідація запальних процесів у пародонті досягалася приблизно в однакові терміни, що проявлялося зникненням скарг на біль та кровоточивість ясен, відсутністю гіперемії слизової ясенних тканин, ексудації з пародонтальних кишень, відновленням рельєфу і щільності ясенного краю.

Під їх впливом повне усунення запальних явищ у тканинах пародонта відзначено в 93,5% хворих групи порівняння на 14-16 день лікування (в середньому $15,2 \pm 0,6$ дня) і в 96,6% хворих основної групи до 12-14 дня (в середньому $13,7 \pm 0,7$). Об'єктивне дослідження, проведене на цей момент, виявило: слизова оболонка маргінальної частини ясен блідо-рожевого кольору, щільно охоплює шийку зуба, відсутність кровоточивості й достовірне зниження ясенних і пародонтальних індексів (табл. 1).

Гігієнічний індекс покращився однаковою мірою у хворих обох груп і залишався на тому ж рівні протягом до 12 місяців, демонструючи хороший гігієнічний стан.

Отримані дані про стан кровоточивості ясен вказували на відсутність або зниження запальних явищ у всіх пацієнтів, що свідчило про високу клінічну ефективність використовуваних медикаментозних засобів у лікуванні швидко прогресуючого генералізованого пародонтиту. Тут доречно зауважити, що через 6 і 12 місяців після лікування рівні індексу кровоточивості у хворих основної групи і групи порівняння практично не змінювалися ($p < 0,05$).

Після закінчення лікування було відзначено достовірне зменшення показника величини папілярно-маргінально-альвеолярного індексу, який знизився на 68,6% у хворих групи порівняння і на 70,4% у хворих основної групи. Після закінчення лікування через 6 і 12 місяців показник, що аналізується, істотно не змінювався, – це свідчить про відсутність загострень або рецидивів запального процесу в пародонті в цей період.

Безпосередньо після лікування у хворих обох груп було зареєстровано зниження величини пародонтального індексу майже в 2 рази: відповідно у хворих групи порівняння в 2,3 рази, у хворих основної групи в 2,26 рази. Максимальне зменшення пародонтального індексу відзначено після закінчення 12 місяців катamnестичних спостережень, що вказувало не лише на повноцінну ліквідацію в досліджуваних запально-деструктивних явищ у пародонті, але й на тривалу ремісію досягнутих результатів лікування.

Поряд з цим, після проведених лікувальних заходів відзначено зменшення глибини пародонтальних кишень: в основній групі до $3,6 \pm 0,09$ мм проти $5,72 \pm 0,7$ мм до лікування, а в групі порівняння до $3,1 \pm 0,6$ мм проти $5,69 \pm 0,6$ мм за рахунок усунення запального процесу в ясенній тканині ($p < 0,05$). Через 6 і 12 місяців у хворих обох груп глибина пародонтальних кишень мала виражену тенденцію до подальшого зниження (табл. 1).

На особливу увагу заслуговує факт зниження ступеня рухливості зубів у віддаленому періоді спостережень. При інструментальному обстеженні I ступінь рухливості виявлявся в 75,9% випадків, II ступінь – у 20,5% випадків і III ступінь – у 3,4% випадків. Достовірних відмінностей за цією ознакою між основною і групою

порівняння не було виявлено ($p < 0,05$). Така закономірність, безсумнівно, пов'язана з подіями у віддалені терміни спостережень, регенераторними процесами в кісткових структурах пародонта та відсутністю рецидивів запалення в пародонтальних тканинах.

Таблиця 1

Динаміка пародонтальних індексів і проб у хворих на швидко прогресуючий генералізований пародонтит основної групи та групи порівняння (M±m)

