

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ

ХМІЛЬ ТЕТЯНА АНДРІЙВНА

УДК 616. 314. 18-002. 4:615. 3

**ЗАСТОСУВАННЯ ПЕПТИДНОГО ПРЕПАРАТУ “ВЕРМІЛАТ”
У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ ПАРОДОНТИТОМ**

14.01.22 - стоматологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Полтава - 2001

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Українській медичній стоматологічній академії МОЗ України (ректор – заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор **Скрипніков Микола Сергійович**).

Науковий керівник: кандидат медичних наук, професор

Скрипнікова Таїса Петрівна,

Українська медична стоматологічна академія, завідувачка

кафедри післядипломної освіти

лікарів-стоматологів

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Ковальов Євген Вікторович,**

Українська медична стоматологічна академія, завідувач кафедри пропедевтики

терапевтичної стоматології

доктор медичних наук, професор **Куцевляк Валентина Федорівна,**

Харківська медична академія післядипломної освіти, завідувачка кафедри терапевтичної

і дитячої стоматології

Провідна установа: Київська медична академія післядипломної освіти
ім.П.Л.Шупика, кафедра терапевтичної стоматології, МОЗ України, м.Київ

Захист відбудеться “30” жовтня 2001 р. о 14³⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 44.601.01 при Українській медичній стоматологічній академії (36024, м.Полтава, вул. Шевченка, 23)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Української медичної стоматологічної академії за адресою: 36024, м.Полтава, вул. Шевченка, 23.

Автореферат розісланий “20” вересня 2001 р.

Вчений секретар спеціалізованої

вченої ради

кандидат медичних наук, доцент

Петрушанко

Т.О.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Діагностика і лікування пародонтиту займає одне з головних місць серед актуальних проблем сучасної стоматології. Це пов'язане з високою поширеністю даної патології серед населення будь-якої вікової групи (Косенко К.М., 1994; Иванов В.С., 1998). Медичне і соціальне значення цього захворювання проявляється прогресуючим характером перебігу патологічного процесу в тканинах пародонта, що призводить до порушення функції зубощелепного апарату, системи травлення, процесів обміну, сенсibiliзації організму, зниження працездатності. Також прояв патології тканин пародонта обумовлений станом інших систем та органів (Борисенко А.В. и соавт., 1995; Бактушова Н.О., 1996; Лемецкая Т.И. и соавт., 1997; Zappa U. et al., 1992).

Дані літератури свідчать про полівалентність чинників, що сприяють розвитку пародонтиту (Грудянов А.И. и соавт., 1986; Левицкий А.П., Мизина И.К., 1987; Логинова Н.К., Кречина Е.К., 1998; Тарасенко Л.М., Петрушанко Т.А., 1999). Дослідженнями вчених (Никитина Т.В., 1982; Езикаян Т.И. и соавт., 1991) встановлена важлива роль у патогенезі хвороб пародонта порушень метаболізму речовин, що знаходяться в структурах сполучної тканини, яка складає основний об'єм пародонта. Тому цілком виправданим для застосування в пародонтології є пошук препаратів, спрямованих на нормалізацію обмінних процесів у сполучній тканині (Кайдашев І.П., 1994).

Перспективним, відносно недавно виниклим напрямком пошуку нових лікарських засобів є одержання поліпептидних екстрактів із органів і тканин тварин (Слободян В.А., Слободян Н.С., 1994; Кайдашев І.П., 1996; Sabine J.R., 1983).

Проблема вивчення механізму дії і можливостей клінічного використання поліпептидів займає важливе місце в сучасній медицині. Головною функцією поліпептидів є участь у керуванні генетичним гомеостазом, у тому числі репаративними й адаптаційними процесами, кровоутворенням, неспецифічною резистентністю організму. Поліпептиди спроможні впливати не тільки на здорові клітини, але і на стан процесів метаболізму в ушкоджених клітинах, змінюючи їх, і в такий спосіб нормалізуючи функцію. Відомо, що пептиди беруть участь у регуляції багатьох фізіологічних функцій, забезпечуючи клітинні взаємозв'язки в межах органу, в якому вони утворюються. Доведено, що різноманітні поліпептиди, незалежно від того, з яких органів, тканин або клітин вони виділені, впливають на клітинний і гуморальний імунітет, стан гемостазу, перекисного окислювання ліпідів та інші захисні реакції організму (Громов Л.А., 1992; Кузник Б.И. и соавт., 1995).

В Українській медичній стоматологічній академії розроблений лікарський препарат "Вермілат для ін'єкцій", запатентований в Україні (Патент №5743). Даний препарат у результаті проведених доклінічних експериментальних досліджень одержав характеристику коректора

метаболізму сполучної тканини і дозволений Фармкомітетом МОЗ України для проведення першої фази клінічних досліджень. У зв'язку з зазначеними властивостями препарату ми вважали за доцільне вивчити можливість його застосування в комплексному лікуванні пародонтиту.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана як самостійний фрагмент науково-дослідної теми МОЗ України - “Проведення доклінічних випробувань і вивчення основних механізмів дії нових лікарських засобів, отриманих із тваринної сировини для лікування аутоімунних, травматичних та онкологічних захворювань організму” (№ Держреєстрації 0195 И 026214). Автор являється безпосереднім виконавцем зазначеної теми.

Мета і задачі дослідження. Підвищення ефективності комплексної терапії хворих хронічним генералізованим пародонтитом легкого і середнього ступеня тяжкості на основі застосування нового поліпептидного препарату “Вермілат”.

Практичне здійснення цієї мети вимагало вирішення таких **задач**:

1. В експерименті у щурів на моделі аутоімунного пародонтиту вивчити терапевтичну ефективність субстанції Вермілата.

