

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

На правах рукопису

ФЕДЯНОВИЧ Ірина Миколаївна

УДК: 616.314.17 – 008.1 – 031.8 – 085: 577.128.

ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕНЬ МЕТАБОЛІЗМУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ
ПАРОДОНТА ПРИ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОМУ ПАРОДОНТИТІ ТА
МОЖЛИВОСТІ ЇХ СПРЯМОВАНОЇ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ

14.01.22 – Стоматологія

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник : БОРИСЕНКО
Анатолій Васильович
доктор медичних наук, професор

Київ – 2004 рік

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	4
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕНЬ МЕТАБОЛІЗМУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ПАРОДОНТА ПРИ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОМУ ПАРОДОНТИТІ ТА МОЖЛИВОСТІ ЇХ СПРЯМОВАНОЇ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ	11
1.1. Характеристика мінерального складу та обміну органічної матриці кісткової тканини у нормі	11
1.2. Особливості змін мінерального складу та обміну органічної матриці альвеолярної кістки у хворих на генералізований пародонтит	17
1.3. Можливості спрямованої фармакологічної корекції регенерації альвеолярної кістки у хворих на генералізований пародонтит	26
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	37
2.1. Характеристика об'єктів дослідження	37
2.2. Методи дослідження	40
2.3. Метод лікування та оцінка його ефективності	45
РОЗДІЛ 3. СТАН КАЛЬЦІЙ-ФОСФОРНОГО ОБМІНУ ТА ПОКАЗНИКИ МЕТАБОЛІЗМУ ОРГАНІЧНОГО МАТРИКСУ АЛЬВЕОЛЯРНОЇ КІСТКИ У ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ	48
3.1. Дослідження показників кальцій-фосфорного обміну в сироватці крові у хворих на генералізований пародонтит	48
3.2. Концентрація кальцію та фосфору в ротовій рідині у хворих на генералізований пародонтит	52
3.3. Екскреція кальцію та фосфору з сечею у хворих на генералізований	

пародонтит	56
3.4. Стан показників метаболізму органічної матриці альвеолярної кістки у хворих на генералізований пародонтит	59
3.4.1. Оцінка вмісту загального оксипроліну та його фракцій в сироватці крові, сечі та яснах у хворих на генералізований пародонтит	60
3.4.2. Активність лужної фосфатази та її кісткового ізоферменту в сироватці крові у хворих на генералізований пародонтит	66
3.4.3. Активність колагенази в сироватці крові у хворих на генералізований пародонтит	67
3.4.4. Дослідження вмісту глікозаміногліканів в ротовій рідині та сироватці крові у хворих на генералізований пародонтит	69
РОЗДІЛ 4. РЕЗУЛЬТАТИ ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТУ “КУПІР-СИ 51” В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ	74
4.1. Методика використання “Купіру-Си 51” в комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит	74
4.2. Клініко-рентгенологічна оцінка ефективності лікування	75
4.3. Динаміка змін біохімічних маркерів кісткового метаболізму у хворих на генералізований пародонтит	104
ЗАКЛЮЧЕННЯ	133
ВИСНОВКИ	152
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	154
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	155

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

Б/зв ГП	– білковозв'язаний гідроксипролін
ВКТ	– втрата кісткової тканини
ГП	– генералізований пародонтит
ГАГ	– глікозаміноглікани
ГТТЗ	– гіперестезія твердих тканин зуба
ЕОМ	– ехоостеометрія
КПІ	– комплексний пародонтальний індекс
ЛФ	– лужна фосфатаза
ПІ	– пародонтальний індекс
ПК	– пародонтальна кишеня
Р	– фосфор
РМА	– папілярно-маргінально-альвеолярний індекс
СРІТН	– Community Periodontal Index of Treatment Needs
Са	– кальцій

ВСТУП

Актуальність теми

Висока поширеність захворювань пародонта серед дорослого населення нашої та інших країн, не завжди достатня ефективність існуючих способів їх лікування, тенденція до росту кількості ускладнених форм, що обумовлюють ранню втрату зубів, є переконливими аргументами на користь необхідності подальшого вивчення основних механізмів розвитку генералізованого пародонтиту та пошуку патогенетичне спрямованих способів його лікування [10, 13, 27, 38, 45, 53, 68, 78, 90, 133, 179, 196, 212].

В даний час багато дослідників відзначають важливу роль змін кісткової тканини альвеолярного відростка в патогенезі генералізованого пародонтиту [27, 39, 49, 62, 66, 94, 103, 106, 186, 188, 229]. При цьому саме ступінь деструктивних змін альвеолярної кістки, на думку деяких авторів, визначає важкість перебігу та наслідок захворювань пародонта. У той же час в лікуванні генералізованого пародонтиту необґрунтовано мало застосовуються остеотропні препарати, дія яких спрямована на посилення репаративного остеогенезу. Тому проблема регенерації кісткової тканини альвеолярного відростка при генералізованому пародонтиті, розробка способів оптимізуючого впливу на репаративний остеогенез, продовжує залишатися актуальною проблемою сучасної медицини і стоматології. На думку авторів [6, 15, 67, 72, 77, 109, 117, 123, 150, 216, 222] до кінця ще не вирішені головні питання перебігу регенераційного остеогенезу, що, перш за все, стосується походження, дифференціювання та специфічної функції остеобластів.

Вивчення змін кісткової тканини в патології в цілому та при генералізованому пародонтиті, зокрема, і пошук шляхів оптимізації репаративного остеогенезу при цьому захворюванні базується на даних про

те, що кісткова тканина має постійно оновлюючу динамічну систему, у якій протягом усього життя відбуваються процеси ремоделювання.

Разом з тим, у літературі є дані [15, 24, 28, 52, 115, 128, 130, 138, 139, 153, 163, 165, 166], які дозволяють вважати основним регулюючим механізмом метаболізму кісткової тканини послідовність дій: гормон-ген-фермент при участі вітамінів, мікро- та макроелементів. Відомо, що набір ферментів кісткової тканини включає як ферменти, що здійснюють специфічні біосинтетичні процеси, так і каталізатори. Оптимальний перебіг метаболічних процесів у кістковій тканині підтримується належним рівнем мікроелементів, які належать до групи незамінних, і особливо важливе значення має мідь [1, 19, 22, 25, 74, 156].

Усі ці дані і послужили основою для вибору теми дисертаційного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами
Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри терапевтичної стоматології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця на тему: “Клініко-експериментальне вивчення особливостей білкового, ліпідного і мінерального обміну в тканинах пародонта при генералізованому пародонтиті та розробка методів корегуючої терапії”. Номер державної реєстрації 0197F006117. Шифр – ІН 30.00.0033.97.

У комплексній темі дисертант взяла окремий фрагмент, який стосується вивчення механізмів ушкодження кісткової тканини альвеолярного відростка при генералізованому пародонтиті та можливостей їхньої фармакологічної корекції.

Мета і завдання дослідження

Метою роботи є підвищення ефективності лікування генералізованого пародонтиту шляхом вивчення особливостей порушення метаболізму в органічному і мінеральному компонентах альвеолярної кістки та розробка на цій основі цілеспрямованої фармакологічної корекції репаративного регенерації кісткової тканини.

Для досягнення поставленої мети були визначені наступні задачі:

1. Вивчити особливості порушення метаболізму в органічній основі альвеолярної кістки у хворих на генералізований пародонтит.
2. Вивчити показники кальцій-фосфорного обміну у хворих на генералізований пародонтит.
3. Провести аналіз показників обміну в органічному та мінеральному компонентах альвеолярної кістки у хворих на генералізований пародонтит у різних середовищах (кров, сеча, ротова рідина, ясна) і установити оптимальний комплекс показників для діагностики генералізованого пародонтиту й оцінки ефективності його лікування.
4. Розробити раціональну патогенетичну схему лікування хворих на генералізований пародонтит, спрямовану на корекцію виявлених в альвеолярній кістці порушень метаболізму та попередження прогресування патологічного процесу в пародонті.
5. Провести клініко-рентгенологічну оцінку ефективності розробленої методики патогенетичного лікування хворих на генералізований пародонтит в найближчий та віддалені терміни.

Об'єкт дослідження – хворі на генералізований пародонтит.

Предмет дослідження – ясна, ротова рідина, кров, сеча здорових людей і хворих на генералізований пародонтит та способи лікування.

Методи дослідження. У роботі використані клінічні, рентгенологічні, біохімічні та статистичні методи дослідження, за допомогою яких визначали особливості ушкодження альвеолярної кістки та оцінювали ефективність лікування генералізованого пародонтиту.

Наукова новизна одержаних результатів. У результаті проведених досліджень встановлена залежність клінічних проявів генералізованого пародонтиту з рівнем порушення метаболізму в органічному і мінеральному компонентах альвеолярної кістки.

На основі комплексної оцінки біохімічних показників вперше визначені ступінь порушення метаболізму в альвеолярній кістці в цілому, а також

рівень катаболізму колагену, швидкість його утворення та метаболізм білків органічної частини кістки.

Встановлено, що показник вмісту загальної лужної фосфатази та її кісткового ізоферменту в сироватці крові визначає рівень синтетичної активності остеобластів і може використовуватися для оцінки ефективності лікування генералізованого пародонтиту.

Вперше розроблено та застосовано патогенетично обґрунтований метод лікування хворих на генералізований пародонтит з включенням препарату міді.

Встановлено, що застосування у комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит препарату міді “Купір-Си 51”, гальмує процеси резорбції та стимулює процеси репаративної регенерації кісткової тканини альвеолярної кістки.

Показана значна клінічна ефективність препарату міді “Купір-Си 51” у найближчий та віддалені терміни після лікування.

Пріоритетність дисертаційних досліджень підтверджується Деклараційним патентом № 2003021292 від 29 липня 2003 року.

Практичне значення отриманих результатів

На підставі вивчення особливостей ушкодження кісткової тканини альвеолярного відростка у хворих на генералізований пародонтит встановлена практична необхідність включення до комплексу лікувальних заходів препаратів остеотропної дії.

Розроблена, науково обґрунтована, схема комплексної патогенетичної терапії генералізованого пародонтиту, яка включає застосування препарату міді “Купір-Си 51”. Рекомендований препарат може бути широко використаний в стоматологічних поліклінічних відділеннях.

Ефективність запропонованого методу лікування підтверджена клініко-рентгенологічними і біохімічними показниками (активність колагенази, вміст вільної та білковозв’язаної фракцій гідроксипроліну в сироватці крові; вміст загального оксипроліну в тканинах ясен; екскреція загального оксипроліну та

кальцію із сечею; вміст глікозаміногліканів в сироватці крові та ротовій рідині).

Розроблено науково-практичні рекомендації щодо використання біохімічних показників для діагностики генералізованого пародонтиту, оцінки ефективності його лікування та попередження прогресування патологічного процесу в пародонті.

Впровадження в практику

Результати проведених досліджень та розроблена схема лікування хворих на генералізований пародонтит з використанням препарату міді “Купір-Си 51”, який має остеотропну дію, впроваджені в лікувальну практику стоматологічної клініки Національного медичного університету імені О.О. Богомольця та у навчальний процес кафедри терапевтичної стоматології НМУ, в стоматологічній поліклініці №6 м. Запоріжжя та в стоматологічній поліклініці №7 м. Кривий Ріг.

Особистий внесок здобувача

Автором особисто проведено аналіз наукової літератури з даної проблеми, особисто виконані всі клінічні дослідження, систематизовані й узагальнені отримані результати, а також проведено їх статистичну обробку; обґрунтовано, розроблено і апробовано спосіб лікування генералізованого пародонтиту з використанням препарату міді “Купір-Си 51”.

Фрагменти роботи виконані: відбір хворих на генералізований пародонтит різного ступеня автор проводила у терапевтичному відділенні стоматологічної клініки при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця; біохімічні дослідження виконані автором у лабораторії біохімії науково-дослідного інституту ортопедії і травматології НАН України під керівництвом доктора біологічних наук, професора Магомедова Садруддина.

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертації повідомлені й обговорені на IV Українській науково-практичній конференції “Остеопороз: епідеміологія,

клініка, діагностика, профілактика та лікування” (м. Харків, 14-16 травня 2001 р.), 2-й Міжнародній конференції “Проблема остеопороза в травматологии и ортопедии” (м. Москва, лютий 2003 р.), XXI науково-практичній конференції студентів і молодих вчених Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця “Актуальні проблеми сучасної стоматології” (м. Київ, 24 квітня 2003 р.).

Дисертація апробована на засіданні кафедри терапевтичної стоматології та на засіданні апробаційної ради “Стоматологія” Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Публікації

За матеріалами дисертації опубліковано 7 наукових робіт, серед яких 5 - у спеціалізованих фахових наукових виданнях, рекомендованих ВАК України, 2 - у вигляді тез наукових доповідей конференцій та з'їздів. Отримано деклараційний патент України.

РОЗДІЛ 1

ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕНЬ МЕТАБОЛІЗМУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ПАРОДОНТА ПРИ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОМУ ПАРОДОНТИТІ ТА МОЖЛИВОСТІ ЇХ СПРЯМОВАНОЇ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ

Однією з найбільш актуальних проблем стоматології є удосконалення способів лікування генералізованого пародонтиту, наріжним каменем якого можна вважати оптимізацію регенерації альвеолярної кістки. У зв'язку з цим, при викладі матеріалів літературного огляду ми вважали доцільним зупинитися на проблемах метаболізму кісткової тканини, яка є в нормі, при генералізованому пародонтиті, а далі перейти до можливостей їхньої корекції.

1.1. Характеристика мінерального складу та обміну органічної матриці кісткової тканини в нормі

Зараз зібрано великий фактичний матеріал про хімічний склад і функціональну активність кісткової тканини. Установлені її основні фізіологічні функції (опорна, захисна, обмінна, депо мінеральних речовин), участь у регуляції мінерального гомеостазу, а також наявність тісного зв'язку і з іншими системами організму, зокрема, з ендокринною [108, 149, 165].

Основні характеристики кісткової тканини в нормі та їх зміни при розвитку патологічних процесів включають параметри її органічного матриксу і мінерального компонента, які змінюються протягом усього життя [216].

Клітинними елементами кісткової тканини є остеобласти (які забезпечують обмінну функцію та синтез колагену), остеокласти (які

забезпечують резорбцію кістки) і остецити (участь в обміні мінеральних і органічних компонентів та в процесах остеолізу) [109, 117, 121, 128, 139].

Головною складовою частиною органічного матриксу кісткової тканини є фібрилярний білок – колаген; до мінорних компонентів належать глікозаміноглікани; у невеликих кількостях у ньому містяться також мукопротеїни, сіалопротеїни й інші неколагенові білки [121, 128, 157, 139, 200, 230]. Колаген кісткової тканини відрізняється наявністю надзвичайно міцних міжмолекулярних зв'язків, у якому переважають стабільні поперечні зв'язки, що забезпечують умови для мінералізації.

Наявність у колагені оксипроліну й оксिलізіну – амінокислот, що не містяться в інших білках, служать своєрідною міткою та дозволяють простежити швидкість метаболізму цього білка шляхом визначення продуктів обміну в крові, сечі, слині та в тканинах.

Кістковий колаген відрізняється ступенем глікозиліруванням оксилізинових залишків, у його молекулі присутні пептиди, багаті негативно зарядженими амінокислотами й органічний фосфор, що, імовірно, відповідальний за початок мінералізації та виконує роль ініціальних факторів кальцифікації [100, 173, 177].

Глікозаміноглікани (ГАГ) кісткової тканини за сучасними уявленнями [100, 108, 210] приблизно на дві третини складаються із сірковмісних мукополісахаридів, тобто відносяться до хондроїтинсульфатів чи кератансульфатів. При цьому, переважають хондроїтин – 4-сульфат; у меншій кількості присутній хондроїтин – 6-сульфат. Незважаючи на відносно невелику концентрацію ГАГ у кістковій тканині, вони мають велике фізіологічне значення, приймаючи участь у механічній та захисній функціях, у регуляції водяного й електролітного обмінів, у процесах кальцифікації в нормі і при розвитку патологічних процесів, у морфогенезі колагенових волокон та в стабілізації їхніх структур. Показано, що необхідною умовою кісткоформуючої дії остеобластів є руйнування хондроїтинсульфату хряща

та зменшення ступеня його полімеризації; при кісткоформуванні сульфатовані глікозаміноглікани поступаються місцем нессульфатованим.

Синтез ГАГ відбувається у середині клітки (фібробласти, остеобласти) у 2 фази; в їх обміні беруть участь ферменти, до яких належать лізосомальні ензими (кислі гідролази) [203].

Відносно мінерального складу кісткової тканини, слід зазначити, що головну масу її мінеральної частини складає кальцій та фосфор, а по їх кількості і співвідношенню прийнято оцінювати характер мінералізації і його порушення [2, 7, 11, 16, 36, 119, 144, 154, 160, 164].

Відомо, що в механізмах мінералізації кісткової тканини, що є ведучою ланкою в її утворенні і функціонуванні, важливе значення належить гормонам, вітамінам, ферментам, мікроелементам та ін. [7,8, 22, 52, 72, 113, 119, 153, 156, 160, 163]. Ці фактори справляють регулюючу дію на метаболізм кісткової тканини як шляхом прямого впливу, так і опосередковано.

Дані літератури [19, 128, 156, 146, 153, 158, 163], зібрані до цього часу, дозволяють вважати основним регулюючим механізмом метаболізму кісткової тканини в нормі послідовність дій: гормон-ген-фермент, при участі вітамінів, мікро і макроелементів. З гормонів, які мають регулюючий вплив на кісткову тканину, варто виділити гормони щитовидної й навколощитовидної залоз, соматотропний та стероїдні. Серед вітамінів, які відіграють важливу роль у життєдіяльності кістки, слід особливо зазначити вітаміни А, В, Д та С.

Набір ферментів кісткової тканини включає як ферменти, які здійснюють специфічні біосинтетичні процеси, так і каталізатори, що використовуються, як метаболіти для специфічного біосинтезу.

Оскільки синтез біополімерів та процеси мінералізації кісткової тканини протікають з великою витратою енергії, синтезуючі клітини мають відповідні ферменти енергетичного обміну (ферменти циклу трикарбонових кислот, гліколізу) [124].

Важливе значення в життєдіяльності кісткової тканини має лужна фосфатаза, локалізована, головним чином, в остеобластах та, в меншій мірі, в остеоцитах. Фермент є переносником груп $-PO_4$ від ефіру до акцептору-матриксу, тобто бере участь в утворенні ядер кристалізації кістки. Прийнято вважати, що активність лужної фосфатази в кістковій тканині й у плазмі крові залежить від синтетичної активності остеобластів [29, 165].

В кістці також присутня кисла фосфатаза, яка локалізується переважно в остеобластах та бере безпосередню участь у резорбції кісткової тканини, розщеплюючи органічні ефіри фосфорної кислоти зі звільненням фосфатних іонів у кислому середовищі [108, 165].

Серед ферментів, які розщеплюють компоненти органічного матриксу кістки, важливе значення має колагеназа, яка належить до групи протеолітичних ферментів і яка володіє колагенолітичною активністю [215].

Нормальний перебіг метаболічних процесів у кістковій тканині забезпечується також оптимальним рівнем мікроелементів. Це особливо стосується групи біоелементів (життєвонеобхідних), серед яких важливе значення має мідь [19, 22, 24, 77, 125, 156].