Клінічні та параклінічні показники стану тканин пародонта	Групи досліджуваних							
	Група порівняння (n=31)				Основна група (n=30)			
	до лікування	через 1 місяць після лікування	через 6 місяців після лікування	через 12 місяців після лікування	до лікування	через 1 місяць після лікування	через 6 місяців після лікування	через 12 місяців після лікування
Індекс гігієни ОНІ-S (у балах)	3,43±0,1	0,72±0,12*	0,81±0,1*	0,8±0,1*	3,44±0,09	0,68±0,1*	0,74±0,11*	0,78±0,12*
Індекс кровоточивості SBI (у балах)	2,64±0,04	0,56±0,02*	0,46±0,02*	0,48±0,03*	2,54±0,04*	0,41±0,02*	0,40±0,02*	0,66±0,03*
Індекс РМА (%)	74,6±2,8	4,2±0,08*	4,6±0,08*	8,8±0,2*	75,9±2,5	7,3±0,1*	9,9±0,14*	10,6±0,1*
Пародонтальний індекс РА (у балах)	5,2±0,5	2,3±0,3*	1,8±0,2*	1,2±0,3*	4,9±0,3	2,1±0,3*	2,0±0,3*	1,6±0,3*
Глибина пародонтальних кишень (мм)	5,69±0,6	3,1±0,2*	1,8±0,2*	1,7±0,2*	5,72±0,6	3,6±0,09*	2,7±0,3*	2,9±0,3*

Примітка. * $p < 0,05$ – достовірна різниця з показниками до лікування.

Таким чином, сумарна клінічна й індексна оцінка ефективності лікувальних комплексів основної і групи порівняння не виявила значущої і достовірної переваги будь-якого з них. Використання протокольної терапії, доповненої препаратом Остеогенон, і застосування Вобензиму в комбінації з rhBMP-2 у хворих на швидко прогресуючий пародонтит виявилось виправданим щодо найближчих і віддалених клінічних результатів лікування, що, особливо важливо, підтверджувалося рентгенологічними даними.

При контрольних рентгенологічних дослідженнях, проведених у період 11-12 місяців після лікування, відзначалося зникнення деструктивних змін у кістковій тканині альвеол, з появою рівних і чітких контурів міжзубних альвеолярних перетинок. Слід зазначити, що найбільш виражена динаміка відновлення кісткових структур пародонта у хворих обох груп відзначалася в осередках дифузного активно плинного остеопорозу: спостерігалось підви-

щення, аж до відновлення щільності кісткової тканини, чітке виявлення контурів країв альвеолярного відростка в ділянках остеопаротичного процесу і незначне збільшення висоти міжзубних альвеолярних перетинок.

Визначалося зникнення ділянок активного остеопорозу, відновлення чіткості країв альвеолярних паростків, за рахунок ущільнення структур кісткової тканини, формування замикаючих перетинок, часткове відновлення висоти альвеолярного паростка.

У подальшому оцінка ефективності пропонованих методів лікування швидко прогресуючого генералізованого пародонтиту проводилася на підставі аналізу змін лабораторних показників. Після проведеного лікування в обох групах хворих, разом з поліпшенням клінічних показників, відзначалася синхронна нормалізація рівнів вмісту імуноглобулінів основних класів (SIgA, IgG і IgM) у ротовій рідині.

Особливий інтерес серед показників місцевого гуморального імунітету викликала динаміка змін SIgA, оскільки його рівень до лікування у хворих обох груп був схильний до найзначнішого зниження (більше ніж у 3,5 рази), що свідчило про наявність вираженого імунodefіцитного стану і про зниження бар'єрної та мікробіоцидної функції слизової оболонки порожнини рота. Порівняльний аналіз динаміки зміни значень SIgA до лікування і безпосередньо після лікування засвідчив, що по завершенню лікувальних заходів відзначалося достовірне наростання його рівнів у ротовій рідині до меж умовної норми, як у хворих групи порівняння, так і представників основної групи (відповідно $1,16 \pm 0,5$ г/л; $p < 0,05$). Аналогічна динаміка відзначалася і з боку показників IgM і IgG у хворих обох груп (табл. 2). На тлі нормалізації рівнів SIgA, IgG і IgM вміст IgA в ротовій рідині у хворих основної групи після лікування практично не змінювався ($p < 0,05$), а у хворих групи порівняння мав тенденцію до достовірного зниження ($p < 0,05$) до кордонів умовної норми.

Дуже важливо, що рівні вмісту імуноглобулінів і через 6 місяців після проведеного лікування у хворих обох груп практично реєструвалися в діапазоні здорових за умови відсутності рецидивів запального процесу в ясенній тканині, яке відзначалося більше ніж у 90,2% пролікованих.