2. У клініці вивчити деякі показники стану метаболізму сполучної тканини пародонта, а також клінічних і лабораторних тестів у практично здорових людей і в хворих хронічним генералізованим пародонтитом.

3. Оцінити ефективність нового пептидного препарату “Вермілат” у комплексному лікуванні хворих пародонтитом.

4. На підставі отриманих даних розробити спосіб комплексного патогенетичного лікування пародонтиту з застосуванням поліпептидного препарату “Вермілат”.

Об'єкт дослідження – запально-дистрофічні зміни в тканинах пародонта.

Предмет дослідження – комплексне лікування хворих хронічним генералізованим пародонтитом із застосуванням біостимуляторів.

Методи дослідження - біохімічні дослідження крові та тканин пародонта в експерименті з метою визначення терапевтичної ефективності субстанції Вермілата; клінічне, рентгенологічне та біохімічне обстеження хворих пародонтитом для оцінки ефективності запропонованого способу комплексного лікування; статистичні методи для аналізу отриманих результатів експериментально-клінічних досліджень.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше в умовах експериментальної моделі аутоімунного пародонтиту вивчена ефективність нового пептидного препарату “Вермілат для ін'єкцій” як коректора метаболізму сполучної тканини. В експерименті на тваринах вперше доведено, що застосування поліпептидного препарату “Вермілат для ін'єкцій” знижує активність колагенолізу, прискорює перебудову сполучнотканинної матриці з інгібуванням колагенолітичної активності в тканинах пародонта.

Вперше в експерименті і клініці показано механізм дії нового пептидного препарату “Вермілат” шляхом нормалізації метаболізму сполучної тканини.

Вперше у лікуванні хворих хронічним генералізованим пародонтитом легкого і середнього ступеня тяжкості застосовано поліпептидний препарат “Вермілат”, встановлено виражений терапевтичний ефект і розроблено спосіб комплексного патогенетичного лікування пародонтиту поліпептидним препаратом “Вермілат”.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані дані про метаболізм сполучної тканини можуть бути використані для більш повного розуміння патогенезу пародонтиту та його діагностики.

Виявлена залежність між клінічними і лабораторними показниками та підтверджена у роботі можливість одержання тривалого терапевтичного ефекту при використанні препарату “Вермілат” дозволяють рекомендувати його для застосування в клініці.

Розроблений і впроваджений у лікувальну практику стоматології новий спосіб патогенетичного лікування пародонтиту з застосуванням препарату “Вермілат” дозволяє скоротити терміни лікування і досягти стійкої ремісії.

Спосіб лікування пародонтиту впроваджено в клінічну практику Полтавської обласної стоматологічної поліклініки, Чернігівської обласної стоматологічної поліклініки, терапевтичного відділення стоматологічної поліклініки МОЗ України при Національному медичному університеті, відділу захворювань пародонта Інституту стоматології АМН України. Результати досліджень використовуються у практичній діяльності та навчальному процесі кафедри післядипломної освіти лікарів-стоматологів Української медичної стоматологічної академії, кафедри терапевтичної стоматології Національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Автор особисто проаналізувала наукову літературу з проблеми, що досліджується, провела інформаційний пошук, здійснила планування і виконання експериментальних досліджень, набір у групи спостережень хворих хронічним генералізованим пародонтитом легкого і середнього ступеня тяжкості. Лабораторні дослідження виконані за участю автора в Центральній науково-дослідній лабораторії Української медичної стоматологічної академії. Автором особисто зроблена статистична обробка отриманих результатів, написані всі розділи роботи, сформульовані наукові висновки і практичні рекомендації. Конкретний особистий внесок здобувача в опубліковані праці разом із співавторами складає рівномірну частку науково-практичної участі кожного співавтора.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації повідомлені та обговорені на науково-практичних конференціях (Полтава, 1996, 1997), I-й Республіканській конференції “Сучасна стоматологія і щелепно-лицьова хірургія” (Київ, 1998), I (VIII) з’їзді Асоціації стоматологів України (Київ, 1999), науково-практичній школі-семінарі

“Сучасні аспекти клінічної пародонтології: кісткова система та захворювання пародонта” (Євпаторія, 2000).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 8 робіт, із них 4 статті в журналах, ліцензованих ВАК (2 – самостійні). Отримано деклараційний патент України на винахід “Спосіб комплексного лікування генералізованого пародонтиту” (№35906 А від 16.04.2001 р.).

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 151 сторінці машинописного тексту, складається з вступу, огляду літератури, розділу об’єктів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, який містить 246 найменувань кирилицею та 70 джерел латиницею. Робота ілюстрована 23 рисунками та 30 таблицями.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об’єкти і методи дослідження. Поставлені завдання обумовили необхідність проведення експериментальних та клінічних досліджень.

Експериментальні дослідження проведені на 29 білих щурах лінії Вістар обох статей масою 160-200 г.

Експериментальна патологія тканин пародонта була відтворена на моделі аутоімунного пародонтиту за методикою А.М.Камінського (1964), імунізуючи щурів гомологічною тканиною пародонта в суміші з ад’ювантом Фрейнда. Через місяць після імунізації у дослідних тварин виникали зміни, подібні до клінічного прояву пародонтиту в людини. Вони виявлялися у вигляді гіперемії, набряку ясен, оголення коренів зубів, утворення пародонтальних кишень, рухливості зубів, резорбції альвеолярної кістки.