У літературі існують експериментальні докази впливу міді на посилення остеобластичної активності кістки, яка росте під дією солей міді. За даними [77, 125], в результаті недостатнього змісту міді в раціоні, порушується процес кісткоформування у великої рогатої худоби. Є дані про розвиток експериментального дифузного остеопорозу внаслідок недостатнього вживання міді з продуктами харчування. Недостатня кількість міді, марганцю, кобальту в організмі приводить не тільки до анемії, а і до зниження рівня кальцію, фосфору, яка сприяє розвитку артрозів та остеопорозу в хворих [76, 97, 129, 145, 149, 156].

У випадку дефіциту чи надлишку міді у кістковій тканині виникали патологічні зміни: товщина компактного шару кістки досягала $1/2$ - $1/3$ норми, кількість остеонів зменшувалася, вони “старіли”, хоча васкуляризація їх не змінювалася. Розвивався остеопороз компактної речовини з боку

ендоосту та кісткомозгової порожнини. Хрящова тканина епіфізарних та метафізарних відділів навпаки була гіпертрофована, з великою кількістю хондробластів. Однак кількість остеобластичних елементів при дефіциті міді різко зменшувалася, що свідчить про виборчу дію цього мікроелемента на функціональний стан остеобластів [1, 15, 24, 77].

Позитивну дію міді на остеобластичні елементи можна було спостерігати тільки при оптимальних її дозах. Підвищення доз викликало протилежний ефект – зниження життєдіяльності остеобластів та гноблення їхнього росту. У випадку, коли до культури кісткової тканини додавали мідь, залізо, свинець чи срібло, площа розростання кісткової тканини зменшувалася тим більше, чим вище була концентрація нижчевказаних мікроелементів у такому порядку: мідь, залізо, свинець, срібло. Це свідчить про те, що мідь бере активну участь у процесах мінералізації білкової матриці кістки.

Таким чином, приведені вище експериментальні дані доводять, що іони міді мають регулюючий вплив на остеогенні клітинні елементи та процеси оссіфікації. Остеобласти дуже чуттєві до недоліку міді в системі цитохромоксидаза – цитохром С, у результаті чого інгібується енергетичний цикл остеобласта, синтез білка порушується, гинуть клітини. Наслідком цього є порушення нормальних процесів окостеніння, поява деформацій різних частин кістяка, якісні зміни. Крім того, іони міді активують кокарбоксилазу – біологічно активну форму вітаміну В₁, який бере активну участь у процесі декарбоксилювання кислоти та перетворення її в цитрат, який використовується при окостенінні. Такими, імовірно, є шляхи впливу іонів міді на остеобластичні елементи у випадку її дефіциту.

Таким чином, кісткова тканина є постійно оновлюючою динамічною системою, у якій протягом усього життя відбуваються процеси ремоделювання: руйнування старої й утворення нової кістки. Дані літератури свідчать про те, що початком кісткового ремоделювання є момент руйнування остеокластами (лізосомальними ферментами) кісткової поверхні

й утворення резорбційної порожнини. Потім її заповнюють остеобласти, які мігрували, синтезуючи і секретуючи протеїни кісткового матриксу, що на 90-95% складаються з колагену I типу. Після утворення органічної матриці відбувається її мінералізація кальцій-фосфорними солями.

За даними Л.Я. Рожинської [149] пік кісткової маси формується до 20 років, потім настає період відносної рівноваги (плато), а з 35-40 років починається вікова фізіологічна втрата маси кістки зі швидкістю 0,3-0,5% у рік. У жінок після настання менопаузи і до 60-70 років утрата кістки прискорюється до 2-5% у рік, досягаючи втрати 35% кортикальної і 50% трабекулярної кісткової маси. У чоловіків кісткові втрати складають 15-20% кортикальної кістки та 20-30% - трабекулярної.

Такі, загалом, метаболічні та структурні основи функціональної активності кісткової тканини в нормі, які необхідно враховувати при вивченні розвитку патологічних процесів у ній, в тому числі і при генералізованому пародонтиті.

1.2. Особливості змін мінерального складу та обміну органічної матриці альвеолярної кістки у хворих на генералізований пародонтит

Численними клінічними, експериментальними і лабораторними дослідженнями генералізованого пародонтиту встановлене ушкодження кісткової тканини альвеолярного відростка, що обумовлено втратою мінерального й органічного компонентів [4, 33, 49, 62, 94, 114].

При цьому в літературі обговорюється як можливість зв'язку руйнування кісткової тканини пародонта зі зниженням мінеральної щільності кісткової тканини опорного кістяка, так і можливість самостійного розвитку деструкції альвеолярного відростка [201, 220, 229].

Так, на думку Г.Ф. Білоклицької [13] сполучення при пародонтиті місцевого хронічного запального процесу з локальним остеопорозом може розглядатися як ключовий момент ініціації резорбції кістки. Сполучення змін білкового і мінерального обміну, які супроводжують резорбцію кісткової структури альвеолярних відростків, є результатом загального зрушення метаболічних процесів у мінералізованих тканинах при порушенні їхньої мікротвердості, регенерації й остеогенезу. Біохімічними показниками зміни білкової матриці кісткової тканини при пародонтиті, за даними багатьох авторів [21, 31, 33, 48, 62, 64, 94, 136, 159, 167, 170], є зменшення включення мічених амінокислот у білки тканин пародонта, зниження вмісту колагену в сполучній тканині пародонта, зміни амінокислотного і білкового складу слини та сироватки крові у хворих на генералізований пародонтит.

У серії публікацій [13, 21, 27, 85, 101, 102, 103, 130] показано, що при генералізованому пародонтиті в альвеолярному гребені відзначається порушення білково-мінерального обміну, неузгодженість процесів ремоделювання з перевагою остеорезорбції над процесами новоутвору кістки. При цьому процеси, які відбуваються в кістковій тканині опорного кістяка не можуть не робити впливу на стан тканин зубо-щелепного апарату [233, 240].

Кісткова тканина альвеолярного гребеня, як і кістки кістяка, високо чутлива до гормональних регулюючих та контролюючих механізмів організму, реагує на екзо- і ендогенні фактори, які впливають на організм [201, 210, 220]. Метаболізм альвеолярної кістки, на думку авторів, тісно зв'язаний також із впливом місцевих факторів. Метаболіти мікрофлори зубної бляшки активують процеси остеокластичної резорбції альвеолярної кістки з наступним її руйнуванням. Зміни в альвеолярному гребені при пародонтиті зв'язані також з особливостями його розвитку, формування і мінералізації. На підставі проведених досліджень, автори [4, 103] виділяють ряд морфологічних і фізіологічних особливостей альвеолярної кістки, яка є передумовою виникнення в ній патологічних змін (табл. 1.1).

У цілому, концепція цих авторів зводиться до наявності залежності стану тканин пародонта у хворих на генералізований пародонтит від структурно-функціонального стану кісткової системи кістяка.

Таблиця 1.1

Морфологічні та фізіологічні особливості альвеолярної кістки

Морфологічні і фізіологічні особливості альвеолярної кістки	Патофізіологічні особливості змін в альвеолярній кістці	Висновки
Активні процеси перебудови альвеолярної кістки спостерігаються в період зміни молочного прикусу на постійний. Формування і моделювання альвеолярної кістки постійного прикусу починається з 5-6 років до 15-16 років.	Альвеолярна кістка - найбільш "молода" кісткова тканина кістяка в онтогенетичному розвитку людини і найбільш піддана впливу екзо-і ендогенних факторів.	Високий рівень захворюваності тканин пародонта різних вікових груп.
Процеси формування і мінералізації альвеолярної кістки протікають нерівномірно в різних ділянках щелепи. У віці 6-9 років формування і моделювання альвеолярної кістки спостерігається в області перших молярів і у фронтальних ділянках, у 10-13 років – в області премоларів, іклів і других молярів.	В залежності від періоду впливу несприятливих факторів на організм дитини, у тих чи інших сектантах щелепи формується кісткова тканина з недостатньою мінеральною щільністю - гіпостозом.	При захворюван-нях пародонта відзначається нерівномірн поразка альвеолярної кістки в різних сектантах.
Процеси мінералізації альвеолярної кістки відбуваються в період становлення нейро-гуморальної системи підлітка (становлення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, менструальної функції дівчат).	При порушеннях становлення нейро-гуморальної системи порушуються процеси моделювання і мінералізації альвеолярної кістки - явища гіпостозу кісткової тканини.	Виникнення ювенільних гінгівітів і пародонтитів у підлітків. Високий рівень захворюваності тканин пародонта, активний перебіг генералізованого пародонтиту.
Процеси мінералізації альвеолярної кістки у дівчат не збігаються з періодами активного росту кістяка, що забезпечує достатню мінералізацію кісткової тканини альвеолярного гребеня. У дівчат пубертатного періоду вироблювані яєчниками естрогени поліпшують процеси мінералізації кісткової тканини. У хлопчиків період мінералізації альвеолярної кістки збігається з періодом активного росту кістяка.	Процеси мінералізації альвеолярної кістки в хлопчиків сполучені з підвищеною потребою в білках, мінералах і ін. речовин, необхідних для побудови опорного кістяка. У дівчат відносно сприятливий період для мінералізації альвеолярної кістки.	Зміни в тканинах пародонта частіше зустрічаються в чоловіків молодого віку, чим у жінок цієї вікової групи.

Продовж. табл. 1.1

На процес формування і мінералізації альвеолярної кістки в підлітків істотний вплив роблять генетичні, несприятливі екзо та ендогенні фактори, порушення становлення нейро-гуморальної системи.	Під впливом даних факторів можливі порушення процесів формування та мінералізації альвеолярної кістки, виникнення зубо-щелепних аномалій, скупченості зубів.	Зубо-щелепні аномалії, скупченість зубів є чинником ризику виникнення захворювань пародонта.
---	--	--

Зменшення мінеральної щільності кісткової тканини збільшує дистрофічно-резорбтивні процеси в альвеолярній кістці. Неузгодженість процесів ремоделювання органічного матриксу кістки, гноблення процесів біосинтезу колагену та посилення його розпаду підсилюють патологічні зміни в пародонті [227, 229, 230].

Подібні результати отримані [9, 28, 53, 58, 114, 130, 166, 174, 175] при вивченні стану пародонта в хворих з гіпоестрогенемією. Авторами встановлено, що зміни в пародонті прогресують у жінок з гіпоестрогенемією: у найменшому ступені в хворих з аменореєю, у найбільшому – у жінок в постменопаузальному періоді, а пацієнтки після оварієктомії займають проміжне положення. Зроблено висновок, що зі зменшенням мінералізації кістяка підсилюються патологічні зміни в пародонті [211, 231].

Методом математичного аналізу автори спробували виявити паралелізм між мінеральною насиченістю кісткової тканини і станом пародонта. Пародонтальний індекс збільшувався зі зменшенням вмісту мінералів. При мінеральній насиченості більш 0,7 г/см² відзначена пряма залежність стану пародонта і вмістом мінералів.

У літературі [28, 68, 103, 115, 129, 132, 170, 174, 204, 206, 208] є аналогічні зведення про те, що посилення атрофічних процесів у щелепах належить до проявів системного остеопорозу.

При прогресуючому остеопорозі, за даними [132, 217], зміни в кістяку поширюються і на щелепні кістки.

Установлено також [130, 197, 226, 232, 235], що системні зрушення метаболізму, обумовлені гіпоестрогенемією при ранньому згасанні (вторинна

аменорея) та вимиканні (оваріектомія) функції полових залоз у жінок, а також природної (вікової) менопаузи, сприяють розвитку остеопорозу у всьому кістяку, у тому числі, у щелепних кістах.

У результаті вивчення [62, 205] динаміки фазових перетворень ортофосфатів кісткової тканини і білкових молекул її органічної складової методами хімічного, рентгенофазового та термографічного аналізу в нормі і на тлі експериментального пародонтиту встановлено, що в основі бурхливої резорбції кісткової тканини при розвиненій стадії пародонтиту лежить перебудова фосфатної частини кістки нормальної апатитоподібної структури курсита до водорозчинного одно та двох заміщеного пірофосфату аморфної структури. Ці дані свідчать про глибокі зміни альвеолярної кістки при експериментальному пародонтиті, головними з яких, очевидно, є патологічна дегідратація і зменшення кількості білкових молекул, а також біохімічна трансформація, що приводить до наростання питомої ваги розчинних пірофосфатів.

У цілому, в сучасній літературі прийнято вважати, що ступінь деструктивних змін альвеолярної кістки визначає важкість перебігу і кінцевий результат захворювань пародонта [38, 39, 42, 43, 45, 49, 85, 103, 106]. На думку дослідників в результаті патологічного процесу в пародонті підсилюються катаболічні процеси і відбувається ослаблення біосинтезу насамперед органічної основи тканин. Клінічно це проявляється ушкодженням і руйнуванням всіх елементів пародонта: ясен, періодонту, кісткової тканини, цементу кореня. Спостерігається різке зниження вмісту колагенових білків у яснах при переході I ступеня захворювання в II ступінь. А при пародонтиті II й III ступеня відзначається порушення остеогенезу та зв'язаного з ним процесу мінералізації, які узгоджуються також з даними [85, 103, 106].

Деякі дослідники при вивченні патогенезу генералізованого пародонтиту підкреслюють необхідність обліку морфофункціональних особливостей альвеолярної кістки. Зокрема, у літературі [4 – 7, 15, 23, 67, 72,

77, 87, 109, 119] відзначається парадоксальна невідповідність між низькою питомою активністю обмінних процесів та відносно високими регенераторними властивостями альвеолярної кістки. Кісткова тканина значно бідніша клітинами в порівнянні з іншими тканинами, про що свідчить безперервна біосинтетична діяльність кісткових клітин, зокрема остеобластів. У той же час, основу альвеолярної кістки складає губчаста речовина, яка має високу васкуляризацію, містить велику кількість активних клітинних елементів, що відбилося на рівні її метаболізму. Ця специфічна особливість кісткової тканини в складі пародонта і забезпечує її високу пластичність, досить міцні резервні адаптаційні та компенсаторні можливості [32, 182, 195, 222, 225].

Більше того, альвеолярна кістка є наймолодшою в організмі: морфогенез та мінералізація міжзубних кісткових перетинок постійних зубів закінчується в 19-20 років і значно пізніше для зубів мудрості. Тому саме вона є, у першу чергу, “мішенню” безпосередньої дії несприятливих чинників навколишнього і внутрішнього середовища, які обумовлюють порушення білково-мінерального обміну та процесів ремоделювання, а значить і інтенсивний розвиток дистрофічних процесів у пародонті. Зрозуміло, що “гарячими” компонентами альвеолярного відростка щелеп стають міжзубні кісткові перетинки [4, 103].

Крім цього, для мінералізованих тканин зубощелепної області характерна більш низька метаболічна активність у порівнянні з іншими відділами кістяка; обмін неорганічних елементів та амінокислот в них уповільнений, хоча ступінь мінералізації набагато вища, ніж в інших кістках. Імовірно, що надходження мінералів та білків в щелепи з крові значною мірою залежить від метаболічної активності різних кісток кістяка [8, 27, 199].

Цілий ряд проведених досліджень [28, 85, 90, 132, 202, 217, 239] вказує на загальні етіологічні та патогенетичні фактори генералізованого пародонтиту і системного остеопорозу. Встановлено, що зайва чи недостатня секреція більшості гормонів, у тому числі зв’язана з процесами старіння,

порушення в судинній і нервовій системах організму приводять до розладів метаболізму кісткової тканини (прискорення остеокластичного розсмоктування, зниження активності остеобластів, виникнення дисбалансу між резорбцією і формуванням кісткової тканини, втрата кісткової маси, на тлі якої прогресує остеорезорбція) у всьому кістяку, в тому числі й у щелепних кістках.

В літературі велика увага приділяється зіставленню системного остеопорозу та пародонтиту при порушенні обміну жіночих полових гормонів. Вплив недоліку естрогенів на процеси остеометаболізму може відбуватися як за рахунок прямого механізму дії на високоспецифічні естрогенні рецептори кісткової тканини [158, 174], так і непрямим шляхом – внаслідок різних взаємодій гормонів, що регулюють обмін кальцію, системних гормонів і факторів росту [9, 16, 28, 103, 115, 130, 144, 149, 163]. Тим часом, виявлення рецепторів естрогенів в навколозубних тканинах [75] передбачає можливість прямого впливу порушень обміну цих гормонів на пародонт, ізольованого чи рівнобічного впливу на кісткову систему кістяка.

Відповідно до існуючого в літературі локального підходу до виникнення розладів метаболізму в кістковій складовій пародонта, запальні процеси в тканинах, що оточують кістку, у яснах і періодонті, виникають первинно та за рахунок виділення мікробних і клітинних факторів обумовлюють стимуляцію остеокластичної активності, а також утрату кісткової маси [35, 38, 39, 53, 193, 214, 218, 221].

На залежність метаболізму кісткової тканини альвеолярного відростка від функціональної активності та стану періодонту вказує, виявлений за результатами гістоавтографічного дослідження гліцина- H^3 , найбільш інтенсивний синтез білка в зануреній частині періодонтальної зв'язки та у вузькій зоні кісткової речовини навколо неї.

Проведені дослідження [111] тканин пародонта дозволили встановити, що остеокластична активність в альвеолярній кістці при генералізованому

пародонтиті тим вище, чим більша кількість макрофагальних клітин у запальному інфільтраті.

Посилення остеокластичної резорбції здатні стимулювати протизапальні цитокіни (інтерлейкін-1 та - 6, фактори некрозу пухлин). Роль імунорегулюючих цитокінів (інтерлейкінів - 2 та - 4, гамма-інтерферону) менш зрозуміле; але зниження їхнього рівня обумовлює розвиток пародонтиту [193]. Активують кісткову резорбцію ліпідні медіатори, бактеріальні і клітинні ліпополісахаріди, а також простагландини (особливо простагландин E2) [180, 221]. До ймовірних модуляторів остеокластичної активності відносять продукти перекісного окислювання та екстрацелюлярні нуклеотиди. Спостерігається пряма залежність між підвищенням рН ясенної рідини та активністю резорбтивних процесів [13]. Значну роль у регуляції остеокластів грають мікробні агенти. Механізм дії приведених факторів неоднаковий: одні впливають безпосередньо на остеокласти, інші – непрямим шляхом через інші клітини кісткової тканини [91, 13, 35, 45, 49, 66, 95, 105, 110].

Серйозне дослідження закономірностей ушкодження кісткової тканини альвеолярного відростка проведене О.О. Фастовець [170, 169]: поданий аналіз взаємозв'язку змін у кістковій тканині пародонта й опорного кістяка. Автор виходить з наявних у літературі передумов про наявність зв'язку між ними, розглянуто в широких межах: від визначення можливості впливу порушень у кістковій тканині на плин патологічного процесу в пародонті – до твердження спільності їхніх патогенетичних факторів і, взагалі, трактування пародонтиту як прояву системного остеопорозу в альвеолярній кістці. З іншого боку, висока поширеність остеопенічних явищ у населення України [85] не підтверджується важкістю ушкодження кісткового компоненту пародонта. Одночасно, клініко-рентгенологічні спостереження перебігу генералізованого пародонтиту свідчать про те, що значна, більше 20-30%, утрата кісткової маси щелеп не відповідає патологічним змінам у кістах інших відділів кістяка. Таким чином, імовірно, порушення

метаболізму в системі кісткової тканини в цілому, і в альвеолярному відростку при генералізованому пародонтиті, зокрема, розвиваються незалежно один від одного внаслідок дії різних етіологічних факторів, та неоднакових патогенетичних механізмів.