Таким чином, запропоновані способи лікування швидко прогресуючого генералізованого

пародонтиту, вдосконалюючи протокольний і з використанням системної ензимотерапії Вобензимом у комбінації з rhBMP-2, чинять адекватну нормалізуючу дію на стан місцевого гуморального імунітету, що, очевидно, сприяло підвищенню ефективності антибактеріального ефекту використовуваних антибактеріальних засобів.

Досить показовими виявилися результати дослідження динаміки змін цитокінового профілю в процесі лікування хворих на швидко прогресуючий генералізований пародонтит. Включення в протокол лікування комбінованої імунокорегуючої терапії (група порівняння) і системної ензимотерапії (основна група) сприяло усуненню дисбалансу у функціонуванні цитокінів вже безпосередньо після проведеного лікування. В обох групах рівні вмісту ІЛ-1 β , ФНП- α і ІЛ-4 наблизилися до контрольних значень (табл. 2).

Матеріали, представлені в таблиці 2, свідчать про значні зміни в концентрації досліджуваних цитокінів відносно до лікування ($p < 0,05$). По завершенню лікування рівні вмісту ІЛ-1 β , ФНП- α і ІЛ-4 в ротовій рідині відповідали діапазону коливань у межах здорових у 96,7% досліджуваних групи порівняння і в 90% хворих основної групи, що свідчить про ідентичну ефективність лікування вдосконаленою протоковою терапією і монотерапією вобензиму. Так, після лікування рівень ІЛ-1 β в ротовій рідині знизився у хворих групи порівняння в 7,6 раза, а в основній групі в 6,8 раза.

Таблиця 2

Динаміка вмісту цитокінів ІЛ-1 β , ФНП- α і ІЛ-4 у хворих на швидко прогресуючий генералізований пародонтит основної групи і групи порівняння ($M \pm m$)

Показники цитокінового статусу	Групи досліджуваних					
	Група порівняння (n=31)			Основна група (n=30)		
	до лікування	через 1 місяць	через 6 місяців після лікування	до лікування	через 1 місяць	через 6 місяців після лікування
ІЛ-1 β (пг/мл)	581,2 \pm 12,2	76,7 \pm 5,5*	80,3 \pm 4,9*	602 \pm 13,1	82,4 \pm 5,8*	99,3 \pm 14,0*
ФНП- α (пг/мл)	353,4 \pm 10,7	81,8 \pm 7,2	73,2 \pm 5,0*	371,0 \pm 11,1*	80,1 \pm 6,1*	101,0 \pm 7,4**
ІЛ-4 (пг/мл)	22,6 \pm 3,4	60,9 \pm 4,1*	44,8 \pm 4,8*	20,8 \pm 3,2	51,7 \pm 6,2	38,8 \pm 4,1*

Примітка: * $p < 0,05$ – достовірно по відношенню даних до лікування, ** $p < 0,05$ – достовірно по відношенню даних групи порівняння.

Вміст ФНП- α по завершенню лікувальних заходів достовірно знизився в обох групах: у групі порівняння в 4,3 раза, а в основній групі – в 4,6 раза. Відмінностей середніх величин ФНП- α між групами не було виявлено ($p < 0,05$).

Рівень концентрації ІЛ-4 в ротовій рідині після закінчення терапії значущо підвищився порівняно з вихідними в обох групах і не мав істотних відмінностей від значення умовної норми. Підвищення вмісту цього показника у

хворих групи порівняння було в 2,7 раза, а у хворих основної групи – в 2,5 раза, проте достовірних відмінностей при цьому не спостерігалось ($p < 0,05$). Отримані результати дають право стверджувати, що в процесі лікування швидко прогресуючого генералізованого пародонтиту як під впливом вдосконаленого лікувального комплексу, що включає комбіновану імунотерапію, так і при використанні розробленого способу лікування, що передбачає використання в протоколі Вобензиму, відбулося перемикаєння синтезу прозапальних цитокінів на протизапальні.

Зважаючи на той факт, що ІЛ-4 є антагоністом ІЛ-1 β і ФНП- α , синхронне підвищення цього цитокіну з пониженням рівнів прозапальних цитокінів можна розглядати як ситуацію відновлення балансу в цитокіновій системі у хворих на швидко прогресуючий генералізований пародонтит після проведеного лікування в пацієнтів

обох груп. Тут доречно зауважити, що досягнута після лікування нормалізація рівнів вмісту ІЛ-1 β , ФНП- α і ІЛ-4 залишалася стабільною протягом 6 місяців і більше, як у хворих основної групи, так і в представників групи порівняння.