Корекцію патологічного стану ясен проводили поліпептидним препаратом “Вермілат для ін’єкцій”. Лікарський препарат “Вермілат” отриманий в Українській медичній стоматологічній академії (Патент України №5743) шляхом екстракції з тканин кільчастих черв’яків *Eisenia foetida*. Препарат являє собою комплекс біологічно-активних пептидів молекулярною масою до 10 кД, пройшов доклінічні випробування в повному обсязі, завершена перша фаза клінічних випробувань. Він володіє високим терапевтичним ефектом як коректор метаболізму сполучної тканини, а також помірною протизапальною та антиоксидантною дією. Рекомендований для лікування стоматологічних захворювань запальної природи і захворювань із вираженим компонентом порушення тканинної трофіки (Рішення Фармакологічного комітету МОЗ України від 26.10.1995 р.).

У залежності від серії дослідів тварини були розподілені на групи: I – інтактні тварини (6); II – контрольні тварини з аутоімунним пародонтитом, яким замість лікарського засобу вводили внутрішньом’язово (в/м) фізіологічний розчин; III – тварини з аутоімунним пародонтитом, яким

уводили в/м субстанцію вермілата, попередньо розведену у воді для ін'єкцій, в дозі 0,06 мг/кг маси протягом 10 днів; IV - тварини з аутоімунним пародонтитом, що отримували в/м субстанцію вермілата, попередньо розведену у воді для ін'єкцій, в дозі 0,12 мг/кг маси протягом 10 днів; V - тварини з аутоімунним пародонтитом, яким вводили в/м субстанцію вермілата, попередньо розведену у воді для ін'єкцій, в дозі 0,6 мг/кг маси протягом 10 днів.

Клінічні дослідження проведені у 91 хворого (39 (42,9%) чоловіків та 52 (57,1%) жінок) хронічним генералізованим пародонтитом легкого і середнього ступеня тяжкості, а також у 20 практично здорових людей (10 (50%) чоловіків та 10 (50%) жінок) з інтактним пародонтом і нормальними біохімічними показниками віком від 21 до 60 років.

Хворі пародонтитом були розподілені на слідуєчі групи:

I група (контрольна) - хворі пародонтитом (15 чоловік), яким призначали традиційне комплексне лікування і додатково препарат "Екстракт алое" в/м у дозуванні 1 мл на добу протягом 10 днів;

II групу склали хворі пародонтитом (30 чоловік), які поруч з місцевим лікуванням із метою фармакологічної корекції метаболічних порушень одержували додатково поліпептидний препарат "Вермілат для ін'єкцій" в/м у дозуванні 15 мг на добу протягом 10 днів.

III групу склали хворі на пародонтит (46 чоловік), яким проведене комплексне лікування пародонтиту (спосіб розроблений нами). Він полягав у тому, що на фоні загальноприйнятих методів місцевого лікування в якості протизапального і стимулюючого засобу використовували гель Вермілата у вигляді аплікацій на ясна з експозицією 20-30 хвилин з одночасним внутрішньом'язовим введенням препарату "Вермілат для ін'єкцій" у дозуванні 15 мг на добу протягом 10 днів.

Гель створений на основі субстанції Вермілата і запатентований як засіб для лікування запально-дистрофічних захворювань тканин пародонта (Рішення про видачу патенту на винахід від 17.05.2001 р.; Заявка № 97041958).

Для встановлення діагнозу використовували класифікацію захворювань тканин пародонта, прийняту на XVI Пленумі Правління ВНМТС (Єреван, 1983). У 35 (46%) хворих було діагностовано хронічний генералізований пародонтит легкого ступеня тяжкості і у 41 (54%) хворих - хронічний генералізований пародонтит середнього ступеня тяжкості, яким призначали лікування з застосуванням пептидного препарату "Вермілат для ін'єкцій" і аплікацій гелю Вермілата. У контрольній групі було 8 хворих пародонтитом легкого ступеня (53,3%) і 7 (46,7%) - середнього ступеня.

Обстеження хворих проводили за загальноприйнятими у наукових дослідженнях методами оцінки стану тканин пародонта. Визначали гігієнічний індекс за Федоровим-Володкіною (1976) по 5-бальній шкалі. Стан тканин пародонта оцінювали за допомогою пародонтального індексу за

А. Russel (1956), проби Шиллера-Писарева, вакуумної проби за В.І. Кулаженко (1962), рентгенографії.

Лікування хворих генералізованим пародонтитом проводили з використанням загальноприйнятих методів, що включали в себе місцеву терапію, вітамінотерапію, гіпосенсибілізуючі засоби, за показаннями – хірургічне та ортопедичне лікування.

При проведенні досліджень визначали біохімічні показники, що характеризують стан сполучнотканинних структур пародонта: рівень колагенолітичної активності (Сахаров І.Ю. и соавт., 1992), вміст оксипроліну (Тетянец С.С., 1985), сіалових кислот (Hess E.L. et al., 1957), кислоти і лужної фосфатази за методом Боданського (Колб В.Г., Камышников В.С., 1976) у сироватці крові.

Обробку матеріалу для гістологічного дослідження проводили за загальновизнаними методиками.

Віддалені результати лікування хворих пародонтитом оцінювали за клінічним станом тканин пародонта пацієнтів через 6 та 12 місяців.

Результати досліджень опрацьовані за методом варіаційної статистики з використанням критерію достовірності відмінностей за Ст'юдентом.

Результати дослідження та їх обговорення. Отримані у ході експерименту результати показали, що при аутоімунному пародонтиті у щурів відзначається достовірне підвищення колагенолітичної активності тканин пародонта ($33,04 \pm 1,02$ мкг/г/хв при пародонтиті проти $27,19 \pm 2,90$ мкг/г/хв в контролі, $p < 0,05$) і сироватки крові ($34,21 \pm 0,87$ мкг/мл/хв при пародонтиті проти $28,08 \pm 2,21$ мкг/мл/хв в контролі, $p < 0,05$). У сироватці крові тварин із пародонтитом вірогідно підвищувалася концентрація оксипроліну ($24,8 \pm 2,1$ мг/л при пародонтиті проти $16,9 \pm 0,9$ мг/л в контролі, $p < 0,05$).