Встановлена внаслідок проведеного дослідження схожа картина поширення генералізованих остеопенії/остеопорозу в здорових та хворих на генералізований пародонтит свідчить, на думку О.О. Фастовець, про відсутність обумовленості останнього системними порушеннями метаболізму кісткової тканини, що в цілому не суперечить літературним даним [129, 132, 237]. Зареєстровані на підставі рентгенографії та ультразвукової остеометрії нижньої щелепи наявні остеопоротичні зміни в кістковому компоненті пародонта при генералізованому пародонтиті на тлі чи відсутності незначних порушень в інших ділянках кістяка вказують на місцевий характер дистрофічно-деструктивного процесу. Згідно з цими обставинами, на думку автора, можливо провести аналогію з локальним (навколосуглобним) остеопорозом, відповідно до класифікації. Таким чином, приймаючи з'єднання “зуб-періодонт” як різновид суглоба, в основі розвитку захворювання варто розглядати активацію остеокластів мікробними і клітинними факторами, що знаходяться в первинному вогнищі запалення в яснах та періодонті. У той же час, зменшення функціонального навантаження на зуби, зв'язаної з їхньою рухливістю і болючим синдромом чи, навпаки, перевантаження, викликане подовженням клінічних коронок внаслідок резорбції альвеол, здатні істотно ускладнювати перебіг остеопоротичного процесу в кістковому компоненті пародонта. Фактори ж, що викликають появу системних порушень метаболізму кісткової тканини, також як і самі порушення, доцільно розглядати не як етіологічні, а як ті, котрі здатні обумовлювати чи тільки створювати враження погіршення перебігу генералізованого пародонтиту.

Отже, за даними досліджень О.О. Фастовець, не встановлена взаємозумовленість розвитку системних остеопенії/остеопорозу та генералізованого пародонтиту.

Аналізуючи літературу по цій проблемі, доцільно відзначити також дані [35, 49, 39, 53] про «тотальний» характер процесів ушкодження, які розвиваються при генералізованому пародонтиті. Вони охоплюють усі структурні рівні пародонта – від слизової оболонки ясен до кісткової тканини альвеолярного відростка. Механізм такої генералізації деструктивних змін при пародонтиті простий: супутнє запаленню насичення навколозубних тканин гуморальними та клітинними медіаторами і протеолітичними ферментами при постійному дефіциті трофічного забезпечення створює умови для ушкодження практично усіх тканинних компонентів пародонта.

Про розвиток при генералізованому пародонтиті порушення мінерального обміну свідчать також дані літератури про досить часте сполучення з ним у 10-70% гіперестезії твердих тканин зуба [13, 14, 80, 88, 136]. Остання, як встановлено, є наслідком порушення фосфорно-кальцієвого обміну.

Дослідженнями ряду авторів, які вивчають цю проблему, було показано, що при ГТТЗ спостерігається значна гіпофосфатемія, яка сполучається зі зменшенням змісту неорганічного фосфору та кальцію в ротовій рідині [13, 57, 64, 136, 138, 164].

Таким чином, дані літератури переконливо свідчать про порушення при генералізованому пародонтиті метаболізму та структури кісткової тканини альвеолярного відростка, які приводять у підсумку до повної його деструкції. Разом з тим, залишаються дискутабельними питання безпосередніх механізмів розвитку цих змін та зв'язку їх зі станом кісткової тканини кістяка, а також зі станом регуляторних механізмів.

1.3. Можливості спрямованої фармакологічної корекції регенерації альвеолярної кістки у хворих на генералізований пародонтит

Однією з найбільш складних та актуальних проблем у лікуванні генералізованого пародонтиту була і залишається проблема оптимізації регенерації кісткової тканини альвеолярного відростка. У пародонтології її рішення проводиться в двох основних напрямках: включенням у комплекс консервативних лікувальних заходів остеотропної терапії та проведення за показаннями пародонтальної хірургії з використанням остеопластичних препаратів [187, 195, 224, 228].

В літературі описані загальні принципи остеотропної терапії, яку застосовують зараз у стоматології. Так, за даними В.Г. Помойницького та О.О. Фастовець [135] метою остеотропної терапії є нормалізація обмінних процесів у кістковій тканині пародонта, придушення резорбції, стимуляція кісткоутворення. Автори підкреслюють переваги локального застосування остеотропних препаратів, обґрунтовуючи цей підхід відсутністю системного остеопорузу в більшості хворих на генералізований пародонтит.

Ще однією передумовою для обґрунтування локальної остеотропної терапії є уповільнений метаболізм мінералізованих тканин зубощелепної системи, у тому числі альвеолярної кістки, в порівнянні з іншими відділами кістяка, що знижує імовірність надходження туди лікарських речовин при ендогенному введенні.

Оскільки, на думку авторів, в основі остеопоротичних порушень в альвеолярній кістці при генералізованому пародонтиті лежить підвищена резорбція кісткової тканини, яка не компенсується нормальним кісткоутворенням, у лікуванні генералізованого пародонтиту можливо використовувати препарати, спрямовані як на пригнічення резорбції, так і на стимуляцію формування кісти.

Автори вказують, що місцева остеотропна терапія, як компонент комплексного лікування, сприяє нормалізації обмінних процесів в альвеолярній кістці, тим самим запобігаючи прогресуванню дистрофічно-запальних змін у кістковій складовій пародонта, і, створюючи оптимальні умови для відновлення структури ушкоджених тканин, яка підтверджується тривалою клініко-рентгенологічною стабілізацією захворювання.

На відміну від загальної остеотропної терапії, місцева показана усім хворим на генералізований пародонтит через обов'язкову наявність дистрофічних змін у кістковій тканині пародонта, на тлі яких розвиваються деструкція кістки і, як наслідок, резорбція міжзубних перетинок.

Однак автори вважають, що не потрібно протиставляти один одному системний та місцевий підходи в остеотропній терапії. Так, розроблену місцеву остеотропну терапію рекомендується сполучити з пероральним застосуванням препаратів кальцію та вітамінів. В свою чергу місцева остеотропна терапія може доповнювати основне загальне лікування, спрямоване на нормалізацію обмінних процесів у кістковій системі в цілому.

Серія серйозних досліджень по застосуванню остеотропної терапії в комплексному лікуванні захворювань пародонта проведена І.П. Мазур [101–103]. Автором розроблена схема лікування генералізованого пародонтиту з застосуванням остеотропних препаратів.

На думку І.П. Мазур, призначення остеотропних препаратів у комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту нормалізує метаболізм кісткової тканини і всього кістяка, і, зокрема, альвеолярного гребеня. Сполучений вплив на патологічний процес місцевого і загального лікування на другому етапі реабілітаційних заходів сприяє нормалізації метаболічних процесів у тканинах пародонта, зменшенню темпів перебудови міжзубних і міжкореневих кісткових перетинок шляхом зниження активності процесів резорбції та стимулювання остеогенезу в кістковій тканині альвеолярного гребеня й організму в цілому.

У роботі [131] показана ефективність магнітотерапії й альфакальцідолу в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту (проліковані 33 пацієнта у віці від 20 до 59 років). На підставі отриманих даних, автори дійшли висновку про високий терапевтичний ефект магнітотерапії в комбінації з активним метаболітом вітаміну Д – альфакальціолом, спрямованому на призупинення запалення в м'яких тканинах пародонта, зменшення деструкції колагену, підвищення мінеральної насиченості та щільності компактної і губчастої кісткової тканини кістяка взагалі, і альвеолярного відростка верхньої і нижньої щелеп, зокрема.

Одним з перспективних і нових напрямків корекції процесу регенерації кісткової тканини є застосування біологічно активних поліпептидних факторів росту [84, 52]. Про позитивні результати впливу біологічно активного препарату “Плазмарал” (отриманий із плазми крові маралов у період активного росту пантів) на регенерацію кісткової тканини свідчать дані [63]. Його дія на регенерацію кістки вивчено в експерименті на 72 пацюках з різними травматичними ушкодженнями.

Встановлено, що препарат виявляє стимулюючу дію на диференціацію клітин остеобластичного ряду та синтез компонентів кісткового матриксу. Відзначено інтенсифікацію фосфорно-кальцієвого обміну, підвищення активності лужної фосфатази та змісту загального гідроксипроліну в сироватці крові протягом 14-28 діб.

Можливості зниження ступеня резорбції кістки альвеолярного відростка при генералізованому пародонтиті вивчені шляхом включення в комплекс лікувальних заходів препаратів, які інтегрально впливають на наявні порушення кислотно-лужної рівноваги – намацит та розроблена на його основі нова комбінація мінеральних з'єднань [14, 138]. Застосування цих препаратів авторами проведено на підставі наявних у літературі даних про те, що одним з основних механізмів розвитку пародонтиту є порушення метаболічної системи підтримки кислотно-лужної рівноваги. Безпосередньо кістковій тканині належить важливий вплив у регуляції кислотно-лужної

рівноваги в тканинах людини і тварин. Так, при компенсованій формі ацидозу, при зниженні в крові змісту вуглекислоти і бікарбонатів, підсилюється витяг з кісткової тканини лужних елементів (карбонатів, бікарбонатів, фосфатів кальцію, натрію, магнію і калію), що нейтралізують надлишок іонів водню та перешкоджають різкому зниженню рівня бікарбонатів і рН крові, а також інших біохімічних рідин організму.

При хронічному впливі на організм ацидотичних факторів, ступінь витягу з кісткової тканини лужних елементів досягає такого розміру, що розвиваються явища остеопорозу, які можна бачити в альвеолярних відростках щелеп пацієнтів при моделюванні в них ацидотичного стану [139].

Практичним підтвердженням успішності застосування остеотропної терапії стала також ефективність засобів, які впливають на метаболізм кісткової тканини - препаратів кальцію, фтору, вітаміну Д, статевих гормонів, застосовуваних у складі лікувальних паст чи, що вводяться безпосередньо в тканини пародонта за допомогою фізичних факторів [151, 50, 86, 88, 131, 133, 153, 163, 175].

У загальній травматології й ортопедії при лікуванні системного остеопорозу застосовують бісфосфонати – синтетичні аналоги неорганічного пірофосфату, природнього регулятора обміну кальцію на рівні клітини [20]. Роботами [26, 101, 102] показана безсумнівна остеотропна дія ксидифону, що відноситься до цієї групи фармпрепаратів при лікуванні системного остеопорозу. Встановлено, що бісфосфонати можуть придушувати резорбцію кісткової тканини викликану паратгормоном, монополісахаридами. Зменшення резорбції кістки відзначено в культурі тканин як морфологічно, так і по звільненню Ca_{45} . Ці результати підтверджені в експериментах на тваринах [20]. Адсорбуючись на поверхні гідроксиапатиту бісфосфонати перешкоджають його розчиненню, але ця фізико-хімічна дія не єдиний механізм гальмування резорбції. Бісфосфонати здатні змінювати морфологію клітини: вони накопичуються на окремих ділянках клітинної мембрани та запобігають змінам загального й іонізованого кальцію [57]. Через

спорідненість до фосфоліпідів бісфосфонати впливають на мембранні структури клітин. У клінічній практиці вже знайшов застосування бісфосфонат з комерційною назвою дідронел чи етідрон (ОЭДФ), який уповільнює втрату кісткової тканини в нерухомих хворих з параплегією, а також при деяких інших формах остеопорозу [20,97].

Про позитивний лікувальний ефект препарату “Остеогенон” при лікуванні пацієнтів з різною патологією опорно-рухового апарата свідчать дані [125, 148].

Стосовно оптимізації регенерації кісткової тканини пародонта при застосуванні хірургічних методів лікування генералізованого пародонтиту, то по цій проблемі можна коротенько резюмувати наступне.

Так, за даними [44–47] хірургічне втручання при пародонтиті проводять головним чином у тих випадках, коли в тканинах пародонта відбулися значні, часто незворотні патологічні зміни. Для досягнення кращого клінічного результату при хірургічному лікуванні пародонтиту широко застосовуються різні остеопластичні препарати [12, 40, 41, 55, 71, 81, 98, 107, 127, 137, 194]. Більшість препаратів в умовах інфікованої рани [37], низької остеопластичної функції кісткової тканини щелеп не забезпечують лікувального ефекту і, часто розсмоктуючись, замінюються сполучнотканинним рубцем.

З приводу цього, деякі виробники ввели до складу біокомпозиційних матеріалів остеотропні антибіотики [54]. Після їхнього застосування були отримані гарні клінічні результати, однак висока сенсебілізація населення [19] та ризик алергійних реакцій на введення цих препаратів значно знижують можливості їхнього використання. Найбільш актуальною є проблема вибору остеопластичних препаратів у хворих із системними захворюваннями. Альтернативний препарат повинен мати позитивні властивості попередніх, а також максимально виключати імовірність розвитку сенсебілізації організму [5].

В [18] використовували препарат, розроблений професором Кнаппвост – гідроокису-міді-кальцію $[\text{CuCa}(\text{BIN})_2]$, який володіє низкою унікальних властивостей:

- найвища полівалентна перманентна бактерицидна активність;
- низька локальна токсичність, що не заважає загоєнню ран;
- стимуляція регенерації кісткової тканини;
- здатність до лізісу епітелія пародонтальних кишень;

За даними А.Кнаппвост [70] після первісного поверхневого припікання відбувається протеоліз, що забезпечує стерильність в області контакту з тканиною та сприяє швидкому утворенню кальцій-карбонатної мембрани. Мембрана зм'якшує дифузію гідроокису міді-кальцію, що розчинилася, яка приводить до виникнення такого лужного середовища, яке купірує запальний процес, знімає біль, сприяє новотвору дентину і кісткової тканини.

З огляду на зазначені властивості $[\text{CuCa}(\text{BIN})_2]$, автори використовували даний препарат для лікування хронічного пародонтиту важкого ступеня з наявністю глибоких пародонтальних кишень з позитивним ефектом.

Успіх пародонтальної хірургії в останні роки зв'язують не тільки з ліквідацією пародонтальних кишень, але і з використанням засобів і способів, що стимулюють регенеративні процеси тканин пародонта [12, 15, 67, 72, 77, 107, 123, 127, 176, 184]. Клінічна оцінка остеопластичних препаратів в хірургічній пародонтології дана в роботах [40, 44, 55, 65, 71, 98, 137].

Усі ці способи, методи, препарати та впливи, що відносяться до стимуляції регенерації пародонта, можна умовно підрозділити на кілька груп:

- а) кісткова трансплантація;
- б) використання синтетичних замінників кістки;
- в) демінералізація поверхні кореня зуба;
- г) застосування бар'єрів, що нерозсмоктуються і розсмоктуються ;
- д) вплив лікарських препаратів;
- е) включення до лікувального комплексу фізіотерапевтичних процедур.

Стосовно лікарських впливів, слід зазначити наступне. Оскільки дефіцит аскорбінової кислоти негативно позначається на біохімічному і морфологічному стані (особливо колагенових волокон) пародонта, то цим обумовлене широке застосування цього вітаміну з лікувальною метою [42]. В практичній пародонтології широке поширення одержали різні мазі на водорозчинній основі, до складу яких пропонувалося вводити антибіотики, регулятори обмінних процесів та інші речовини. Одним з основних стимуляторів проліферації клітин у тварин та людини є соматотропний гормон [163]. В останні десятиліття в пародонтологічній практиці широко використовувався тірокальцитонін [26, 27, 153].

У літературі є також відомості, що введення протеолітичного ферменту в кісткову рану може активувати деякі фактори росту, що є стимуляторами остеогенезу [51]. Слід зазначити, що впровадження результатів експериментів з факторами росту й іншими біологічно активними речовинами в клінічну практику вимагає великої обережності через неоднозначність їхньої дії [17, 30, 52, 84, 89, 104, 118, 162, 236].

Припинення регенераторних процесів у пародонті може бути обумовлено продуктами перекісного окислювання ліпідів. Для їхньої дезактивації застосовують такі антиоксиданти як дібунол, альфа-токоферол, аскорбінова кислота, оліфен та інші [50, 131].

Пародонтологи великі надії зв'язують з використанням мембран, що не розсмоктуються (потребуючих повторних операцій на пародонті) та розсмоктуються протягом досить тривалого часу, для забезпечення так званої спрямованої тканинної регенерації. Спрямована тканинна регенерація теоретично запобігає апікальній міграції ротового епітелію (швидкість “дозрівання” якого, видимо, вище швидкості “дозрівання” грануляцій у пародонтальній кишені), обмежує проростання ясенної тканини в зону дефекту та дає можливість для регенерації, у першу чергу, періодонтальній зв'язці і прилягаючій кістці альвеолярного відростка [96]. Результати експериментальних та клінічних досліджень вітчизняних і іноземних авторів

[127, 238] з питань використання різних мембран, які розсмоктуються, в пародонтальній хірургії поки недостатньо інформативні. Робити висновок про їхню безумовну ефективність передчасно, хоча роботи вітчизняних авторів [176] також свідчать про збереження бар'єрних функцій мембран, які резорбуються, при лікуванні 2-, 3-стінних, вузьких і глибоких вертикальних кісткових дефектів. До того ж біорезорбція (біодеградація) такого матеріалу завжди асоціюється з деякою запальною відповіддю навколишніх тканин. Тому клініцисти повинні враховувати цю обставину і вживати заходів до того, щоб така відповідь була мінімальною та не впливала негативним чином на регенерацію.

На сьогоднішній день відомо про чотири основні типи штучних (синтетичних) замінників кістки – алопластичних матеріалів: непористий гідроксиапатит, пористий гідроксиапатит, бета-трикальцієвий фосфат та НТР-полімер (поліметілметакрилат і гідроксиметілметакрилат з покриттям кальцію). Синтетичний гідроксиапатит ні по будові, ні по складу не відповідає кістці. Разом з тим, деякі автори [81, 99] думають, що найкращого результату можна домогтися, використовуючи вироблені з бичачої кістки блоки “Bio-Oss” з колагеном у сполученні з бар'єрними властивостями мембрани “Bio-Gide”. Але, незважаючи на те, що в повідомленнях ряду авторів клінічні ознаки виглядають досить перспективними, дані гістологічних досліджень свідчать про те, що штучний матеріал інкапсулюється сполучною тканиною і виконує роль біологічно сумісних наповнювачів дефекту, що приводить лише до обмеженої регенерації пародонта [98]. Найбільш частим результатом хірургічного лікування пародонта з використанням синтетичних кісткових замінників є відновлення тканин без повторення первісної гістоархітекτονіки і функції втрачених структур та утворення внутрішньої епітеліальної вистилки пародонтальної кишені на всю глибину останньої [12].

Результатом використання склокристалічного імплантаційного матеріалу Біосіт-31 при хірургічному лікуванні пародонтиту є формування

“кісткової підтримки” для підепітеліальної сполучної тканини з нормальними клітинно-стромальними взаєминами [81].

На думку автора [65] оптимальним матеріалом для імплантації в область порожнинних посттравматичних дефектів у тих випадках, коли не потрібно відновлення кісткового контуру, є гідроксиапатит ультрависокої дисперсності.

В літературі накопичений значний матеріал про те, що багато біохімічних процесів, що протікають у кістковій тканині в умовах фізіологічної чи репаративної регенерації, каталізуються чи активуються великою кількістю катіонів макро- і мікроелементів.