По завершенню лікування в обох групах спостерігалось статистично вагоме зниження вмісту в плазмі крові продуктів ліпопероксидації та підвищення активності ферментів антиоксидантного захисту (табл. 3). Вміст гідроперекисів ліпідів і малонового діальдегіду в групі, де в протоколі лікування був використаний Мексидол (група порівняння), знизився на 56,1% і 63,9% і, відповідно, досяг рівня здорових осіб. У той же час показники перекисного окиснення ліпідів у хворих, що приймали Вобензим® (основна група), по закінченню лікування зменшилися відповідно в 3,3 раза й 1,9 раза, і майже наблизилися до меж умовної норми.

Таблиця 3

Динаміка показників ПОЛ і АОЗ у хворих на швидко прогресуючий генералізований пародонтит, що лікувались вдосконаленою протокольною терапією (група порівняння) та системною ензимотерапією в комбінації з rhBMP-2 (основна група), (M \pm m)

Показники ПОЛ і АОЗ	Групи досліджуваних					
	група порівняння (n=31)			основна група (n=30)		
	до лікування	через 1 місяць	через 6 місяців після лікування	до лікування	через 1 місяць	через 6 місяців після лікування
МДА (ммоль/л)	6,74 \pm 0,34	2,02 \pm 0,4*	2,43 \pm 0,2*	6,99 \pm 0,3	2,97 \pm 0,3*	3,14 \pm 0,2*
ГПЛ (пл.у.ед)	6,81 \pm 0,3	3,71 \pm 0,2*	3,82 \pm 0,2*	6,92 \pm 0,3	4,18 \pm 0,3*	4,04 \pm 0,2*
СОД (Ед/мг Нв)	7,7 \pm 0,5	19,9 \pm 0,8*	18,3 \pm 0,5*	7,68 \pm 0,5	17,2 \pm 0,6*	16,9 \pm 0,6*
Каталаза (Ед/мг Нв)	205,8 \pm 10,6	596 \pm 6,1*	542,7 \pm 7,2*	206,2 \pm 10,3	511,3 \pm 6,4*	502,4 \pm 6,8*

Примітка. * $p < 0,05$ - достовірна різниця з показниками до лікування.

Описані динамічні зміни вмісту малонового діальдегіду і гідроперекисів ліпідів суттєво зменшилися в плазмі крові під впливом вдосконаленого протокольного і запропонованого методу лікування швидко прогресуючого генералізованого пародонтиту, очевидно, слід розглядати як показник завершеності запального процесу в тканинах пародонта.

Дослідження антиоксидантного статусу у хворих на швидко прогресуючий пародонтит, після проведення вдосконаленої протокольної терапії, виявило підвищення активності антирадикальних ферментів: супероксиддисмутази в 2,6 раза і каталази – в 1,9 раза. Середні показники

СОД і каталази у хворих групи порівняння безпосередньо і через 6 та більше місяців після лікування практично не мали відмінностей від таких у здорових ($p > 0,05$), що вказувало на позитивну динаміку, пов'язану, очевидно, з ліквідацією запально-деструктивного процесу в пародонті та клінічною ремісією захворювання.

У хворих, які одержували системну ензимотерапію, відзначена також позитивна динаміка з боку показників ПОЛ і АОЗ, але дещо менш виражена. Вміст малонового діальдегіду і гідроперекисів ліпідів у плазмі крові знизився по завершенню лікування в 2,4 раза й 1,7 раза відповідно. Одночасно в аналізованих пацієнтів

виявлено підвищення СОД еритроцитів у 2,3 раза і каталази еритроцитів у 2,5 раза.

Наведені вище дані свідчать, що у хворих основної групи, після проведеного лікування з використанням системної ензимотерапії вобензиму, динаміка показників активності СОД і каталази в плазмі еритроцитів, МДА і ГПЛ у плазмі крові порівняно з аналогічними в групі порівняння, що отримували удосконалену стандартну (протокольну) терапію, суттєвої відмінності не мала.