У щурів з аутоімунним пародонтитом також знижувався вміст сіалових кислот у сироватці крові ($429,8 \pm 47,7$ мг/л при пародонтиті проти $542,33 \pm 95,6$ мг/л в контролі), змінювалося співвідношення вільних і зв'язаних сіалових кислот у нижньощелепній кістці. Також відбувалося зниження активності кислоти фосфатази у сироватці крові ($4,35 \pm 0,46 \times 10^{-2}$ мг/мл при пародонтиті проти $7,59 \pm 0,91 \times 10^{-2}$ мг/мл, $p < 0,05$) при практично незмінній активності лужної фосфатази.

Такі біохімічні зміни свідчать про розвиток деструкції колагену і резорбції кістки при експериментальній патології тканин пародонта у щурів.

Введення експериментальним тваринам препарату “Вермілат для ін'єкцій” спричинило виражений терапевтичний ефект, викликало в більшості випадків нормалізацію стану тканин пародонта. Так, зменшувалися або зникали зовсім гіперемія, ціаноз, набряк, кровоточивість ясен, знижувалася рухливість зубів.

Об'єктивне поліпшення стану пародонта у тварин з аутоімунним пародонтитом після експериментальної терапії пептидним препаратом "Вермілат для ін'єкцій" підтверджувалося значним відновленням обміну в сполучній тканині пародонта і кістки нижньої щелепи.

При введенні дослідним тваринам препарату у дозі 0,06 мг/кг відзначали зниження колагенолітичної активності в тканинах пародонта (до інтактних значень), концентрації оксипроліну в сироватці крові, концентрації зв'язаних сіалових кислот у кістці на фоні одночасного підвищення в сироватці крові.

Їде аєпїадеїаїоаєїїіо çапїпїоааїї ідїаїадаоо "Аади³еао аєү ³ı°еө³е" о аїç³ 0,12 іа/еа іе пїпїоа³ааеє аїпїоїа³діа çіеааїу еїіоаїодао³, іепїеїдїе³іо а пїеїааоо³ едіа³ (іа 34%), еїеаааїе³де÷їç, аедеаїпїо³ а пїеїааоо³ едіа³ (іа 35%)³ деаїеїао іадиїїоа (іа 22%). О даадеї о³ç, адоїе аєүаеаїа даїааїо³ү аї а³аїаеаїу д³аїу аедеаїпїо³ епїеїç, оїпїоадаçе, çіеааїу е³еїеїпїо³ а³еїеө п³аеїаеө епїеїө о е³пїо³ іеаїїç, уаеаїе, уї і³адаадаае° çаїааїу даçідао³ç, е³пїеө. Іоаа, а³ү ідаїадаоо "Аади³еао аєү ³ı°еө³е" іа іадааїе³çї пїеө÷їç, деаїеїе оаїдеө даадеї іеүаа° а çіеааїу аедеаїпїо³ еїеаааїаç, уї пїоїдїаїае°оуїу çіеааїу еїіоаїодао³, а пїеїааоо³ едіа³ іаїаї ç іадеа³а аапїодеө³ç, еїеаааїо - іепїеїдїе³іо.

Їде аааааїї³ даадеїаї ç аоої³іоїеї іадиїїодеөї ідїаїадаоо "Аади³еао аєү ³ı°еө³е" о аїç³ 0,6 іа/еа іе іа а³аїа÷еє³ пїоїдїеө çі³ іеаçіеє³а о іпїаїуїї³ ç аїçїп 0,12 іа/еа, çа аеїуөеїї уа а³еїөїаї і³ааеїаїу еїеаааїе³де÷їç, аедеаїпїо³ а деаїеїао іадиїїоа. Аауеа і³ааеїаїу еїеаааїе³де÷їç, аедеаїпїо³ а деаїеїао іадиїїоа іе çа'үçо°ї ç іпїеааїуї а³аїаеаїу еїеаааїо, оїо уї іде ³іоїіадеїеїа³ç, пїпїоа³аа°оуїу øаеаеа пїа³їу еїеаааїо ааç еїаї çаїе іаїіо³їеї а³еїеї,³ дїçаеүаа°ї уе пїдеүөеєаа уаеїа.

Як показали експериментальні дослідження, пептидний препарат "Вермілат для ін'єкцій" володіє широким спектром біологічної дії, що виявляється такими ефектами: стимулює регенерацію, володіє органотропністю, знімає запальні явища, нормалізує вміст глікогену в яснах, зменшує проникність судинної стінки. Препарат проявив виразну дію на метаболічні порушення сполучної тканини пародонта у щурів, що полягало в зниженні активності колагенолізу і супроводжувалося зменшенням коцентрації в сироватці крові оксипроліну, прискоренні перебудови сполучнотканинної матриці з інгібуванням колагенолітичної активності в тканинах пародонта. При порівнянні дії препарату у діапазоні доз нами виявлена найбільша ефективність при введенні тваринам препарату у дозі 0,12 мг/кг, що підтверджує літературні дані про прояв біопрепаратами фармакологічного ефекту в малих дозах.

Їодеїаї³ даçөеїоаде ідї оадаїааде÷іо аоаедеаї³пїої іаїдеаїїаї ідаїадаоо "Аади³еао аєү ³ı°еө³е" іде аєпїадеїаїоаєїїіе іадиїеїа³ç, деаїеї іадиїїоа ааеє іаї і³апїоаао аеа÷еде ааїеє ідаїадао о еє³ї³÷ї³е ідаедеө³ уе е³еа³пїеєе çап³а аєү іадиїаїаде÷їїаї е³еоааїу іадиїїодеө.