Роль макро і мікроелементів на різних етапах остеогенезу подана зокрема в публікаціях [15, 22, 72, 74, 120, 156].

Мікроелементи, гормони, ензиматичні системи, сприяють не тільки вирівнюванню гомеостазу в організмі та переключенню обміну речовин на анаболічний шлях, а також створюють оптимальні умови для репаративної регенерації. В літературі підкреслюється важлива роль кальцію, фтору, магнію, міді, цинку, кремнію, заліза, фосфору, причому багато хто з них не тільки приймає участь в утворенні хімічно стійких з'єднань, які мінералізують органічну основу кісткової речовини, але і виконують роль каталізаторів, забезпечують функцію ферментів, вітамінів та інших високоактивних з'єднань. Автори підкреслюють, що з'ясування конкретних шляхів впливу мікроелементів на ті чи інші вузлові процеси остеорегенерації могло б сприяти використанню їх у комплексі біологічних стимуляторів кісткоутворення [77].

Так, маються літературні дані, присвячені ролі кальцію в метаболізмі кісткової тканини [2, 3, 16, 154]. Він входить до складу неорганічної фази кістки, основною частиною якої є гідроксиапатит та інші комплексні з'єднання з кальцієм.

Магній займає 3-є місце в мінералізованих тканинах організму після кальцію та фосфору. Він є активатором багатьох ферментів, а також бере

участь у біосинтезі білка, РНК та ДНК. Збільшення кількості магнію обумовлює усунення запалення в пародонті [15, 77].

Цинк впливає на кісткову тканину, активуючи лужну фосфатазу і мінеральний обмін кістки. На обмін цинку великий вплив робить кальцій, мідь та інші мікроелементи [15, 77, 74].

Кремній приймає активну участь у процесах фізіологічної і репаративної регенерації кістки, впливаючи на фіксацію кальцію та фосфору в кістах [15, 74, 77].

Висловлено припущення про благотворний вплив заліза на відкладення кальцій-фосфорного апатиту в остеодній субстанції. Як мікроелемент, який має відношення до кровотворення, залізо деякою мірою є непрямим показником ступеня порушення компенсаторно-адаптаційних можливостей організму [32].

Важливе місце займають також публікації, присвячені вивченню іонів міді. Так, експериментальні дані показують, що іони міді впливають на остеогенні клітинні елементи та процеси оссифікації. Дуже чуттєві до недоліку міді остеобласти в системі цитохромоксидаза-цитохром С, в результаті чого інгібується енергетичний цикл остеобласта, синтез білка порушується [1, 15, 61, 126].

З попереднього огляду видно, що і в даний час не знижується інтерес дослідників та клініцистів до пошуку препаратів, засобів і методів для активізації процесів регенерації при місцевому та загальному лікуванні генералізованого пародонтиту. Однак їх практичне застосування носить, як правило, емпіричний характер, хоча розробка способів впливу на репаративні процеси в пародонті, їх біологічне обґрунтування, оцінка віддалених результатів з урахуванням міжнародних стандартів є і сьогодні однією з актуальних проблем стоматології в цілому та пародонтології зокрема. І в цьому напрямку, безумовно, вимагаються подальші дослідження.

Отже, з даних літератури випливає, що процес репаративної регенерації кісткової тканини супроводжується різноманітним біохімічним реакцій,

швидкість та інтенсивність яких зв'язані з наявністю й активністю мікроелементів міді, заліза, кремнію, цинку. Характерною рисою цього обміну є інтенсивне нагромадження, особливо в ранній термін регенерації, мікроелементів на противагу макроелементам (кальцію, магнію, фосфору), що збігається з напруженістю адаптаційних та захисних механізмів, локальних ензиматичних і інших систем, які приймали участь у відновленні цілісності кісткового органа.

З'ясування конкретних шляхів впливу мікроелементів на ті чи інші вузлові процеси остеорегенерації дозволить цілеспрямовано використовувати їх у комплексі біологічних стимуляторів кісткоутворення.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Характеристика об'єктів дослідження

Виходячи з мети й основних завдань робота проводилась у три етапи.

На першому етапі для формування основного об'єкту дослідження нами обстежено 148 хворих на генералізований пародонтит початкового-I, I-II та II ступеня віком від 25 до 45 років, які знаходилися на лікуванні в стоматологічній клініці НМУ. З них було відібрано 110 пацієнтів без системної кісткової патології (за даними денситометрії п'яточної кістки, яку проводили в інституті ортопедії та травматології АМН України). У 38 хворих на генералізований пародонтит (25,6% обстежених) спостерігали системні остеопоротичні зміни різного ступеня. Ці пацієнти не увійшли до нашого дослідження та залишилися на диспансерному спостереженні в інституті ортопедії та травматології. Відомості про досліджених, що спостерігались на першому етапі роботи наведені у табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Розподіл обстежених в залежності від стану опорно-рухального апарату

Групи	До проведення денситометрії	Без системної кісткової патології	З системними остеопоротичними змінами
Кількість обстежених хворих на генералізований пародонтит	148	110	38

На другому етапі передбачалося вивчити характер метаболічних порушень в органічному матриксі альвеолярної кістки у хворих на генералізований пародонтит для визначення адекватної остеотропної терапії.

Для цього було проведено всебічне і комплексне дослідження показників кальцій-фосфорного обміну та маркерів метаболізму кісткової тканини у 110 хворих, які не мали системних остеопоротичних змін в кістковій тканині. Однак, серед даної групи пацієнтів, 46,1% осіб страждали захворюваннями шлунково-кишкового тракту (виразковою хворобою шлунка і дванадцятипалої кишки, різними формами хронічного гастриту, холециститом тощо), що суттєвого впливу на результати, передбачені метою роботи, не чинило.

В залежності від стану пародонта з 110 хворих на генералізований пародонтит було сформовано 3 основні дослідні групи. До першої дослідної групи віднесли 30 хворих на генералізований пародонтит початкового-I ступеня (12 чоловіків, 18 жінок), до другої – 40 пацієнтів на генералізований пародонтит I-II ступеня (18 осіб чоловічої та 22 жіночої статей) і до третьої – 40 чоловік з II ступенем розвитку захворювання (20 чоловік та 20 жінок). У всіх пацієнтів основних груп діагноз був верифікований згідно класифікації захворювань пародонта М.Ф. Данилевського (1994). Інформацію за даними анамнеза було внесено до медичної документації (амбулаторна карта, карта №25).

Контрольна групу, ідентична за статеві-віковими характеристиками даному контингенту, складалася з осіб, які мали інтактний пародонт. До неї увійшли 30 осіб віком 25-45 років, 17 чоловік та 13 жінок. Таким чином, загальна кількість обстежених на другому етапі дослідження склала 140 пацієнтів. Дані, щодо складу дослідних груп наведені в табл. 2.2.

Метою третього етапу дослідження стала апробація розроблених терапевтичних заходів, спрямованих на корекцію порушень метаболізму в альвеолярній кістці в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту.

Для цього в якості об'єкта дослідження використано 110 хворих на генералізований пародонтит різного ступеня, яких розподілили в залежності від виду лікування, що вони отримували, на дві групи – контрольну та основну. В контрольній групі пацієнти одержували традиційне комплексне

лікування, а в основній – воно проводилось із застосуванням власних методик: базисна протизапальна терапія + остеотропна терапія. Розподіл на дослідні групи для клінічної апробації наведений в табл. 2.3.

Таблиця 2.2

Склад дослідних груп на другому етапі роботи

Група	Стан пародонта	Загальна кількість обстежених	Кількість обстежених			
			Чоловічої статі		Жіночої статі	
			Абс.	%	Абс.	%
I (основна)	Генералізований пародонтит початкового-I ступеня	30	12	40	18	60
II (основна)	Генералізований пародонтит I-II ступеня	40	18	45	22	55
III (основна)	Генералізований пародонтит II ступеня	40	20	50	20	50
IV (контрольна)	Інтактний пародонт	30	17	57,0	13	43,0
Разом		140	67	47,9	73	52,1

Таблиця 2.3

Структура дослідних груп на третьому етапі роботи

Група	Стан пародонта-ступінь ГП	Характер лікування	Загальна кількість обстежених	Кількість обстежених			
				Чоловічої статі		Жіночої статі	
				Абс.	%	Абс.	%
А (контрольна група)	початковий-I ст.	традиційна протизапальна терапія	10	5	50,0	5	50,0
	I-II ступень		20	8	40,0	12	60,0
	II ступень		20	11	55,0	9	45,0
	разом		50	24	48,0	26	52,0
Б (основна)	початковий-I ст.	традиційна+остеотропна	20	10	50,0	10	50,0
	I-II ступень		20	7	35,0	13	65,0
	II-III ступень		20	8	40,0	12	60,0

Продовж. табл. 2.3

	разом		60	25	41,6	35	58,3
Загалом			110	49	44,5	61	55,5

Безпосередні результати лікування одержані у всіх 110 дослідних хворих. У віддалений термін спостереження, через 6 місяців, обстежено 88 осіб (33 – з контрольної та 56 – з основної груп), через 12 місяців – 70 пацієнтів (25 – з контрольної та 45 - з основної груп), через 18 місяців – 50 пацієнтів (20 – з контрольної групи та 30 – з основної).

2.2. Методи дослідження

При клінічному обстеженні хворих в першу чергу збирали анамнестичні дані: скарги хворих, поява перших ознак захворювання, характер його розвитку та перебігу, ефективність попереднього лікування. При подальшому опитуванні з'ясовувався спосіб життя пацієнта, перенесені раніше захворювання, наявність шкідливих звичок. Початок хвороби, характер розвитку та перебігу визначали за суб'єктивними та об'єктивними даними. Крім того, збирали дані про стан гігієни ротової порожнини, які засоби та як регулярно вони застосовували. Особлива увага приділялась вивченню загального стану хворого. При необхідності, обстеження хворого доповнювали консультаціями з лікарями-спеціалістами іншого профілю (ендокринолог, гастроентеролог).

Проводили детальний огляд тканин пародонту, визначали поширеність та інтенсивність запального процесу в яснах, його форму, наявність пародонтальних кишень, характер та кількість ексудату, ступінь рецесії ясен, патологічну рухомість зубів. Звертали увагу на наявність місцевих подразників тканин пародонту, травматичної оклюзії. Оцінюючи зубні

відкладення, визначали їх консистенцію (м'які чи тверді), кількість (численні, в помірній чи незначній кількості), локалізацію (над'ясені, під'ясенні).

Стан тканин пародонта оцінювали шляхом вивчення слідуючих показників та розрахунку індексів, які умовно розділили на три групи. Перша група, що поєднує вакуумну пробу (за В.І. Кулаженко, 1967), ступінь кровотечі ясен і гнійовиділення з пародонтальних кишень, відображає стан ясен та ілюструє клініку симптоматичного гінгівіту.

Другу групу склали критерії оцінки стану альвеолярної кістки – рентгенологічний індекс, що обчислювали за даними рентгенографії (Е. Fush, 1946), індекс втрати кісткової тканини (ВКТ) [60] та дані ультразвукової остеометрії нижньої щелепи [95] .

Визначення ВКТ (втрати кісткової тканини) проводили за допомогою градуйованої гладилки та оцінювали у балах по відстані від емалево-цементної межі до дна пародонтальної кишені. При відсутності пародонтальної кишені ВКТ = 0, при величині відстані від емалево-цементної межі до дна пародонтальної кишені не більш 2 мм ВКТ = 2 бали, при величині цієї ж відстані від 2 до 4 мм ВКТ = 4 бали, від 4 до 6 мм – ВКТ = 6 балів та від 6 мм і більш – ВКТ = 8 балів.

Третя – індекси ПІ (А. Russel, 1956), СРІТН (ВООЗ, 1982) [219], індекс КПІ (Никитина Т.В., Балашов А.Н., 1989), індекс глибини клінічних пародонтальних кишень (Белоклицкая Г.Ф., Пети А.А., Сандыга Л.Г., 1999) – характеризує пародонтальний комплекс в цілому.

Рентгенологічне дослідження. Використовували методи внутрішньоротової близькофокусної контактної рентгенографії та ортопантографії. Внаслідок візуальної оцінки одержаних рентгенограм встановлювали характер та ступінь патологічних змін в альвеолярній кістці за рекомендаціями [60, 141, 142, 143].

Метод *ультразвукової денситометрії* використовували для виявлення системної кісткової патології.

Дослідження здійснювали ультразвуковим денситометром “Achilles+” (фірма “Lunar Corp.”, США, 1995). Об’єктом вивчення слугувала п’ятка. За стандартною програмою денситометру обчислювався Т-критерій (у величинах SD від пікової кісткової маси осіб відповідної статі). Величину SD по Т-критерію від 0 до –1 трактували як норму [149].

Ехоостеометрія. Метод ультразвукової остеометрії (ехоостеометрії) застосовували для оцінки стану альвеолярної кістки до і після лікування [56].

В роботі використовували прилад “Ехоостеометр” ЕОМ-01ц, в якому застосовується імпульсний метод виміру часу розповсюдження в тканинах ультразвукових коливань.

Ехоостеометрію проводили в першому діапазоні 5,0-99,9 мкс, використовуючи 3 датчики, один з яких УЗДГ, що передає, а два інших (УЗДГ-1 та УЗДГ-2) – ті, що приймають.

Вимірювання на нижній щелепі здійснювали в проекції жувальних зубів праворуч та ліворуч. При цьому датчик УЗДГ-1 встановлювали в крапку перехрещення перпендикуляру, опущеного від кута рота на край тіла ніжньої щелепи, а УЗДГ, що передає, - на тілі іншої половини щелепи в проекції іклів та перших премолярів [140].

Відстань між датчиками визначали штангенциркулем в сантиметрах.

Отримані часові інтервали перераховували в швидкісні за формулою:

$$V = \frac{S}{T10^4},$$

де V – швидкість розповсюдження ультразвуку (м/с),

S – довжина ділянки кістки, що досліджується (см),

T – час проходження ультразвуку на цій ділянці кістки (мкс).

Для значень, отриманих з різних боків, обчислювали середнє арифметичне.

Біохімічні дослідження. Об'єктами для дослідження кальцій-фосфорного обміну та оцінки маркерів метаболізму кісткової тканини слугували сироватка крові, сеча, ротова рідина та ясна.

Вміст кальцію в сироватці крові визначали трилонометричним титруванням у присутності мурексиду за методом О.О. Крилова [34]. Принцип методу полягає в тому, що мурексид (індикатор) в лужному середовищі надає розчину бузкового кольору.

Кальцій визначали в добовій сечі за методом Гринблатта і Хартмана (В.Г. Колб, В.С. Камышников, 1976).

Визначення неорганічного фосфору у сироватці крові та добовій сечі проводили за методом О. Боданського (В.Г. Колб, В.С. Камышников, 1976) [73].

Для ротової рідини концентрацію кальцію та неорганічного фосфору, а також коефіцієнт кальцій/фосфор вивчали в умовах нестимульованої салівації (В.К. Леонтьев, Ю.А. Петрович, 1976) [92].

В сироватці крові визначали глікозаміноглікани (С.А. Кляцкин, Р.Н. Лившиць, 1989) [69]. Принцип методу полягає в тому, що глікозаміноглікани (ГАГ) виділяють із сироватки крові цитілпірідинія хлоридом. Звільнені в результаті гідролізу гексози, взаємодіючи з орциновим реактивом, забарвлюють розчин у жовтий колір, інтенсивність забарвлення якого прямо пропорційно вмісту гексоз.

Для визначення глікозаміногліканів (ГАГ) в ротовій рідині використовували метод визначення сумарних ГАГ в біологічних рідинах з застосуванням трихлоруксусної кислоти та карбазольної реакції (П.Н. Шараєв, 1987) [177]. Зміст глікозаміногліканів виражали через гексуронові кислоти у мікромолях на 1 л ротової рідини.

Активність колагенази визначали за методом S. Lindy, J. Halme, 1973 [215]. Принцип методу полягає в визначенні кількості оксипроліну, що відщеплюється під впливом колагенази сироватки крові від субстрату. Інкубацію здійснювали при 37°C в присутності іонів кальцію та pH=7,54.

Активність ферменту визначали в мікромолях гідроксипроліну на літр дослідної біологічної рідини в годину.

Виділяли фракції гідроксипроліну із сироватки крові (S. Frey, 1965) [198]. Визначали фракції гідроксипроліну за Н. Stegemann (1965) [234]. Загальний оксипролін визначали у добовій сечі (А.А. Крель, Л.Н. Фурцева, 1968) [82].

За розробленою нами методикою проводили визначення загального оксипроліну в яснах: брали 20 мг вологої тканини ясен, обезжиреної ефіром, промивали дистильованою водою, доводили рН до 7,0. Після цього заморожували рідким азотом, розтирали у ступці до дрібнодисперсного стану. 15 мг роздрібленої тканини у центрифужній пробірці заливали 70% розчином спирту у відношенні 15мг/5мл; так робили 3 рази впродовж 24 годин. Через 24 години – центрифугували при 3000 об/хв. Надосадочну рідину зливали та залишали в холодильнику при +5° С на 3 години. Через 3 години центрифугували ще раз. Процедура повторювали 3 рази. Надосадочну рідину, яка залишилася, випарювали та продовжували визначення по методиці А.А. Крель – Л.Н. Фурцева (1968) [82].

Збір ротової рідини проводили до прийому їжі у часовому інтервалі 9.00-11.00, який за даними літератури являється оптимальним з огляду на найкращу стабільність її хімічного складу та мінімальну концентрацію натрію [92]. Після попереднього полоскання порожнини рота водою пацієнтам пропонували активно спльовувати у пробірку протягом 10 хвилин, не ковтаючи.

Тканини ясен збирали у пацієнтів при хірургічному втручанні.

За методом О. Боданського проводили визначення загальної лужної фосфатази та її кісткового ізоферменту (В.Г. Колб, В.С. Камышников, 1976) [108]. Принцип методу оснований на здатності ферменту гідролізувати ефірний зв'язок у b-гліцерофосфаті зі звільненням неорганічного фосфору, за кількістю якого судять про активність ферменту – лужної фосфатази.

Статистичну обробку результатів обстежень проводили за допомогою методів варіаційної статистики [134] за формулами:

$$M = \frac{\sum_{i=1}^n M_i}{n}; \quad \varepsilon = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (M_i - M)^2}{n-1}}; \quad m = \frac{\delta}{\sqrt{n}}; \quad t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}},$$

де M – середнє арифметичне показників від M_1 до M_n включно;

n – кількість спостережень;

δ – середньоквадратичне відхилення;

m – середньоквадратична похибка середньоарифметичного

t – критерій Стюдента

M_1, M_2 – максимальне та мінімальне значення середньоарифметичних двох порівнюваних рядів показників;

m_1, m_2 – похибки відповідно M_1, M_2 .

Ймовірність похибки (p) визначали за стандартними таблицями за даними n і t . Розрахунки проводили з використанням персональної обчислювальної техніки.

2.3. Методи лікування та оцінки їх ефективності

Залежно від проведеного лікування хворих на генералізований пародонтит розподілили на 2 групи: основну і контрольну. Усіх хворих навчали гігієні порожнини рота. Комплексне лікування хворих контрольної групи (50 осіб) складалось із загально визнаних в клінічній пародонтології методів базисної терапії, в тому числі ортопедичних, хірургічних за показанням. Для місцевої протизапальної терапії використовували пасту, що

містить мефенаміна натрієву сіль. Вибір препарату базувався на його протизапальній, знечуючій та, стимулюючій репаративну регенерацію, дії.