Катамнестичне спостереження через 6 місяців і більше відзначало стабілізацію показників ПОЛ-АОЗ у пацієнтів обох груп, що розцінювалося як позитивний результат проведених лікувальних заходів, що гарантують стійкість і тривалість клінічної ремісії.

Таким чином, проведене вивчення динаміки клінічних, імунологічних і біохімічних показників доводить, що використання вдосконаленого протокольного лікувального комплексу та застосування розробленого методу медикаментозного лікування, що включає застосування системної ензимотерапії в комплексі з rhBMP-2, дозволяє оптимізувати терапію агресивного (швидко прогресуючого) генералізованого пародонтиту.

Додаткове включення в стандартну протокольну терапію комбінованої імунокорекції Поліоксидонію та Лікопиду, а також остеоіндуктора Остеогенону, має виражений клінічний ефект і коригуючий вплив на гуморальний імунітет, активність вільно-радикального окиснення, дисбаланс у продукції цитокинової системи і процеси кісткового ремоделювання.

Виконані дослідження демонструють аналогічну ефективність розробленого способу лікування швидко прогресуючого генералізованого

пародонтиту, що передбачає заміну численних і різноманітних за фармакодинамікою лікарських засобів протокольної терапії препаратом системної ензимотерапії – Вобензим®, у комбінації з rhBMP-2.

ВИСНОВКИ

1. Порівняльний аналіз клінічних, імунологічних і біохімічних досліджень свідчить, що використання системної ензимотерапії Вобензиму в комплексному лікуванні загостреного хронічного генералізованого пародонтиту має виражений лікувальний ефект, який можна порівняти з таким при застосуванні стандартної полімедикаментозної терапії, оскільки чинить ідентичну нормалізуючу дію на основні патогенетичні ланки захворювання, сприяє ліквідації запального процесу в ясенній тканині в короткі терміни та тривалій клініко-рентгенологічній стабілізації досягнутих результатів більше ніж у 90% досліджуваних.

2. Ефективність застосування системної ензимотерапії в комбінації з rhBMP-2 у хворих на агресивний (швидко прогресуючий) генералізований пародонтит порівняна з клініко-лабораторним ефектом, отриманим при використанні вдосконаленого протокольного лікування, і характеризується швидкою (в середньому на $13,7 \pm 0,7$ дня) ліквідацією активного запально-деструктивного процесу, нормалізацією показників місцевого гуморального імунітету, цитокинового профілю, вільнорадикального окиснення та антиоксидантної системи захисту, досягненням клініко-рентгенологічної ремісії більше ніж у 90% хворих.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антомонов М. Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. 2-е изд. Київ: МИЦ «Мединформ». 2018. 579 с. ISBN 978-966-409-202-6

2. Гударьян А. А., Кузьяк Н. Б., Дроник И. И. Клинико-лабораторная эффективность системной энзимотерапии у больных хроническим генерализованным пародонтитом, осложненным гнойными очагами в мягких тканях пародонта. *Медицині перспективи*. 2017. Т. XXII, № 2. С. 104-110. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2017.2.109843>

3. Заболотный Т. Д., Бандрицкий Ю. Л., Дырык В. Т. Состояние местного и системного иммунитета у больных с разным течением генерализованного пародонтита. *Стоматология*. 2016. Т. 95, № 6. С. 23-25. DOI: <https://doi.org/10.17116/stomat201695623-25>

4. Изучение качества жизни у пациентов, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями пародонта / С. В. Микляев и др. *Вест. Тамбовского университета*. Сер.: Естественные и технические науки. 2017. Т. 22. Вып. 1. С. 187-192. DOI: <https://doi.org/10.20310/1810-0198-2017-22-1-187-192>

5. Современные этиологические и патогенетические аспекты воспалительно-деструктивных процессов тканей пародонта / И. Д. Ушницкий и др. *Эндодонтия Today*. 2019. Т. 17, № 4. С. 46-49. DOI: <https://doi.org/10.36377/1683-2981-2019-17-4-46-49>

6. Улитовский С. Б., Алексеева Е. С. Заболевания пародонта: гигиенические аспекты комплексного подхода в лечении. *Мед. алфавит*. 2019;2(11):22-26. DOI: [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-11\(386\)-22-26](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-11(386)-22-26)