У клініці вивчення біохімічних показників, що відображали стан метаболізму сполучної тканини пародонта в хворих хронічним генералізованим пародонтитом легкого і середнього

ступеня тяжкості свідчить про порушення обміну колагену та органічних компонентів кістки в порівнянні зі здоровими особами і в залежності від ступеня захворювання.

Нами виявлено достовірне підвищення рівня колагенолітичної активності в сироватці крові в хворих хронічним генералізованим пародонтитом у порівнянні з даними в практично здорових людей. При дослідженні колагенолітичної активності сироватки крові в хворих пародонтитом легкого ступеня тяжкості виявлено підвищення даного показника в середньому на 12,6% у порівнянні з величиною у практично здорових людей. Рівень колагенолітичної активності сироватки крові у таких хворих досягав $35,41 \pm 0,43$ мкг/мл/хв, у здорових він був - $31,04 \pm 0,38$ мкг/мл/хв ($p < 0,05$). У хворих пародонтитом середнього ступеня тяжкості даний показник достовірно підвищувався на 25% в порівнянні з даними практично здорових людей. Так, рівень колагенолітичної активності сироватки крові в хворих пародонтитом середнього ступеня тяжкості досягав $39,95 \pm 1,15$ мкг/мл/хв ($p < 0,05$). Підвищення активності колагеназ сприяє дезорганізації колагенових структур сполучної тканини, яка являється морфологічною основою пародонта.

Особливості метаболізму колагену при пародонтиті ми вивчали також за вмістом оксипроліну в сироватці крові. У хворих хронічним генералізованим пародонтитом легкого ступеня тяжкості нами було виявлено достовірне підвищення вмісту оксипроліну в сироватці крові в середньому на 28%, у хворих хронічним генералізованим пародонтитом середнього ступеня - на 48%, у порівнянні з показниками в групі практично здорових людей, що говорить про посилення розпаду колагену при запально-дистрофічних процесах у пародонті.

У хворих хронічним генералізованим пародонтитом легкого ступеня тяжкості нами виявлено достовірне підвищення рівня кислої фосфатази (у 2,7 рази) і підвищення вмісту сіалових кислот (у 2 рази), у порівнянні з даними в практично здорових людей, і зниження активності лужної фосфатази - у половину. Аналіз активності кислої і лужної фосфатаз у сироватці крові хворих хронічним генералізованим пародонтитом середнього ступеня тяжкості в порівнянні зі здоровими особами виявив достовірне підвищення рівня кислої фосфатази (у 3 рази) і зниження активності лужної фосфатази (у 1,6 рази).

Виявлені порушення обміну колагену і кісткової тканини підтверджують уже відомі літературні дані про зміну вмісту вуглеводно-білкових компонентів при пародонтиті.

Отримані результати експериментальних і клінічних досліджень явились основою для використання у комплексному лікуванні хворих хронічним генералізованим пародонтитом коректора метаболізму сполучної тканини "Вермілат" як засоба патогенетичної терапії.

Ефективність лікування хворих хронічним генералізованим пародонтитом легкого і середнього ступеня тяжкості оцінювали за даними суб'єктивних і об'єктивних методів обстеження. Після проведеного лікування у хворих зникли неприємний запах з рота, відчуття дискомфорту в порожнині рота, біль, набряк і гіперемія ясен. Зменшилась кровоточивість ясен

при чищенні зубів, вона залишилась у 30% хворих контрольної групи. Після ліквідації запальних явищ в тканинах пародонта зменшилась глибина пародонтальних кишень (у хворих легкого ступеня вони визначались до 3,5 мм у 30%, після лікування практично не визначались), зменшилась рухливість зубів у хворих контрольної групи, у хворих досліджуваних груп рухливість зубів цілком зникла.

Терапевтичний ефект нового поліпептидного препарату “Вермілат” підтверджувався і додатковими методами дослідження.

Оцінка гігієнічного індексу свідчила про його достовірне значне зниження у хворих хронічним генералізованим пародонтитом, що одержували препарат “Вермілат для ін'єкцій” (з $2,51 \pm 0,10$ до $1,16 \pm 0,04$ бала – при легкому ступені тяжкості і з $2,8 \pm 0,16$ до $1,2 \pm 0,05$ бала – при середньому ступені, $p < 0,05$). Аналогічна динаміка змін гігієнічного індексу спостерігалася при комплексному застосуванні препарату “Вермілат для ін'єкцій” і гелю Вермілата (при легкому ступені - з $2,5 \pm 0,12$ до $1,1 \pm 0,08$ бала, при середньому ступені – з $2,8 \pm 0,15$ до $1,1 \pm 0,1$, $p < 0,05$).

Підтверджує значний терапевтичний ефект запропонованого способу і зміна пародонтального індексу. Так, пародонтальний індекс до кінця дослідження у хворих пародонтитом, що отримували препарат “Вермілат для ін'єкцій” (при легкому ступені тяжкості - $0,75 \pm 0,03$ бала, при середньому ступені – $2,06 \pm 0,08$, $p < 0,05$) був нище початкових даних ($1,10 \pm 0,05$, $2,86 \pm 0,16$, відповідно). Пародонтальний індекс також значно зменшився (з $1,2 \pm 0,08$ до $0,53 \pm 0,08$ бала – при легкому ступені тяжкості і з $2,8 \pm 0,2$ до $2,0 \pm 0,2$ – при середньому ступені тяжкості пародонтиту, $p < 0,05$) в результаті проведеного комплексного лікування у хворих третьої групи. Подібні, але виражені менше, зміни гігієнічного і пародонтального індексів ми спостерігали в хворих після лікування екстрактом алое.