Комплексне лікування хворих основної групи (60 хворих) здійснювали із використанням препарату “Купір-Си 51”, який має остеотропну дію.

Препарат “Купір-Си 51” був синтезований у лабораторії Ташкентського фармакологічного інституту під керівництвом професора М.А. Азізова. З 1991 року Фармкомітетом України видано дозвіл на використання даного препарату.

Препарат міді “Купір-Си 51” містить 14% міді в іонах та 86% органічних речовин, серед яких значну частку займають вітаміни групи В (вітамін В₁₂). Клінічне застосування препарату “Купір-Си 51” проводили за розробленою нами методикою (видача деклараційного патенту України від 29 липня 2003 року № 2003021292).

Схема місцевого лікування включала ультразвукове та механічне видалення зубних відкладень, усунення травмуючих чинників. Після застосування базисної протизапальної терапії і зняття явищ гострого запалення в тканинах пародонта, хворим на генералізований пародонтит початкового-I, I-II та II ступеня проводили аплікації на ясна та інстиляції в пародонтальні кишені 1% водяного розчину на турундах. Тривалість даної процедури – 20 хвилин.

Всім пацієнтам незалежно від ступеня розвитку генералізованого пародонтиту препарат “Купір-Си 51” також призначали перорально по 30 мл 0,1% водяного розчину 1 раз на день за 30 хвилин до приймання їжі протягом 30 днів.

Додатково, після усунення гострих явищ запалення в тканинах пародонта, проводили електрофорез 1% водного розчину “Купіра-Си 51”. На курс лікування - 10 сеансів по 10 хвилин. Використовували апарат ГР-2. Сила струму – 5 А. Препарат вводили з позитивного електроду.

Ефективність проведеного лікування оцінювали за безпосередніми та віддаленими (через 6, 12 та 18 місяців) результатами.

В залежності від динаміки клінічних даних по завершенні лікування хворих на генералізований пародонтит обох дослідних груп розподіляли на такі групи:

“усунення клінічних ознак запалення” – відсутність суб’єктивних та об’єктивних ознак запалення;

“покращання” – відзначається покращання зазначених клінічних характеристик, однак повної нормалізації стану пародонта не спостерігається;

“низька ефективність” – проведена терапія виявилася низькорезультативною та виразних змін у перебігу захворювання не встановлено.

У віддалені терміни спостережень, через 6, 12 та 18 місяців, дослідження включало збір анамнезу, клінічне обстеження з обчисленням вищеприведених показників стану пародонта, а також вивчення біохімічних маркерів метаболізму кісткової тканини.

Окрім клінічних критеріїв, через 12 та 18 місяців після лікування, у дослідних хворих обчислювали індекс втрати кісткової тканини (ВКТ) та за даними рентгенографії – рентгенологічний індекс.

Окрім рентгенологічного методу дослідження, стан альвеолярної кістки після проведеного лікування оцінювали за результатами ехоостеометрії нижньої щелепи – показника функціонального стану ділянки скелета, який вивчався.

РОЗДІЛ 3

СТАН КАЛЬЦІЙ-ФОСФОРНОГО ОБМІНУ ТА ПОКАЗНИКИ МЕТАБОЛІЗМУ АЛЬВЕОЛЯРНОЇ КІСТКИ У ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ

Біохімічним проявом остеопоротичних процесів в альвеолярній кістці при генералізованому пародонтиті є порушення кальцій-фосфорного гомеостазу на фоні змінених маркерів метаболізму кісткової тканини.

З метою встановлення показників, які б відображали особливості метаболічного порушення в органічному матриксі альвеолярного паростка, який є основною складовою частиною пародонта, нами було проведено всебічне та комплексне дослідження. Воно включало вивчення концентраційних показників кальцій-фосфорного обміну та маркерів метаболізму органічного матриксу альвеолярної кістки у сироватці крові, сечі, ротовій рідині та яснах.

Для формування математичної моделі експерименту всі біохімічні дослідження проводили у хворих на генералізований пародонтит в стадії загострення.

3.1. Дослідження показників кальцій-фосфорного в сироватці крові у хворих на генералізований пародонтит

Відомо, що основним показником кальцій-фосфорного обміну є концентрація кальцію в сироватці крові. Разом з тим, для метаболічної характеристики дистрофічно-запального процесу в альвеолярній кістці виникає потреба вивчити рівень неорганічного фосфору та вирахувати

коефіцієнт кальцій/фосфор. Співвідношення кальцій/фосфор у крові має важливе значення для відкладення кальцієвих сполук у кістці.

Отримані результати дослідження вмісту кальцію та фосфору в сироватці крові та значення коефіцієнту кальцій/фосфор, виявлені у 110 хворих на генералізований пародонтит різного ступеня і 30 осіб з інтактним пародонтом, наведені в табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Концентраційні показники кальцію та фосфору в сироватці крові у хворих на генералізований пародонтит загостреного перебігу ($M \pm m$).

Групи обстеження		Кількість в групі	Концентрація кальцію, ммоль/л	Концентрація фосфору, ммоль/л	Коефіцієнт Ca/P, од.
Контроль		30	$2,25 \pm 0,20$	$1,10 \pm 0,07$	$2,23 \pm 0,23$
Основна	початковий та I ст..	30	$2,38 \pm 0,25^*$	$1,14 \pm 0,12^*$	$2,08 \pm 0,15^*$
	I та II ст..	40	$2,64 \pm 0,32^*$	$1,18 \pm 0,12^*$	$2,23 \pm 0,20^*$
	II ст.	40	$2,73 \pm 0,30^*$	$1,22 \pm 0,10^*$	$2,24 \pm 0,10^*$
Середні значення			$2,58 \pm 0,21$	$1,18 \pm 0,10$	$2,18 \pm 0,10$

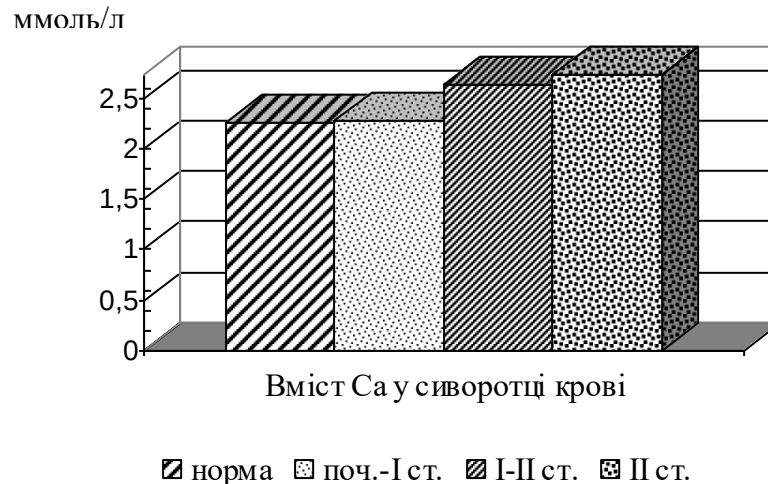
Примітки:

1. Відмінності між показниками, що вивчалися, за статевою ознакою не встановлено ($p > 0,05$).

2. * – $p > 0,05$, відмінності між показниками здорових та хворих на генералізований пародонтит не вірогідні.

Початковий-I ступінь генералізованого пародонтиту в стадії загострення супроводжується незначним підвищенням вмісту кальцію в сироватці крові – до $2,38 \pm 0,25$ ммоль/л проти $2,25 \pm 0,20$ ммоль/л у дослідних контрольної групи. Різниця між цим показником та даними контролю несуттєва ($p > 0,05$). При I-II ступені генералізованого пародонтиту в стадії загострення це підвищення більш виражене – $2,64 \pm 0,32$ ммоль/л ($p > 0,05$), що становить 17% від контролю; при II ступені захворювання вміст кальцію в сироватці крові дорівнює – $2,73 \pm 0,30$ ммоль/л, 21% від контрольних показників ($p > 0,05$).

Порівняльний аналіз концентраційних показників кальцію в сироватці крові у хворих на генералізований пародонтит різного ступеня в стадії загострення, як видно з мал. 3.1, показав підвищення рівня цього макроелементу в середньому на 14,6 % ($2,58 \pm 0,21$ ммоль/л проти $2,25 \pm 0,20$ ммоль/л в контролі).



Мал. 3.1 Вміст кальцію в сироватці крові при генералізованому пародонтиті

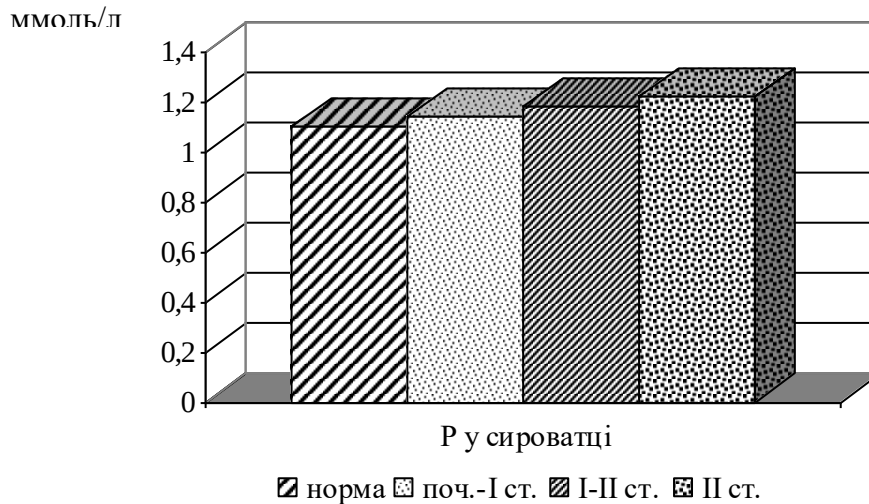
Зафіксовані коливання рівня кальцію, які при початковому-I ступені проявляються у вигляді тенденції до підвищення, а при I-II та II ступені – найбільш значні, все одно знаходяться в межах допустимої норми. Тому відмінності між показниками контрольної та основних груп є статистично недостовірні ($p > 0,05$).

Взагалі ж, рівень кальцію в сироватці крові належить до числа найбільш стабільних величин, тому що ненормально високі його значення шкідливі для ферментативних систем організму, а дуже низькі значення порушують функціонування нервово-м'язової системи і процеси мінералізації кісток.

Щодо концентрації неорганічного фосфору в сироватці крові у хворих на генералізований пародонтит різного ступеня, нами зареєстровано підвищення цього показника в середньому на 8% від контрольних значень ($1,18 \pm 0,10$ ммоль/л проти $1,10 \pm 0,07$ ммоль/л в контролі). Показано на мал. 3.2.

Виявлене підвищення вмісту неорганічного фосфору в сироватці крові у хворих різного ступеня в стадії загострення – недостовірне ($p > 0,05$).

Коливання рівня фосфору від $1,14 \pm 0,12$ ммоль/л у хворих початкового-I ступеня і до $1,22 \pm 0,10$ ммоль/л у хворих II ступеня розвитку генералізованого пародонтиту можливо пояснити тільки великою лабільністю вмісту даного макроелементу в організмі людини в залежності від статі, віку, харчування та ін.



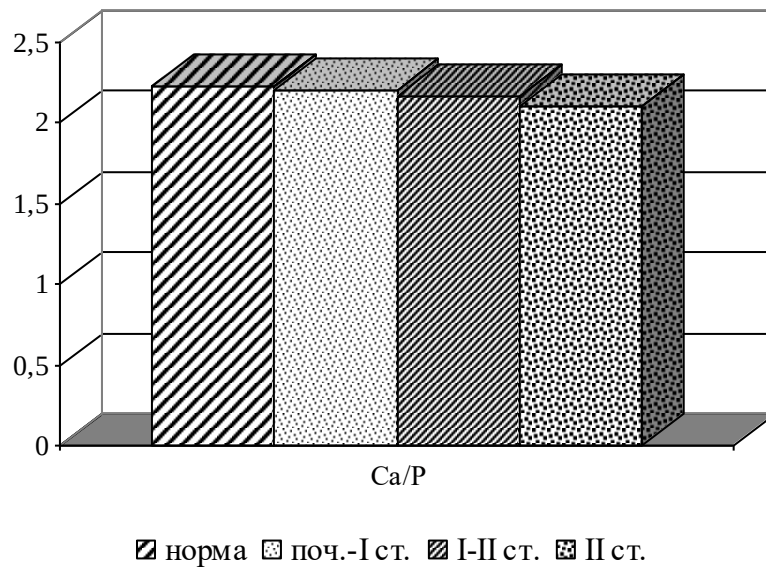
Мал. 3.2 Вміст фосфору в сироватці крові у хворих на генералізований пародонтит

Тобто, відсутність достовірних змін рівня кальцію та неорганічного фосфору в сироватці крові, дозволяє стверджувати, що дистрофічно-запальні процеси в кістковій тканині пародонта при генералізованому пародонтиті не характеризуються суттєвими порушеннями кальцій-фосфорного гомеостазу в крові.

Аналіз співвідношення кальцій/фосфор в сироватці крові всіх трьох дослідних груп, як видно з мал. 3.3, засвідчив зниження цього коефіцієнта в середньому на 4% від значень контрольної групи ($2,18 \pm 0,10$ проти $2,23 \pm 0,23$) ($p > 0,05$). Однак, абсолютні величини даного показника у хворих на генералізований пародонтит різного ступеня знаходиться в межах норми (2,1–2,3), що вказує на забезпеченість умов для нормальної мінералізації.

Ретельний відбір дослідних та виключення вірогідності системного генезу генералізованого пародонтиту – з одного боку, відсутність достовірних змін в концентраційних параметрах загального кальцію та

неорганічного фосфору в сироватці крові – з другого, свідчить про локальний характер дистрофічно-запального процесу в кістковій тканині пародонта.



Мал. 3.3 Коефіцієнт кальцій-фосфор в сироватці крові у хворих на генералізований пародонтит

Використання показників загального вмісту кальцію та неорганічного фосфору в крові для діагностики дистрофічно-запального процесу в пародонті у хворих на генералізований пародонтит визнаємо недоцільним.

3.2. Концентрація кальцію та фосфору в ротовій рідині у хворих на генералізований пародонтит

Запальні процеси в пародонті проявляються початковими змінами в органічному матриксі альвеолярної кістки, відбувається дезорганізація колагенових структур. Відомо, що на колагенових волокнах відкладаються неорганічні компоненти. Можливо, цим пояснюються зміни мінерального обміну в тканинах пародонта при дезорганізації колагену.

З огляду на це, значний інтерес дають дослідження мінерального складу ротової рідини, тому що вона відображає процеси метаболізму тканин порожнини рота, в тому числі пародонта.

Показники кальцій-фосфорного обміну в ротовій рідині у хворих на генералізований пародонтит показові з урахуванням локалізації остеопоротичного процесу в альвеолярній кістці та наявності мінеральної мобілізації в щелепних кістках.

Результати вивчення концентрації кальцію та неорганічного фосфору в ротовій рідині у 110 хворих на генералізований пародонтит різного ступеня порівняно з особами, що мали клінічно інтактний пародонт, приведені в табл. 3.3.

Таблиця 3.3

Показники кальцій-фосфорного обміну в ротовій рідині у хворих на генералізований пародонтит різного ступеня загостреного перебігу

($M \pm m$)

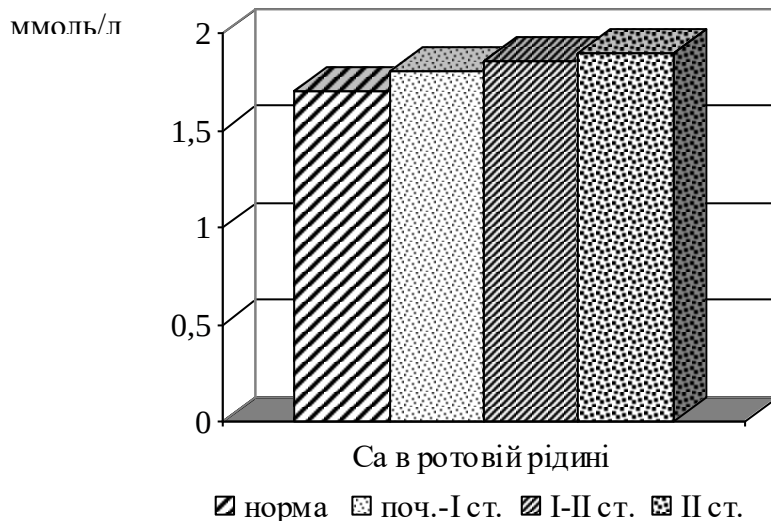
Групи обстеження		Кількість в групі	Конц. Са ммоль/л	Конц. Р ммоль/л	Коеф. Са/Р од.
Контрольна		30	$1,70 \pm 0,08$	$6,9 \pm 0,16$	$0,24 \pm 0,02$
Основна	Початковий-I ст.	30	$1,80 \pm 0,09^{\circ}$	$5,2 \pm 0,14^{*}$	$0,34 \pm 0,02^{*}$
	I-II ст.	40	$1,86 \pm 0,11^{\circ}$	$4,9 \pm 0,13^{*}$	$0,38 \pm 0,03^{*}$
	II ст.	40	$1,90 \pm 0,13^{\circ}$	$4,3 \pm 0,16^{*}$	$0,44 \pm 0,04^{*}$
Середні значення			$1,85 \pm 0,12$	$4,8 \pm 0,12$	$0,39 \pm 0,03$

Примітки:

1. Відмінності між показниками чоловіків та жінок недостовірні ($p > 0,05$).
2. * – показники, що вірогідно змінені ($p < 0,05$) порівняно з контролем.
3. ° – відмінності між показниками контрольної та основної груп ($p > 0,05$) недостовірні.

При аналізі отриманих даних привертає увагу незначне підвищення концентрації кальцію в ротовій рідині в середньому на 9% порівняно з контролем ($p > 0,05$) ($1,85 \pm 0,12$ ммоль/л проти $1,70 \pm 0,08$ ммоль/л в контролі). У хворих на генералізований пародонтит початкового-I ступеня загостреного перебігу концентрація кальцію в ротовій рідині дорівнює $1,80 \pm 0,09$ ммоль/л

($p>0,05$), що складає 5% від контрольних значень. При I-II та II ступенях концентрація кальцію в ротовій рідині зросла відповідно до $1,86\pm0,11$ ммоль/л ($p>0,05$) та $1,90\pm0,13$ ммоль/л ($p>0,05$). Як видно з мал. 3.4, це складає 9% та 12% від значень контролю та залежить від ступеня розвитку захворювання. Такі незначні коливання показника, що вивчається, пов'язані на нашу думку, з такими ж незначними змінами вмісту кальцію в крові.