7. Bartold P. M., Van Dyke T. E. An appraisal of the role of specific bacteria in the initial pathogenesis of periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2019. Vol. 46. P. 6- 11. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpe.13046>

8. Clinical and Microbiological Evaluation of Surgical and Nonsurgical Treatment of Aggressive Periodontitis / C. C. D. S. Cirino et al. *Braz Dent J.* 2019. Vol. 30, No. 6. P. 577-586. DOI: <https://doi.org/10.1590/0103-6440201902930>

9. Effects of a systemic enzyme therapy in healthy active adults after exhaustive eccentric exercise: a randomised, two-stage, double-blinded, placebo-con-

trolled trial / T. Marzin et al. *BMJ Open Sport Exerc Med.* 2017. Vol. 2, No. 1. P. e000191. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjsem-2016-000191>

10. Impact of aggressive periodontitis and chronic periodontitis on oral health-related quality of life / A. H. Llanos et al. *Braz Oral Res.* 2018. Vol. 32. P. e006. DOI: <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0006>

11. Kinane D., Stathopoulou P., Papapanou P. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers* 3. 2017. P. 17038. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.38>

REFERENCES

1. Antomonov M. [Mathematical processing and analysis of biomedical data]. 2nd ed. Kyiv: MIC «Medinform». 2018. p. 579. Russian. ISBN 978-966-409-202-6

2. Gudaryan A, Kuznyak N, Dronik I. [Clinical and laboratory efficacy of systemic enzyme therapy in patients with chronic generalized periodontitis complicated by purulent foci in soft periodontal tissues]. *Medicni perspektivi.* 2017;XXII(2):104-10. Russian. doi: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2017.2.109843>

3. Zabolotnyi TD, Bandrivskii JuL, Dyryk VT. [The state of local and systemic immunity in patients with different course of generalized periodontitis]. *Stomatologiya.* 2016;95(6):23-25. Russian. doi: <https://doi.org/10.17116/stomat201695623-25>

4. Miklyaev SV, Leonova OM, Glazev VK, et al. [Study of the quality of life in patients suffering from chronic inflammatory periodontal diseases]. *Vestnik Tambov University: Natural and technical sciences.* 2017;22(1):187-92. Russian. doi: <https://doi.org/10.20310/1810-0198-2017-22-1-187-192>

5. Ushnitsky ID, Ivanova AA, Pinelis IS, Yurkevich AV, Mikhailchenko DV. [Modern etiological and pathogenetic aspects of inflammatory destructive processes of periodontal tissues]. *Endodontics Today.* 2019;17(4):46-49. Russian. doi: <https://doi.org/10.36377/1683-2981-2019-17-4-46-49>

6. Ulitovskii SB, Alekseeva ES. [Periodontal diseases: hygienic aspects of an integrated approach to treatment]. *Medecinskii alfavit.* 2019;2(11):22-26. Russian. doi: [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-11\(386\)-22-26](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-11(386)-22-26)

7. Bartold PM, Van Dyke TE. An appraisal of the role of specific bacteria in the initial pathogenesis of periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2019;46:6-11. doi: <https://doi.org/10.1111/jcpe.13046>

8. Cirino CCDS, Vale HFD, Casati MZ, Sallum EA, Casarin RCV, Sallum AW. Clinical and Microbiological Evaluation of Surgical and Nonsurgical Treatment of Aggressive Periodontitis. *Braz Dent J.* 2019;30(6):577-86. doi: <https://doi.org/10.1590/0103-6440201902930>

9. Marzin T, Lorkowski G, Reule C, et al. Effects of a systemic enzyme therapy in healthy active adults after exhaustive eccentric exercise: a randomised, two-stage, double-blinded, placebo-controlled trial. *BMJ Open Sport Exerc Med.* 2017;2(1):e000191. 2017 Mar 12. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjsem-2016-000191>

10. Llanos AH, Silva CGB, Ichimura KT, et al. Impact of aggressive periodontitis and chronic periodontitis on oral health-related quality of life. *Braz Oral Res.* 2018;32:e006. doi: <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0006>

11. Kinane D, Stathopoulou P, Papapanou P. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis.* 2017;3:17038. doi: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.38>

Стаття надійшла до редакції
23.03.2020