Демонстративно відображає більшу ефективність запропонованого способу терапії пародонтиту дослідження функціональної стійкості капілярів, що підвищилася більш як на 20 сек. після лікування з використанням препарату “Вермілат” ($p < 0,05$), тоді як після лікування екстрактом алое позитивна динаміка її змін була виражена менше – на 12 сек.

Розроблений спосіб комплексного лікування хворих пародонтитом легкого і середнього ступеня тяжкості з використанням пептидного препарату нормалізує біохімічні показники метаболізму сполучної тканини. Так, нами після лікування виявлено достовірне зниження рівня колагенолітичної активності сироватки крові в хворих пародонтитом на 12% у другій досліджуваній групі, пацієнти якої одержували “Вермілат для ін'єкцій” в/м, і на 17% у хворих третьої досліджуваної групи, яким проводили комплексне лікування препаратом “Вермілат”. Динаміка аналогічного показника в хворих пародонтитом після лікування з застосуванням препарату алое виявила зниження рівня колагенолітичної активності на 10%.

У хворих хронічним генералізованим пародонтитом легкого і середнього ступеня тяжкості після проведеного лікування було виявлено зниження вмісту оксипроліну в сироватці крові на 3,5% у контрольній групі, на 5% - після застосування препарату “Вермілат для ін'єкцій”, і тільки в досліджуваній групі хворих, що одержували комплексне лікування, виявлено достовірне зниження цього показника на 11% ($p < 0,05$).

Лікування хворих пародонтитом впливало на зменшення деструктивних процесів у кістці, що проявлялось у зниженні у сироватці крові вмісту сіалових кислот та активності кислої фосфатази. Так, рівень сіалових кислот у сироватці крові хворих знизився після застосування в терапії препарату алое в 1,6 рази при легкому ступені і в 2,1 рази – при середньому, а після комплексного лікування препаратом “Вермілат” - в 1,7 і 2,4 рази відповідно ($p < 0,05$). Активність кислої фосфатази до кінця дослідження незначно знизилась у хворих контрольної групи. Достовірне її зменшення виявлене лише у хворих, яким проведено запропонованим нами способом на 23,5% при легкому ступені та на 14% - при середньому ступені тяжкості пародонтиту.

Зниження активності кислої фосфатази і вмісту сіалових кислот відбувалося на фоні підвищення активності лужної фосфатази, що вказує на дію препарату “Вермілат” щодо стимуляції остеогенезу. Так, активність лужної фосфатази підвищилася після лікування хворих пародонтитом легкого і середнього ступеня тяжкості у контрольній групі в 1,2 рази, із застосуванням препарату “Вермілат для ін'єкцій” - в 1,3 рази, після комплексної терапії - в 1,4 рази ($p < 0,05$).

Застосування місцево гелю, створеного на основі субстанції Вермілата, патогенетично обгрунтовано призводило до позитивного терапевтичного ефекту, що пов'язаний зі створенням у тканинах пародонта депо препарату і пролонгованої регенеруючої дії, за рахунок доброї адгезії гелю при його впливові на ясна. Хворі не відзначали неприємних відчуттів при аплікації гелю на ясна.

Як показали результати клінічного і біохімічного дослідження, лікування хворих хронічним генералізованим пародонтитом легкого і середнього ступеня тяжкості контрольної і досліджуваних груп закінчилося клінічним поліпшенням. Але термін комплексної терапії пародонтиту з застосуванням розробленого нами способу мав тенденцію до скорочення і складав $4,8 \pm 0,6$ дні проти $8,3 \pm 1,1$ – в контрольній групі.

Кращі віддалені результати отримані після комплексного лікування хворих пародонтитом легкого і середнього ступеня тяжкості з використанням поліпептидного препарату “Вермілат”. За період спостережень через рік у 84% хворих, які отримали комплексне лікування запропонованим способом, ми відмічали ремісію пародонтиту та стабілізацію показників клінічних індексів. У пацієнтів, яким у лікуванні пародонтиту застосовували екстракт алое, через рік ремісія спостерігалась у 67% випадків. Це обумовлює рекомендації про доцільність

застосування в комплексній терапії хворих хронічним генералізованим пародонтитом препарату “Вермілат”, враховуючи характер метаболічних порушень при даній патології.

З огляду на відсутність побічних реакцій при застосуванні препарату “Вермілат для ін'єкцій” і гелю Вермілата, можна вважати перспективним впровадження в клінічну практику даного поліпептидного препарату.

Таким чином, аналіз клінічних і біохімічних показників свідчить про те, що препарат “Вермілат” і препарат порівняння “Екстракт алое” надають лікувальний вплив на тканини пародонта в хворих хронічним генералізованим пародонтитом легкого і середнього ступеня тяжкості. При цьому очевидно, що терапевтична ефективність препарату “Вермілат” перевищує властивості алое, і вона значно зростає при його комплексному застосуванні - внутрішньом'язовому введенні препарату “Вермілат для ін'єкцій” і місцевих аплікацій гелю Вермілата.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведені теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової задачі, що виявляється у підвищенні ефективності комплексної терапії хворих хронічним генералізованим пародонтитом легкого і середнього ступеня тяжкості на основі застосування нового пептидного препарату “Вермілат”.