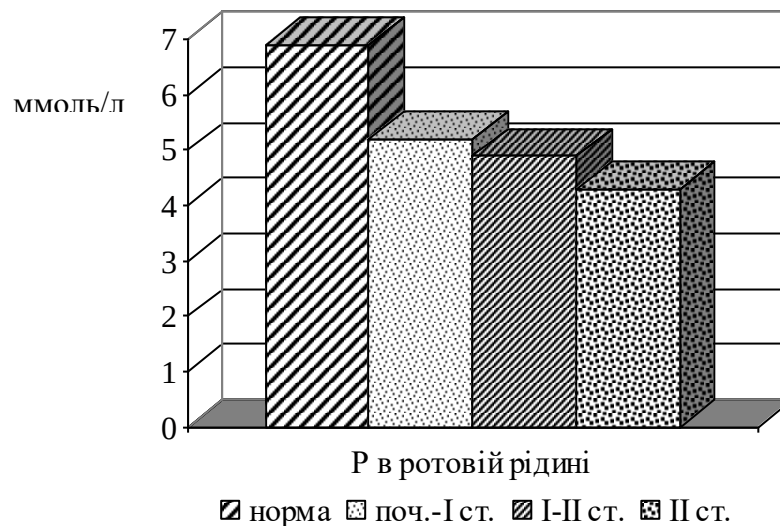
Мал. 3.4 Вміст кальцію в ротовій рідині при генералізованому пародонтиті

Отже, відносна стабільність концентрації даного макроелементу (кальцію) в ротовій рідині всіх ступенів розвитку генералізованого пародонтиту, відповідність його нормі, а також пряма кореляція між концентраціями кальцію в крові та слині пояснюється наступним: збільшенням виділення цього елементу нирками, або утилізацією кальцію шляхом адсорбування на поверхні зубів.

Останнє припущення обумовлює підвищення мінералізації зубного нальоту з подальшим утворенням над'ясенного зубного каменю. Збільшення концентрації кальцію в сироватці крові при генералізованому пародонтиті можливо викликає утворення під'ясенного зубного каменю, котрий, як відомо, має сировоткове походження.

Як видно з мал. 3.5, при початковому-I ступені генералізованого пародонтиту загостреного перебігу вміст неорганічного фосфору в ротовій

рідині дорівнює $5,2 \pm 0,14$ ммоль/л ($p < 0,05$), що становить 75% від значень контролю, при I-II ступені захворювання – $4,9 \pm 0,13$ ммоль/л (71% від значень контролю) та при II ступені – $4,3 \pm 0,16$ ммоль/л (62% від значень контролю) проти $6,9 \pm 0,16$ ммоль/л в контрольній групі.



Мал. 3.5 Вміст фосфору в ротовій рідині при генералізованому пародонтиті

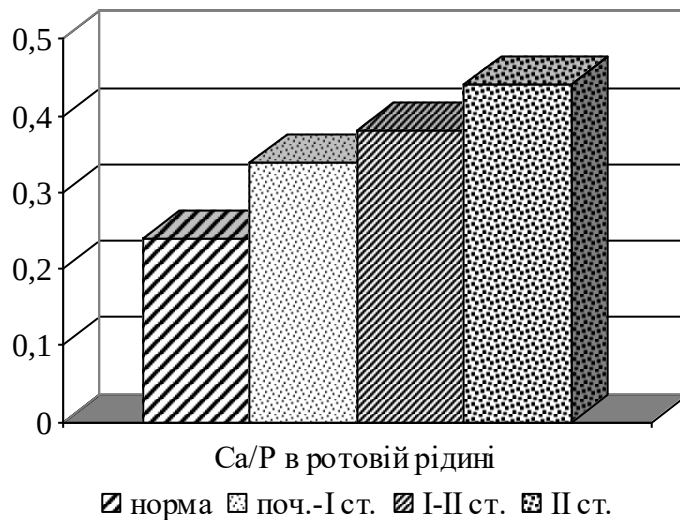
Тобто, встановлене достовірне зменшення концентрації неорганічного фосфору в ротовій рідині ($p < 0,05$) в середньому на 30% порівняно з контрольною групою (відповідно на 25% нижче у хворих початкового-I ступеня, на 29% нижче у хворих I-II ступеня та на 38% - у хворих II ступеня генералізованого пародонтиту).

Зниження концентрації неорганічного фосфору в ротовій рідині теж сприяє утворенню зубного каменю, котрий погіршує перебіг дистрофічно-запального процесу в пародонті, а отже, викликає стимуляцію резорбції альвеолярної кістки.

Концентрація неорганічного фосфору (мал. 3.6) може бути використана для обчислення співвідношення кальцій/фосфор.

Достовірне збільшення ($p < 0,05$) цього коефіцієнту у хворих на генералізований пародонтит в середньому на 62% від контрольних значень ($0,39 \pm 0,05$ проти $0,24 \pm 0,02$ в контролі), вказує на покращання умов мінералізації емалі. У хворих на генералізований пародонтит кальцій-

фосфорний коефіцієнт відображає підвищену здатність до утворення зубного каменю, а ніяк не стан альвеолярної кістки.



Мал. 3.6 Співвідношення кальцій фосфор в ротовій рідині при генералізованому пародонтиті

Враховуючи трудомісткість його обчислення, необхідність попереднього визначення неорганічного фосфору в слині у хворих на генералізований пародонтит його використання недоцільне.

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать про недоцільність використання концентраційного показника кальцію в ротовій рідині для діагностики остеопоротичного процесу в альвеолярній кістці.

3.3. Екскреція кальцію та фосфору з сечею у хворих на генералізований пародонтит

Визначення концентраційних показників кальцію та фосфору в добовій сечі, взятій натще, виключало можливість впливу прийнятої протягом дня їжі.

Результати вивчення концентраційних показників кальцію та фосфору в сечі у 110 хворих на генералізований пародонтит різного ступеня загостреного перебігу порівняно з особами контрольної групи наведені у табл. 3.4.

Аналіз біохімічних даних свідчить, що концентрація кальцію в сечі хворих на генералізований пародонтит ($n=110$) порівняно до осіб з клінічно здоровим пародонтом ($n=30$) збільшується в середньому на 23% ($3,15 \pm 0,17$ ммоль/л проти $2,56 \pm 0,16$ ммоль/л в контролі). В абсолютних величинах це становить: у хворих початкового-I ступеня відповідно $2,85 \pm 0,18$ ммоль/л ($p > 0,05$), у хворих I-II ступеня – $3,22 \pm 0,20$ ммоль/л ($p < 0,05$) і у хворих II ступеня – $3,37 \pm 0,26$ ммоль/л ($p < 0,05$) проти $2,56 \pm 0,16$ у осіб контрольної групи.

Таблиця 3.4

Показники екскреції кальцію та фосфору з сечею у хворих на генералізований пародонтит різного ступеня загостреного перебігу
($M \pm m$)

Групи обстеження		Кількість в групі	Конц. Са ммоль/л	Конц. Р ммоль/л	Коеф. Са/Р од.
Контрольна		30	$2,56 \pm 0,16$	$22,1 \pm 1,52$	$0,11 \pm 0,02$
Основна	Початковий-I ст.	30	$2,85 \pm 0,18^{\circ}$	$23,4 \pm 1,19^{\circ}$	$0,12 \pm 0,02$
	I-II ст.	40	$3,22 \pm 0,20^{*}$	$25,6 \pm 1,26^{*}$	$0,12 \pm 0,03$
	II ст.	40	$3,37 \pm 0,26^{*}$	$27,8 \pm 1,31^{*}$	$0,12 \pm 0,04$
Середні значення			$3,15 \pm 0,17$	$25,6 \pm 1,2$	$0,12 \pm 0,03$

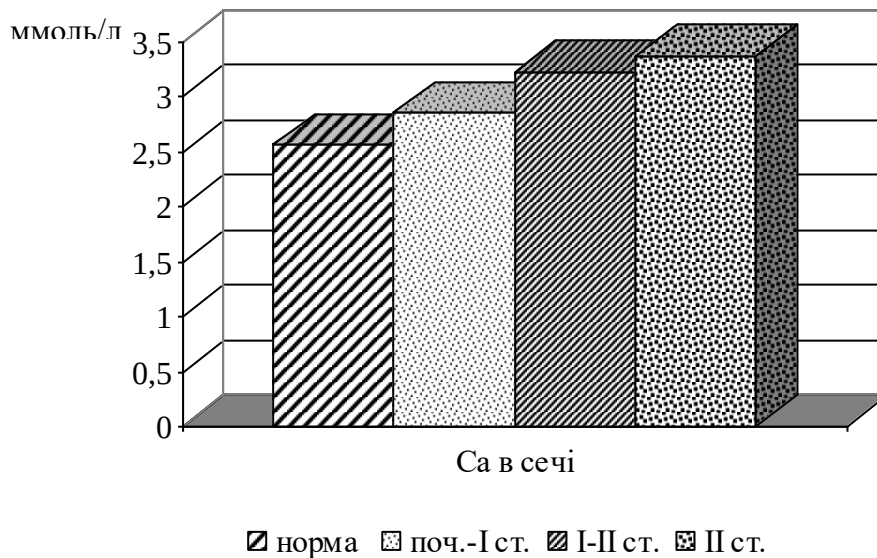
Примітки:

1. Відмінності між показниками чоловіків та жінок недостовірні ($p > 0,05$);
2. * – показники, що вірогідно змінені ($p < 0,05$) порівняно з контролем;
3. ° – відмінності між показниками контрольної та основної груп ($p > 0,05$) невірогідні.

Достовірні відмінності між значеннями контрольної та 2-ої і 3-ої основними групами ($p < 0,05$) вказують на наявність у дослідних хворих з I-II та II ступенем генералізованого пародонтиту загостреного перебігу, явищ

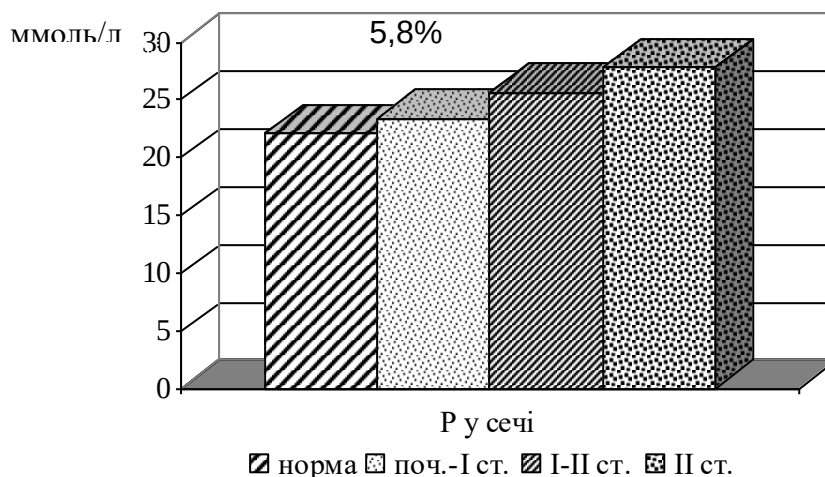
гіперкальцієурії (вміст кальцію підвищен відповідно на 26% та 32%), що відображає стан резорбції кісткової тканини альвеолярних відростків (мал. 3.7).

Зареєстроване у хворих 2-ої та 3-ої основних груп статистично достовірне ($p < 0,05$) збільшення рівня фосфору порівняно з контролем (в середньому на 16%), як видно з мал. 3.8, можливо зв'язати з необхідністю підтримки кальцій-фосфорного гомеостазу в даній біологічній рідині за умовами підвищення концентрації кальцію.



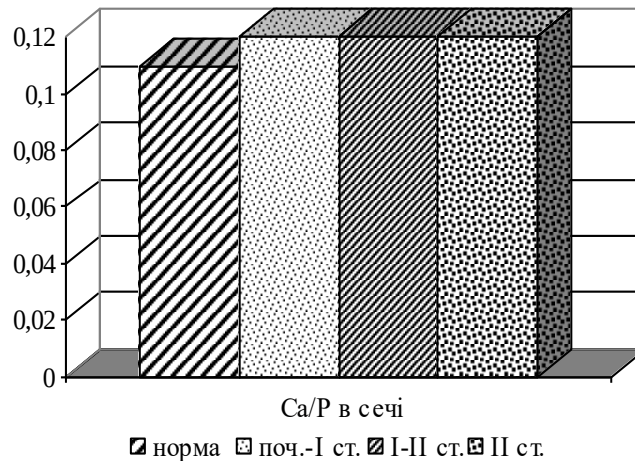
Мал. 3.7 Екскреція кальцію з сечею у хворих на генералізований пародонтит

При цьому коефіцієнт кальцій-фосфор залишається практично незмінним ($0,12 \pm 0,03$ в середньому для основних груп проти $0,11 \pm 0,02$ в контрольній групі) (мал. 3.9).



Мал. 3.8. Екскреція фосфору з сечею у хворих на генералізований пародонтит

Встановлене підвищення виділення кальцію з сечею у хворих на генералізований пародонтит різного ступеня в стадії загострення дозволило нам пояснити зафіксовані зміни показників кальцій-фосфорного обміну в сечі дистрофічно-запальними явищами в кістковій тканині пародонта.



Мал. 3.9 Співвідношення кальцій – фосфор в сечі у хворих на генералізований пародонтит

Отже, за результатами біохімічного дослідження, екскреція кальцію з сечею показова щодо перебігу дистрофічно-запального процесу в кістковій тканині пародонта при генералізованому пародонтиті. Тому цей показник, як маркер підвищеної кісткової резорбції, може бути використаний для діагностики остеопоротичних змін у пародонті при генералізованому пародонтиті.

3.4. Стан показників кісткового метаболізму у хворих на генералізований пародонтит

Для подальшої характеристики метаболічних порушень в органічному матриксі кісткової тканини пародонта було проведене біохімічне

дослідження маркерів кісткового метаболізму у 110 хворих на генералізований пародонтит різного ступеня в порівнянні з особами, які мали інтактний пародонт.

На цей час розшифрований амінокислотний склад колагену. На 20% він складається з оксипроліну, який практично відсутній в інших білках організму. Тому амінокислоту оксипролін вважають біохімічним маркером синтезу колагену та продуктів його розпаду, що надає можливість досліджувати обмін колагену за рівнем оксипроліну в крові, сечі та тканинах ясен.

Установлена наявність у крові трьох видів оксипроліну: зв'язаного з білком, зв'язаного з пептидами та вільного. Концентрація білковозв'язаного оксипроліну відображає швидкість утворення дозрілого колагену. Концентрація вільного оксипроліну в сироватці крові відзеркалює катаболізм “молодого”, тільки що синтезованого колагену, який має високу метаболічну активність. Вміст вільного оксипроліну в крові не залежить від віку, статі та характеру їжі.

В сечі представлені три види оксипроліну: вільний та білковозв'язані фракції – оксипролін-вмісні пептиди, що не діалізуються та оксипролін-вмісні пептиди, що діалізуються. Останні становлять 90% загального оксипроліну, який досліджують у сечі. Більш ніж 50% колагену людини знаходиться в кістковій тканині, де обмін значно швидший ніж в м'яких тканинах, тому екскреція оксипроліну з сечею може відображати стан кісткової резорбції в організмі [149].

3.4.1. Визначення вмісту загального оксипроліну та його фракцій у сироватці крові, сечі та тканинах ясен при генералізованому пародонтиті. Результати визначення екскреції загального оксипроліну з сечею у 110 хворих на генералізований пародонтит різного ступеня наведені в табл. 3.5.

Порівняльний аналіз виділення загального оксипроліну в добовій сечі у осіб зі здоровим пародонтом (n=30) та хворих на генералізований пародонтит

різного ступеня загостреного перебігу ($n=110$) виявив у останніх статистично вірогідне ($p<0,05$) збільшення цього показника в середньому на 37,6% ($88,54 \pm 18,4$ ммоль/діб проти $64,3 \pm 9,4$ ммоль/діб в контролі) у відповідності зі ступенем розвитку захворювання. В абсолютних величинах це склало $73,90 \pm 14,1$ ммоль/діб ($p<0,05$) - у хворих початкового-I ступеня (115% від контролю), $94,12 \pm 15,2$ ммоль/діб ($p<0,05$) - у хворих I-II ступеня (146,3% від контролю) та $97,61 \pm 13,3$ ммоль/діб ($p<0,05$) - у хворих II ступеня (151,8% від контролю) проти $64,3 \pm 9,4$ ммоль/діб - у осіб контрольної групи.

Таблиця 3.5

Екскреція загального оксипроліну з сечею у хворих на генералізований пародонтит загостреного перебігу ($M \pm m$)

Групи обстеження		Кількість в групі	Вміст оксипроліну ммоль/діб
Контрольна		30	$64,3 \pm 9,4$
Основна	Початковий –I ст.	30	$73,9 \pm 10,1^*$
	I-II ст..	40	$94,12 \pm 12,2^*$
	II ст.	40	$97,61 \pm 13,3^*$
Середні значення			$88,54 \pm 18,4$

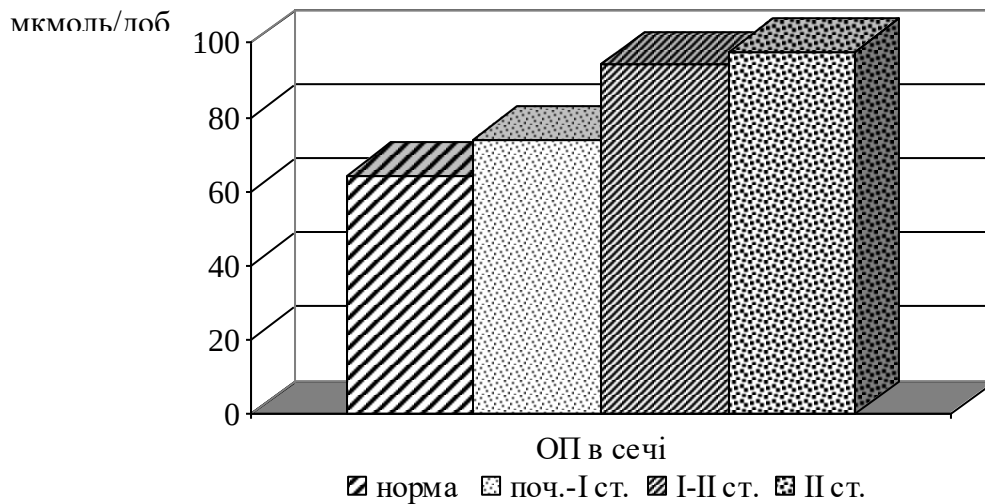
Примітки:

1. Відмінності між показниками чоловіків та жінок недостовірні ($p > 0,05$).
2. * - показники, що вірогідно змінені ($p < 0,05$) порівняно з контролем.

Враховуючи, що оксипролін складає майже 20% колагену, половина якого міститься в кістках, оксипролін, котрий виділяється з сечею, спроможний відобразити метаболічний стан кісткової тканини.

Таким чином, встановлене підвищення екскреції оксипроліну у хворих на генералізований пародонтит, як видно з мал. 3.10, вказує на посилення резорбтивних процесів в альвеолярній кістці. Найбільшої інтенсивності зазначені процеси набувають у обстежених другої та третьої основних груп.

Результати визначення вмісту загального оксипроліну в тканинах ясен наведені в табл. 3.6.



Мал. 3.10 Екскреція оксипроліну з сечею у хворих на генералізований пародонтит

Таблиця 3.6

Вміст загального оксипроліну в тканинах ясен у хворих на генералізований пародонтит загостреного перебігу ($M \pm m$)

Групи обстеження		Кількість в групі	Вміст оксипроліну, мг/г
Контрольна		30	$8,3 \pm 0,2$
Основна	Початковий-І ст.	30	$6,72 \pm 0,6^*$
	І-ІІ ст..	40	$5,71 \pm 0,5^*$
	ІІ ст..	40	$5,46 \pm 0,4^*$
Середні значення			$5,96 \pm 0,4$

Примітки:

1. Відмінності між показниками чоловіків та жінок недостовірні ($p > 0,05$).
2. * - показники, що вірогідно змінені ($p < 0,05$) порівняно з контролем.