1. На експериментальній моделі аутоімунного пародонтиту встановлено корегуючий вплив пептидного препарату “Вермілат” на метаболізм сполучної тканини. Це проявляється в зниженні активності колагенолізу в тканинах пародонта, зменшенні концентрації у сироватці крові оксипроліну, прискоренні перебудови сполучнотканинної матриці за рахунок нормалізації співвідношення активності кислої і лужної фосфатаз. Застосування пептидного препарату “Вермілат” нормалізує порушення місцевого статусу, сприяє ліквідації запалення ясен, зменшенню проникності судинної стінки (на 26%).

2. У хворих хронічним генералізованим пародонтитом виявлені зміни в ряді біохімічних показників метаболічного стану тканин пародонта, які свідчать про дезорганізацію сполучної тканини і резорбцію кістки альвеолярного відростка. Досліджено, що у сироватці крові при пародонтиті посилюється колагенолітична активність (на 15%), підвищується активність кислої фосфатази (у 2,7 рази), вміст оксипроліну (на 28%), сіалових кислот (у 2 рази) та зменшується активність лужної фосфатази (у 3 рази). Це дало підставу для застосування у лікуванні хворих пародонтитом пептидного препарату “Вермілат” як коректора метаболізму сполучної тканини.

3. Застосування пептидного препарату “Вермілат” у комплексній терапії хворих хронічним генералізованим пародонтитом сприяло корекції показників метаболізму сполучної тканини, ліквідації запального процесу та нормалізації стану тканин пародонта після закінчення

лікування. Про це свідчать достовірне ($p < 0,05$) зниження у сироватці крові рівня колагенолітичної активності, концентрації оксипроліну, сіалових кислот, активності кислої фосфатази, підвищення активності лужної фосфатази та позитивна зміна клінічних індексів.

4. Отримані дані клінічних і біохімічних методів дослідження в ближчі і віддалені терміни свідчать про високу ефективність застосування Вермілата в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту, в порівнянні з відомими засобами. Стійка ремісія захворювання спостерігалась через рік у 84% хворих.

5. Розроблено, апробовано і рекомендовано для впровадження в клініку спосіб та методику комплексного патогенетичного лікування хворих хронічним генералізованим пародонтитом із використанням пептидного препарату “Вермілат”. Запропонований комплекс лікувальних заходів позитивно впливає на перебіг патологічного процесу в пародонті, в 1,7 рази скорочує термін лікування, нормалізує метаболізм сполучної тканини і процес колагенолізу, сприяє розвитку тривалої ремісії.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Перед призначенням коректора метаболізму сполучної тканини в комплексне лікування у хворих генералізованим пародонтитом доцільно проводити біохімічне дослідження показників колагенолітичної активності, вмісту оксипроліну, сіалових кислот, кислої і лужної фосфатази у сироватці крові.

2. Для патогенетического лікування хворих генералізованим пародонтитом рекомендується застосовувати спосіб комплексного лікування, що включає усунення місцевих подразнюючих чинників, зрошення ротової порожнини антисептичним розчином, призначення полівітамінів, гіпосенсибілізуючих засобів та використання протизапального і стимулюючого засобу - поліпептидного препарату “Вермілат” у вигляді внутрішньом’язових ін’єкцій 0,75% водного розчину по 2 мл щодня протягом 10 днів з одночасним місцевим застосуванням гелю Вермілата у вигляді аплікацій на тканини пародонта з експозицією 20-30 хвилин.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Хміль Т.А. Клинико-экспериментальное обоснование применения у больных хроническим генерализованным пародонтитом препарата “Вермилат” // Современная стоматология. - 2000. - №3.- С.43-45.
2. Хміль Т.А. Корекція пептидним препаратом “Вермілат” метаболізму сполучної тканини при пародонтиті // Галицький лікарський вісник.- 2000.- Т.7, №3.- С.119-122.

3. Вплив пептидного комплексу “Вермілат” на деякі показники нейрогуморальної регуляції / Кайдашев І.П., Беркало Л.В., Боброва Н.О., Запорожець Т.М., Хміль Т.А., Катрушов О.В. // Клінічна фармація. - 1998.- Т.2, №1.- С.78-82.
4. Скрипнікова Т.П., Хміль Т.А. Спосіб патогенетичного лікування генералізованого пародонтиту // Вісник стоматології.- 2000.- № 5 (29).- С. 220-221.
5. Хміль Т.А. Экспериментальное обоснование патогенетической терапии пародонтита пептидным препаратом “Вермилат” // Биорегуляция и биоэнергетика. - Полтава, 1995.-Выпуск 3.- С. 30-33.
6. Изучение влияния инъекционной формы вермилата на течение экспериментального аутоиммунного пародонтита у крыс / Хміль Т.А., Король М.Д., Катрушов А.В., Кайдашев И.П. // Зб. наук. праць: Питання ортопедичної стоматології.-Полтава, 1997.- С.164-167.
7. Хміль Т.А. Препарат “Вермилат для ін’єкцій” в комплексном лечении больных пародонтитом // Сб. тезисов 1 Респ. конф. “Современная стоматология и челюстно-лицевая хирургия”.- Киев, 1998.- С.93-94.
8. Радлінський С.В., Хміль Т.А. Спосіб досягнення косметичного ефекту у комплексному лікуванні пародонтиту // Матеріали І (VIII) з’їзду Асоціації стоматологів України.- Київ, 1999.- С.238-239.
9. Патент 35906 А Україна, МПК 6А 61К6/00, А61К37/02. Спосіб комплексного лікування пародонтиту : Пат. 35906 А Україна, МПК 6 А61К6/00, А61К37/02 /Хміль Т.А.- № 99031268; Заявл. 09.03.1999. Опубл. 16.04.2001; Бюл. №3. – 2с.

АНОТАЦІЯ

Хміль Т.А. Застосування пептидного препарату “Вермілат” у комплексній терапії хворих пародонтитом.- Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія. – Українська медична стоматологічна академія МОЗ України, м. Полтава, 2001.