Дані визначення вмісту оксипроліну в яснах свідчать про достовірне ($p < 0,05$) зниження цього показника у хворих на генералізований пародонтит різного ступеня загостреного перебігу ($n=110$) порівняно з особами контрольної групи ($n=30$) в середньому на 28,2% ($5,96 \pm 0,4$ мг/г проти $8,3 \pm 0,2$ мг/г в контролі). В абсолютних величинах це дорівнює $6,72 \pm 0,4$ мг/г (80% від контролю) - у хворих початкового-І ступеня, $5,71 \pm 0,5$ мг/г (68,6% від контролю) - у хворих І-ІІ ступеня захворювання та $5,82 \pm 0,6$ мг/г (70,1% від

контролю) – у хворих II ступеня проти $8,3 \pm 0,2$ мг/г - у осіб контрольної групи.



Мал. 3.11 Вміст оксипроліну в яснах у хворих на генералізований пародонтит

Аналіз змін рівня вмісту загального оксипроліну в яснах хворих на генералізований пародонтит, як видно з мал. 3.11, характеризується безперервним зниженням цього показника відповідно до ступеню розвитку захворювання. Це вказує на переважання катаболічних процесів в органічному матриксі альвеолярної кістки [82,94].

Тобто, приймаючи до уваги відмінність показників в основній та контрольній групах ($p < 0,05$), а також залежність даних параметрів від ступеня ушкодження пародонта, визначення екскреції загального оксипроліну та вмісту його в тканинах ясен доцільно рекомендувати для діагностики дистрофічних уражень пародонта при генералізованому пародонтиті.

Результати біохімічного визначення вмісту фракцій гідроксипроліну в сироватці крові наведені в табл. 3.7.

Порівняльний аналіз концентраційних показників білковозв'язаного гідроксипроліну в сироватці крові хворих на генералізований пародонтит різного ступеня загостреного перебігу ($n=110$) (мал. 3.12) дозволив виявити статистично вірогідне ($p < 0,05$) зменшення цього показника в середньому на

31% від контрольних значень. В абсолютних величинах це відповідно становить $9,5 \pm 0,6$ мкмоль/л (80% від контролю) - у хворих початкового-I ступеня, $7,5 \pm 1,0$ мкмоль/л (63% від контролю) - у хворих I-II ступеня і $7,8 \pm 1,1$ мкмоль/л (65,5% від контролю) - у хворих II ступеня проти $11,9 \pm 0,3$ мкмоль/л у осіб з контрольної групи ($n=30$).

Таблиця 3.7

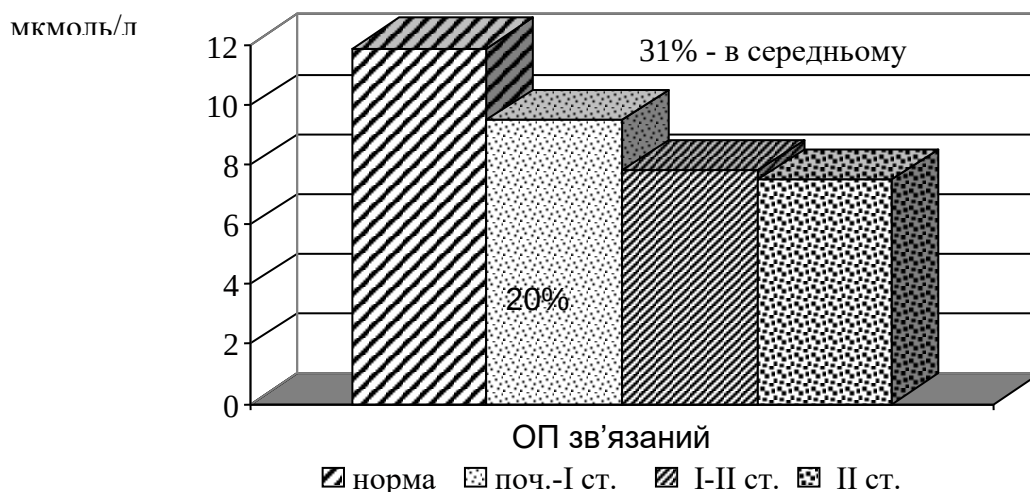
Вміст білковозв'язаного та вільного гідроксипроліну в сироватці крові у хворих на генералізований пародонтит загостреного перебігу ($M \pm m$)

Групи обстеження		Кількість в групі	Б/зв'яз ГП, мкмоль/л	Вільний ГП, мкмоль/л
Контрольна		30	$11,9 \pm 0,3$	$5,8 \pm 0,2$
Основна	Початковий-I ст.	30	$9,5 \pm 0,6^*$	$6,9 \pm 0,2^*$
	I-II ст..	40	$7,5 \pm 1,0^*$	$8,7 \pm 0,8^*$
	II ст.	40	$7,8 \pm 1,3^*$	$9,9 \pm 0,9^*$
Середні значення			$8,27 \pm 1,1$	$8,43 \pm 0,6$

Примітки:

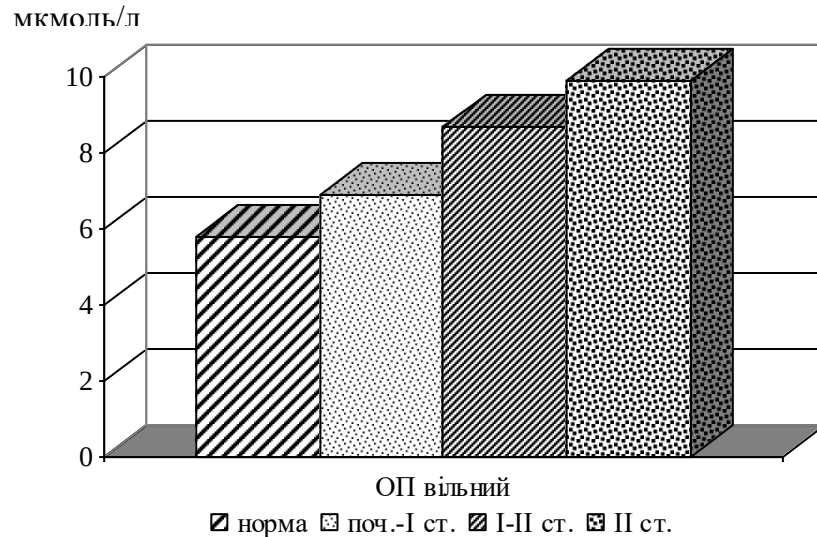
1. Відмінності між показниками чоловіків та жінок недостовірні ($p > 0,05$).
2. * - показники, що вірогідно змінені ($p < 0,05$) порівняно з контролем.

За результатами дослідження (мал. 3.13) концентрація вільного гідроксипроліну в сироватці крові хворих на генералізований пародонтит ($n=110$) різного ступеня загостреного перебігу збільшувалася в середньому на 45% від контрольних значень.



Мал. 3.12 Вміст білковозв'язаного гідроксипроліну в сироватці крові у хворих на генералізований пародонтит

В абсолютних величинах це становило $6,9 \pm 0,2$ мкмоль/л (119% від контролю) - у хворих початкового-I ступеня, $8,7 \pm 0,8$ мкмоль/л (150% від контролю) – у хворих I-II ступеня розвитку захворювання та $9,9 \pm 0,9$ мкмоль/л (170% від контролю) - у хворих II ступеня проти $5,8 \pm 0,21$ мкмоль/л у осіб контрольної групи.



Мал. 3.13. Вміст вільного гідроксипроліну в сироватці крові у хворих на генералізований пародонтит

Таким чином, достовірне підвищення ($p < 0,05$) рівня вільної фракції гідроксипроліну (відображає катаболічну фазу метаболізму колагену) у хворих на генералізований пародонтит I-II та II ступеня загостреного перебігу і достовірне ($p < 0,05$) зниження рівня білковозв'язаної фракції гідроксипроліну (відображає синтетичну фазу цього білка) свідчить, що незалежно від ступеня розвитку генералізований пародонтит супроводжується порушенням метаболізму перш за все органічної основи сполучної тканини пародонта.

3.4.2. Активність лужної фосфатази та її кісткового ізоферменту в сироватці крові у хворих на генералізований пародонтит. Результати біохімічного визначення вмісту лужної фосфатази в сироватці крові наведені в табл. 3.8.

Вміст лужної фосфатази в сироватці крові у хворих на генералізований пародонтит загостреного перебігу ($M \pm m$)

Групи обстеження		Кількість в групі	Загальна ЛФ, ммоль/л год	Кісткова ЛФ, ммоль/л год
Контрольна		30	$0,80 \pm 0,04$	$0,47 \pm 0,04$ (59%)
Основна	Початковий-I ст.	30	$0,82 \pm 0,02^{\circ}$	$0,49 \pm 0,04$ (60%) [°]
	I-II ст.	40	$0,86 \pm 0,03^{\circ}$	$0,52 \pm 0,05$ (66%)*
	II ст.	40	$0,95 \pm 0,05^{\circ}$	$0,60 \pm 0,06$ (75%)*
Середні значення			$0,87 \pm 0,04$	$0,53 \pm 0,05$

Примітки:

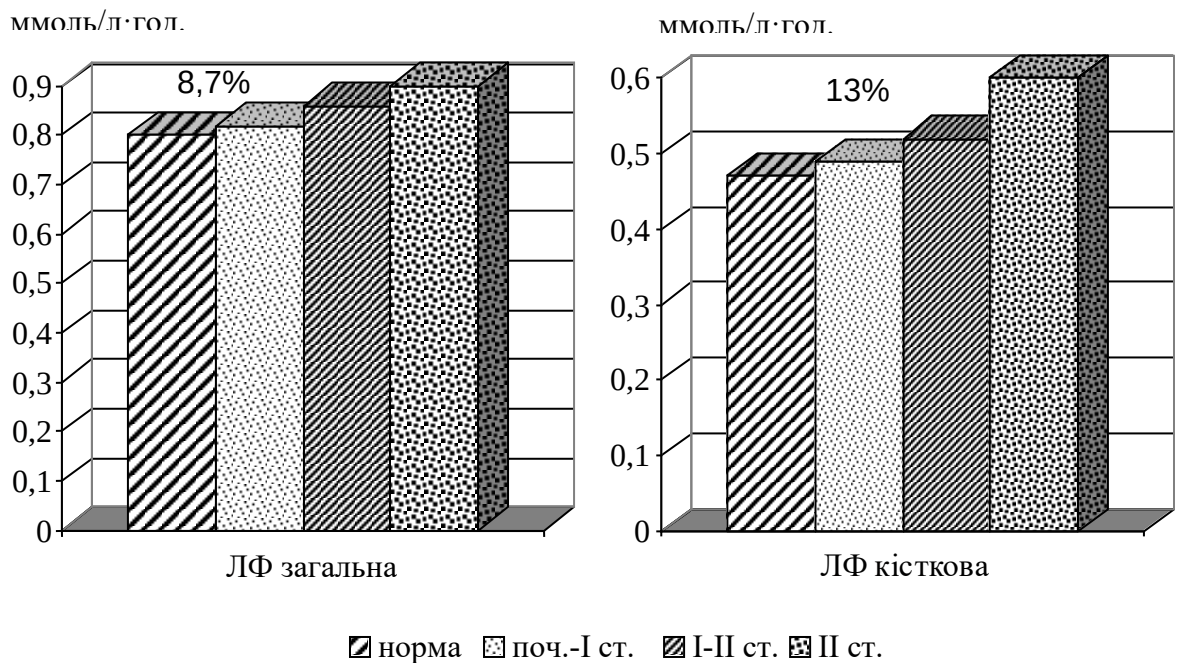
1. Відмінності між показниками чоловіків та жінок нестосовні ($p > 0,05$).
2. [°] – відмінності між показниками контрольної та основної груп змінні невірні ($p > 0,05$).
3. * – показники, що вірогідно змінні ($p < 0,05$) порівняно з контролем.

Як свідчать дані таблиці, в усіх дослідних групах у хворих на генералізований пародонтит різного ступеня загостреного перебігу ($n=110$) зафіксовано зростання загальної лужної фосфатази відповідно розвитку захворювання в середньому на 7% від контрольних значень ($0,87 \pm 0,04$ ммоль/л год проти $0,80 \pm 0,04$ ммоль/л год в контролі). Разом з тим, при II ступені генералізованого пародонтиту спостерігається зростання цього показника на 18,7% від контрольних значень (відповідно $0,95 \pm 0,05$ ммоль/л год проти $0,80 \pm 0,04$ ммоль/л год в контролі). Виявлене підвищення загальної лужної фосфатази в сироватці крові залежно від ступеня захворювання, як видно з мал. 3.14, проявляється у вигляді тенденції та недостовірне ($p > 0,05$).

Це значить, що загальна лужна фосфатаза не показова щодо перебігу остеопоротичного процесу в альвеолярному відростку і не може бути використана для діагностики генералізованого пародонтиту.

Кістковий ізофермент лужної фосфатази є безпосереднім маркером активності остеобластів щодо кісткоутворення [29,83]. Тому, збільшення її в сироватці крові хворих на генералізований пародонтит I-II та II ступеня

загостреного перебігу порівняно з контролем можна визнати як ознаку підсиленого кісткового формування.



Мал. 3.14 Активність загальної ЛФ та її кісткового ізоферменту в сироватці крові у хворих на генералізований пародонтит

У хворих на генералізований пародонтит початкового-I ступеня вміст загальної лужної фосфатази та її кісткового ізоферменту практично незмінний по відношенню до контрольних значень. Тобто, формування кістки практично відповідає нормі.

Таким чином, показник вмісту загальної лужної фосфатази та її кісткового ізоферменту краще використовувати для контролю лікування генералізованого пародонтиту після застосування препаратів, спрямованих на стимулювання процесів репаративної регенерації.

3.4.3. Активність колагенази в сироватці крові при генералізованому пародонтиті. Серед ферментів, які здійснюють розщеплення органічного матриксу, заслуговує уваги колагеназа. Колагеназа приймає участь у катаболічній фазі метаболізму білка кісткової тканини – колагену.

Результати визначення вмісту колагенази у сироватці крові хворих на генералізований пародонтит різного ступеня загостреного перебігу представлені в табл. 3.9.

Таблиця 3.9

Вміст колагенази в сироватці крові у хворих на генералізований пародонтит різного ступеня загостреного перебігу ($M \pm m$)

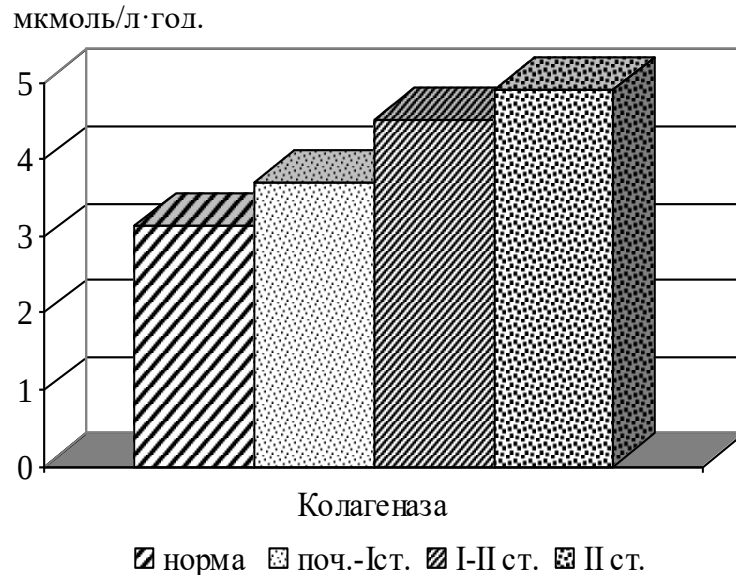
Групи обстеження		Кількість в групі	Коллагеназа, мкмоль/л год
Контрольна		30	$3,14 \pm 0,1$
Основна	Початковий-I ст.	30	$4,10 \pm 0,31^*$
	I-II ст.	40	$4,52 \pm 0,42^*$
	II ст.	40	$4,91 \pm 0,54^*$
Середні значення			$4,46 \pm 0,4$

Примітки:

1. Відмінності між показниками чоловіків та жінок недостовірні ($p > 0,05$).
2. * – Показники, що вірогідно змінені ($p < 0,05$) порівняно з контролем.

Порівняльний аналіз вмісту колагенази у осіб з інтактним пародонтом та хворих на генералізований пародонтит дозволив виявити у останніх статистично вірогідне збільшення цього показника в середньому на 42% ($4,46 \pm 0,4$ мкмоль/л год проти $3,14 \pm 0,1$ мкмоль/л год). Достовірне ($p < 0,05$) збільшення рівня даного ферменту на 44% ($4,52 \pm 0,42$ мкмоль/л год проти $3,14 \pm 0,1$ мкмоль/л год від контролю) та 56% ($4,91 \pm 0,54$ мкмоль/л год проти $3,14 \pm 0,1$ мкмоль/л год від контролю) відповідно у хворих I-II та II ступеня загостреного перебігу, напевно, свідчить про активну резорбцію на цій стадії захворювання і є підтвердженням того, що резорбтивні процеси лежать в основі остеопоротичних змін в тканинах пародонта при генералізованому пародонтиті (мал. 3.15).

Вірогідні відмінності між значеннями параметру, що вивчався у дослідних контрольної та основних груп ($p < 0,05$) дозволяє використання останнього для діагностичних цілей.



Мал. 3.15 Активність колагенази в сироватці крові у хворих на генералізований пародонтит

Значення зазначеного маркеру метаболізму кісткової тканини в динаміці можна застосувати також і для оцінки ефективності остеотропної терапії.

3.4.4. Дослідження вмісту глікозаміногліканів в ротовій рідині та сироватці крові при генералізованому пародонтиті. Результати біохімічного дослідження вмісту глікозаміногліканів в біологічних рідинах наведені в табл. 3.10 та 3.11.

Таблиця 3.10

Вміст глікозаміногліканів у сироватці крові у хворих на генералізований пародонтит різного ступеня загостреного перебігу ($M \pm m$)

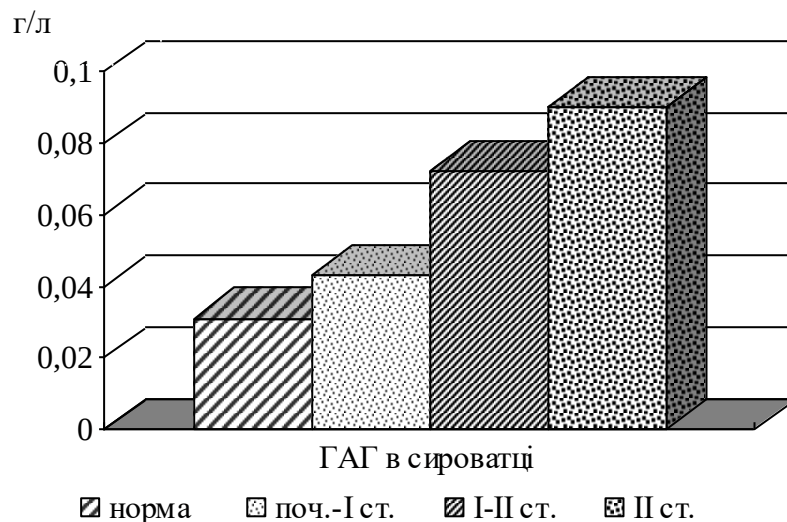
Групи обстеження		Кількість в групі	ГАГ, г/л
Контрольна		30	$0,031 \pm 0,006$
Основна	Початковий-І ст.	30	$0,054 \pm 0,003^*$
	І-ІІ ст.	40	$0,072 \pm 0,005^*$
	ІІ ст.	40	$0,090 \pm 0,004^*$
Середні значення			$0,068 \pm 0,003$

Примітки:

1. Відмінності між показниками чоловіків та жінок недостовірні ($p > 0,05$).
2. * – показники, що вірогідно змінені ($p < 0,05$) порівняно з контролем.