Дисертація присвячена вивченню терапевтичної ефективності нового пептидного препарату “Вермілат” в умовах експериментальної моделі аутоімунного пародонтиту та в клініці у комплексній терапії хворих пародонтитом легкого і середнього ступеня тяжкості як коректора метаболізму сполучної тканини. Доведено, що застосування поліпептидного препарату “Вермілат” знижує активність колагенолізу, прискорює перебудову сполучнотканинної матриці з інгібуванням колагенолітичної активності в тканинах пародонта. Вперше у лікуванні хворих хронічним генералізованим пародонтитом легкого і середнього ступеня тяжкості застосовано

поліпептидний препарат “Вермілат”, встановлено виражений терапевтичний ефект. Розроблений і запроваджений у лікувальну практику стоматології новий спосіб патогенетичного лікування пародонтиту з застосуванням препарату “Вермілат” дозволяє скоротити терміни лікування і досягти стійкої ремісії.

Ключові слова: пародонтит, лікування, пептидний препарат.

АННОТАЦІЯ

Хмиль Т.А. Применение пептидного препарата “Вермилат” в комплексной терапии больных пародонтитом.- Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – стоматология.- Украинская медицинская стоматологическая академия, г.Полтава, 2001.

Впервые в условиях экспериментальной модели аутоимунного пародонтита изучена эффективность нового пептидного препарата “Вермилат для инъекций” как корректора метаболизма соединительной ткани. Лекарственный препарат “Вермилат” получен в Украинской медицинской стоматологической академии (Патент Украины №5743) путем экстракции с тканей кольчатых червей *Eisenia foetida*. Препарат представляет собой комплекс биологически-активных пептидов молекулярной массой до 10 кД, прошел доклинические испытания в полном объеме, завершена первая фаза клинических испытаний. Проявляет высокий терапевтический эффект как корректор метаболизма соединительной ткани. Обладает также выраженным противовоспалительным и антиоксидантным действием. Рекомендован для лечения стоматологических заболеваний воспалительной природы и заболеваний с выраженным компонентом нарушения тканевой трофики (Решение Фармакологического комитета МЗО Украины от 26.10.1995 г.).

В эксперименте на животных впервые доказано, что применение пептидного препарата “Вермилат для инъекций” снижает активность коллагенолиза, ускоряет перестройку соединительнотканной матрицы с ингибированием коллагенолитической активности в тканях пародонта.

Впервые при лечении больных хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней степени тяжести применен пептидный препарат “Вермилат”, установлен выраженный терапевтический эффект и разработан способ комплексного патогенетичного лечения пародонтита пептидным препаратом “Вермилат”.

Полученные данные о метаболизме соединительной ткани могут быть использованы для более полного понимания патогенеза пародонтита, его диагностики и лечения.

Изучение биохимических показателей, которые отображают состояние метаболизма соединительной ткани пародонта у больных хроническим генерализованным пародонтитом легкой

степени тяжести, свидетельствует о нарушении обмена коллагена и органических компонентов кости в сравнении со здоровыми лицами и в зависимости от степени заболевания.

Выявленная зависимость между клиническими и лабораторными показателями и подтвержденная в работе возможность получения продолжительного терапевтического эффекта при использовании препарата “Вермилат” позволяют рекомендовать его для применения в клинике.

Для патогенетической терапии больных генерализованным пародонтитом рекомендуется применять способ комплексного лечения, что включает: устранение местных раздражающих факторов, орошение ротовой полости антисептическим раствором, назначение поливитаминов, гипосенсибилизирующих средств и использование противовоспалительного и стимулирующего средства - пептидного препарата “Вермилат” в виде в/м инъекций 0,75% водного раствора по 2 мл ежедневно на протяжении 10 дней с одновременным местным применением геля Вермилата в виде аппликаций на ткани пародонта с экспозицией 20-30 минут.

Разработанный и внедренный в лечебную практику стоматологии новый способ патогенетического лечения пародонтита с применением препарата “Вермилат” позволяет сократить сроки лечения и достичь стойкой ремиссии.

Ключевые слова: пародонтит, лечение, пептидный препарат.

SUMMARY

Khmil T.A. The usage of the peptide preparation “Vermilat” in complex therapy of patients ill with parodontitis.- Manuscript.

The thesis for the scientific degree of Candidate of Medical Sciences to speciality 14.01.22- Stomatology.- Ukrainian Medical Stomatological Academy, the city of Poltava, 2001.

The thesis is devoted to the study of the therapeutic effectiveness of the new peptide preparation “Vermilat” in the conditions of the experimental model of autoimmune parodontitis and in the clinic at complex therapy of patients with parodontitis of mild and average forms of the disease as a connective tissue metabolism corrector. It has been proved that while using the polypeptide preparation “Vermilat” the collagenolysis activity is decreased, the reconstruction of the corrective matrix with the inhibited collagenolytic activity in the parodontum tissues is accelerated. For the first time in the treatment of patients with chronic generalized parodontitis of mild and average forms of the disease the polypeptide preparation “Vermilat” has been used, an evident therapeutic effect has been found out. The designed and used in the dental curing practice new method of parodontitis pathogenic treatment using “Vermilat” preparation allows to shorten the course of treating and to achieve stable remission.

Key words: parodontitis, treatment, peptide preparation.

Автор висловлює глибоку вдячність завідувачу Центральної науково-дослідної лабораторії УМСА д.мед.н. Кайдашеву І.П. та д.мед.н., професору Катрушеву О.В. за консультативну, методичну та практичну допомогу на етапах виконання дисертаційної роботи.