Глікозаміноглікани знаходяться у комплексі з білками основної речовини сполучної тканини пародонта. Ці білковозв'язані вуглеводи беруть активну участь у процесі кальцифікації, морфогенезі та стабілізації структури колагенових волокон.

Аналіз концентраційних показників глікозаміногліканів у сироватці крові 110 хворих на генералізований пародонтит різного ступеня, загостреного перебігу, вказує на достовірне його підвищення в середньому в 2,1 рази порівняно з контролем ($0,068 \pm 0,003$ г/л проти $0,031 \pm 0,006$ г/л в контролі). В абсолютних величинах це становить відповідно $0,054 \pm 0,003$ г/л (170 % від контролю) – у хворих початкового-I ступеня ($p < 0,05$), $0,072 \pm 0,005$ г/л (232% від контролю) – у хворих I-II ступеня захворювання ($p < 0,05$) та $0,090 \pm 0,004$ г/л (300% від контролю) – у хворих II ступеня ($p < 0,05$) проти $0,031 \pm 0,006$ г/л – у осіб контрольної групи (мал. 3.16).



Мал. 3.16 Вміст ГАГ в сироватці крові у хворих на генералізований пародонтит

Дані дослідження свідчать про порушений метаболізм та про переважання дистрофічно-запальних процесів в органічному матриксі кісткової тканини пародонта при генералізованому пародонтиті.

Як свідчать дані таблиці 3.11, достовірна ($p < 0,05$) відмінність концентрації глікозаміногліканів у ротовій рідині хворих на генералізований

пародонтит різного ступеня, загостреного перебігу ($n=110$) від значень контрольної групи спостерігалася у хворих трьох дослідних груп. Вже при початковому-I ступені вміст глікозаміногліканів у ротовій рідині становить 135% від значень контрольної групи.

Таблиця 3.11

Вміст глікозаміногліканів у ротовій рідині хворих на генералізований пародонтит різного ступеня, загостреного перебігу ($M \pm m$).

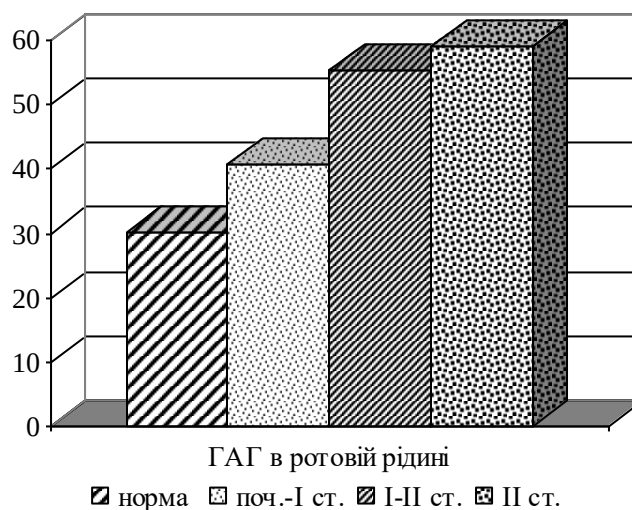
Групи обстеження		Кількість в групі	ГАГ, мкмоль/л
Контрольна		30	$30,2 \pm 1,0$
Основна	Початковий-I ст.	30	$40,77 \pm 5,2^*$
	I-II ст.	40	$55,40 \pm 6,0^*$
	II ст.	40	$59,2 \pm 6,5^*$
Середні значення			$51,79 \pm 7,0$

Примітки:

1. Відмінності між показниками чоловіків та жінок недостовірні ($p > 0,05$).
2. * – Показники, що вірогідно змінені ($p < 0,05$) порівняно з контролем.

Значне зростання цього показника, як видно з мал. 3.17, зафіксоване у хворих I-II та II ступенів, і становить відповідно 183% ($55,4 \pm 5,2$ мкмоль/л) і 196% ($59,2 \pm 6,1$ мкмоль/л) проти значень контрольної групи ($30,2 \pm 1,5$ мкмоль/л).

мкмоль/л



Мал. 3.17 Вміст ГАГ в ротовій рідині у хворих на генералізований пародонтит

Аналіз даних, що вивчався, виявив залежність розвинутого патологічного процесу в навколозубних тканинах від ступеню порушення метаболічних процесів в органічному матриксі кісткової тканини пародонта.

Підсумовуючи результати дослідження показників, які характеризують порушення метаболізму органічного матриксу альвеолярної кістки у хворих на генералізований пародонтит, можна зробити висновок, що в основі дистрофічних змін кісткової тканини лежить переважання катаболізму основного білка альвеолярної кістки – колагену над його біосинтезом. Тобто, маємо підвищену резорбцію кісткової тканини на тлі пригніченого процесу репаративної регенерації. Про це свідчить значне підвищення концентрації гідролітичного ферменту – колагенази, яка розщеплює компоненти органічного матриксу. Подібний висновок збігається також з даними дослідження маркерів катаболічної фази в обміні колагену, які переважають над маркерами синтетичної фази (збільшений вміст оксипроліну в тканинах ясен, підвищена екскреція оксипроліну і кальцію з сечею та підвищений вміст вільного гідроксипроліну в сироватці крові проти зниженої концентрації його білковозв'язаного фракції). Зміни рівня глікозаміногліканів у сироватці крові відображають метаболічні порушення в кістковій тканині пародонта та свідчать про гальмування біосинтезу органічного матриксу, який є основою репаративного остеогенезу.

Достовірне відхилення зазначених параметрів від контрольних значень вже при початковому-I ступені генералізованого пародонтиту, дає можливість рекомендувати їх в якості біохімічних маркерів для діагностики метаболічних порушень в альвеолярній кістці та прогнозу прогресування патологічного процесу в пародонті.

Разом з тим, після лікування хворих на генералізований пародонтит препаратами не тільки спрямованими на пригнічення розсмоктування кісткової тканини, але і здатними посилювати процеси утворення кісткової тканини, можна використовувати вищезазначені показники для оцінки ефективності проведеного лікування.

Зважаючи на викладені вище факти, можна рекомендувати використання в комплексній терапії генералізованого пародонтиту препаратів специфічної остеотропної дії, які б обумовлювали не тільки традиційний протизапальний ефект. На нашу думку, таким препаратом може бути препарат міді “Купір-Си 51”.

Незначні відхилення таких параметрів, як концентрація кальцію та фосфору в крові і ротовій рідині, вміст загальної лужної фосфатази в сироватці крові, роблять недоцільним використання їх для діагностики генералізованого пародонтиту. Однак, вони можуть бути застосовані з метою оцінки остеотропного лікування, що здійснюється.

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТУ МІДІ “КУПІР-Си 51” В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ

4.1. Методика використання препарату міді “Купір-Си 51” в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту

Висока потреба населення в комплексній терапії хворих на генералізований пародонтит, необхідність тривалого лікування, а також нестійкість клінічного ефекту спонукало до вибору нових засобів лікування. Важливе значення має забезпечення патогенетичного механізму генералізованого пародонтиту, що дозволить досягнути стійкої ремісії.

Проведеними біохімічними дослідженнями встановлені певні особливості порушень метаболізму в органічній основі альвеолярної кістки у хворих на генералізований пародонтит різного ступеня розвитку. Для корекції виявлених порушень необхідне застосування засобів антирезорбтивної та стимулюючої кісткоутворення дії. Як правило, для відповідної медикаментозної терапії подібних порушень потрібно використання комплексу препаратів або засобу, який здатен ефективно впливати на різні метаболічні процеси. Враховуючи останнє, для корекції виявлених порушень метаболізму в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту, був обраний препарат “Купір-Си 51”, який має остеотропну дію.

Теоретичним обґрунтуванням застосування у складі консервативної терапії генералізованого пародонтиту препарату “Купір-Си 51”, стала його

здатність активувати регенерацію кісткової тканини та стимулювати процеси мінералізації за рахунок іонів міді [125].

Препарат “Купір-Си 51” містить 14% міді в іонах та 86% органічних речовин (вітаміни групи В). Мідь каталізує важливі ферментні системи в остеобластах та підтримує рівень їх диференціації. Мідь, як специфічний регулятор ряду фізіологічних процесів у метаболізмі кісткової тканини, створює оптимальні умови для переходу обміну речовин на анаболічний шлях та стимуляції репаративної регенерації [15, 74, 156].

Позитивний вплив на процеси репаративної регенерації проявляють вітаміни групи В, особливо вітамін В₁₂ – ціанкобаламін. Він приймає участь у біосинтезі амінокислоти метіоніну, що є переконливим доказом інтенсивності утворення білкової матриці [77].

Аналіз біохімічних показників метаболізму органічної основи альвеолярної кістки показав, що значні порушення метаболізму виявлені вже при початковому-I ступені, а при I-II та II ступенях відмічене поглиблення патологічного процесу, а саме – переважання катаболічної фази в обміні колагену над синтетичною фазою. В зв'язку з цим, рекомендовано застосування препарату “Купір-Си 51” на локальному рівні та преорально.

Внутрішній прийом даного препарату виправдовується також його детоксикаційними та протигіпоксичними властивостями, бо пародонтальна кишеня з її серозно-гнійним ексудатом являється джерелом хронічної інтоксикації хворого на генералізований пародонтит [126].

4.2. Клініко-рентгенологічна оцінка ефективності лікування

Ефективність комплексного лікування генералізованого пародонтиту із застосуванням препарату міді “Купір-Си 51” оцінювали за допомогою

динаміки клінічних критеріїв, біохімічних тестів та даних ехоостеометричного дослідження безпосередньо після лікування та у віддалені терміни. До позитивних відносили клінічні результати, які характеризувались усуненням клінічних проявів генералізованого пародонтиту, відсутністю суб'єктивних та об'єктивних ознак запалення в навкол зубних тканинах. Проведену терапію вважали неефективною, якщо у хворих на генералізований пародонтит незалежно від застосованого лікування, відмічалось подальше прогресування захворювання.

Безпосередні результати комплексного лікування генералізованого пародонтиту початкового-I, I-II та II ступеня за описаними критеріями наведені в табл. 4.1.

Таблиця 4.1

Безпосередні результати лікування генералізованого пародонтиту в дослідних групах

Групи	Загальна кількість	Результати лікування		
		Усунення клінічних ознак запалення	Покращання стану	Низька ефективність
Контрольна (традиційна терапія)	50	30 (60%)	15 (30%)	5 (10,0%)
Основна (традиційна + "Купір-Си51")	60	57 (95,0%)	3 (5,0%)	—

Аналіз отриманих даних показав, що у хворих основної групи усунення клінічних ознак запалення та виражена ефективність лікування відмічено у 95,0% (57 хворих). У 3 хворих (5,0%) відмічене покращання стану. Так, у всіх 60 хворих основної групи після закінчення лікування було встановлене значне зниження або повна відсутність гіперемії, набряку, кровоточивості ясен, зникнення болю, припинення виділення ексудату з пародонтальних кишень.

У хворих контрольної групи усунення клінічних ознак запалення в навкол зубних тканинах відмічено у 60% (30 хворих), покращання клінічних

характеристик без повної нормалізації стану пародонта у 30% (15 хворих). Лікування було неефективним у 10% (5 хворих).

Одним із критеріїв ефективності лікування є скорочення його термінів. Слід відзначити, що у 60 дослідних основної групи, яким у лікуванні генералізованого пародонтиту застосовували препарат міді “Купір-Си 51”, перші ознаки зменшення запальних явищ в навкол зубних тканинах відмічали вже через 2-3 сеанси. Середній термін лікування, за який було досягнуто позитивного результату (повне усунення запалення або значне його зменшення) складав 6-8 днів. У контрольній групі тривалість лікування зростала до 9-11 днів.

Безпосередні результати комплексної терапії генералізованого пародонтиту з використанням остеотропного препарату “Купір-Си 51” свідчать про високу клінічну ефективність застосування даного препарату для лікування хворих на генералізований пародонтит. Це підтверджується аналізом здобутих результатів як за загальною індексною оцінкою, так і за характеристикою динаміки провідних клінічних показників (табл. 4.2– 4.4).

Таблиця 4.2

Динаміка клінічних показників у хворих з початковим- I ступенем генералізованого пародонтиту ($M \pm m$)

Клініко-лабораторні показники	Основна група			Контрольна група		
	До лікування	Після лікування	p_1	До лікування	Після лікування	p_1
Кровоточивість (бали)	$1,59 \pm 0,10$	$0,10 \pm 0,01$ $p_2 < 0,001$	$< 0,001$	$1,61 \pm 0,11$	$0,58 \pm 0,05$	$< 0,001$
Глибина пародонтальних кишень (мм)	$2,15 \pm 0,16$	$1,36 \pm 0,15$ $p_2 < 0,001$	$< 0,001$	$2,20 \pm 0,18$	$1,85 \pm 0,14$	$< 0,001$
ПІ, бали	$2,23 \pm 0,25$	$0,61 \pm 0,05$ $p_2 < 0,001$	$< 0,001$	$2,21 \pm 0,19$	$1,05 \pm 0,06$	$< 0,001$
Вакуумна проба за В.І.Кулаженком (сек)	$26,05 \pm 2,25$	$44,52 \pm 4,37$ $p_2 > 0,05$	$< 0,01$	$26,80 \pm 2,34$	$40,72 \pm 4,29$	$< 0,01$
Втрата кісткової тканини, мм	$1,46 \pm 0,15$	$1,25 \pm 0,08$ $p_2 > 0,01$	$< 0,01$	$1,45 \pm 0,12$	$1,39 \pm 0,09$	$> 0,01$
КПІ	$1,90 \pm 0,11$	$0,42 \pm 0,05$ $p_2 < 0,01$	$< 0,001$	$1,97 \pm 0,10$	$0,88 \pm 0,07$	$< 0,001$

Продовж. табл. 4.2

СРІТН, бали	2,35±0,18	0,48±0,02 $p_2 < 0,001$	<0,001	2,38±0,22	1,53±0,10	<0,001
ЕОМ нижньої щелепи, м/с	3220±40,1	-		3215±38,6	-	
R-ò.- індекс, бали	0,24±0,005	-		0,26±0,006		

Примітки:

p_1 – різниця вірогідна між групами до і після лікування.

p_2 – розбіжності вірогідні порівняно з контролем після лікування.

За даними табл. 4.2 у хворих основної групи з початковим-I ступенем генералізованого пародонтиту пародонтальний індекс ПІ після лікування знизився з $2,23 \pm 0,25$ до $0,61 \pm 0,05$; $p \leq 0,001$). Порівняно з результатами в контрольній групі, в якій теж отримано позитивну динаміку, різниця між цими показниками є вірогідною ($1,05 \pm 0,06$ проти $2,21 \pm 0,19$; $p \leq 0,001$).

Зафіксовано істотне зниження індексу КПІ ($0,46 \pm 0,05$ проти $1,90 \pm 0,11$ до лікування, $p_1 < 0,001$). Порівняно з результатами, отриманими в контрольній групі його середнє значення менше майже у 2 рази ($0,42 \pm 0,05$ проти $0,88 \pm 0,07$, $p_2 < 0,001$).

Як показали наші дослідження, індекс кровоточивості в основній групі складав лише $0,10 \pm 0,01$ проти $1,59 \pm 0,10$ $p_1 < 0,01$, в той час як у хворих контрольної групи виявлено менш виражену тенденцію до його зниження ($0,58 \pm 0,05$ проти $1,61 \pm 0,11$, $p_1 < 0,01$) ($p_2 > 0,01$).

У хворих основної та контрольної груп значно зменшується глибина пародонтальних кишень за рахунок усунення явищ запалення ($p_2 > 0,001$).

Ефективність лікування демонструє також динаміка індексу СРІТН у хворих основної групи. Так, кількість уражених секстантів у хворих після застосування препарату міді “Купір-Си 51” зменшується з $2,35 \pm 0,18$ до $0,48 \pm 0,02$ секстанта після лікування, $p_1 < 0,001$. Ці показники відрізняються від даних в контрольній групі ($2,38 \pm 0,22$ секстанта до лікування, $1,53 \pm 0,10$ після лікування, $p_1 < 0,001$) ($p_2 < 0,001$).

Про пригнічення проявів запалення в тканинах пародонта свідчить зростання резистентності його судин, про що судили за результатами проби Кулаженка. Швидкість утворення гематоми знизилась в основній групі з $26,05 \pm 2,25$ сек до $44,52 \pm 4,37$ сек; $p_1 < 0,01$, а в контрольній групі – з $26,80 \pm 2,34$ до $40,72 \pm 4,29$ сек; $p_1 < 0,01$ ($p_2 > 0,05$).

За даними табл. 4.3 у хворих основної групи з I-II ступенем генералізованого пародонтиту, яким для лікування застосовували препарат міді “Купір-Си 51”, пародонтальний індекс ПІ знизився з $2,68 \pm 0,23$ до $0,84 \pm 0,06$ після лікування, $p_1 < 0,001$. Тоді як в контрольній групі, цей індекс знизився до $1,49 \pm 0,10$ проти $2,65 \pm 0,20$ до лікування, $p_1 < 0,001$ ($p_2 < 0,001$).

Таблиця 4.3.

**Динаміка клінічних показників у хворих з I-II ступенем
генералізованого пародонтиту (M±m)**

Клініко- лабораторні показники	Основна група			Контрольна група		
	До лікування	Після лікування	p_1	До лікування	Після лікування	p_1
Кровоточивість, (бали)	$2,22 \pm 0,19$	$0,25 \pm 0,05$ $p_2 < 0,001$	$< 0,01$	$2,25 \pm 0,21$	$1,05 \pm 0,12$	$< 0,01$
Глибина пародонтальних кишень (мм)	$3,25 \pm 0,31$	$1,95 \pm 0,14$ $p_2 < 0,001$	$< 0,001$	$3,21 \pm 0,28$	$2,46 \pm 0,16$	$< 0,001$
PI, бали	$2,68 \pm 0,23$	$0,84 \pm 0,06$ $p_2 < 0,001$	$< 0,001$	$2,65 \pm 0,20$	$1,49 \pm 0,10$	$< 0,001$
Вакуумна проба за В.І.Кулаженком (с)	$23,85 \pm 1,94$	$35,71 \pm 2,1$ $p_2 > 0,05$	$< 0,01$	$24,14 \pm 1,89$	$33,18 \pm 2,05$	$< 0,01$
Втрата кісткової тканини, мм	$2,85 \pm 0,16$	$2,49 \pm 0,15$ $p_2 > 0,01$	$< 0,01$	$2,95 \pm 0,20$	$2,78 \pm 0,18$	$> 0,01$
КПІ	$3,27 \pm 0,20$	$1,10 \pm 0,10$ $p_2 < 0,01$	$< 0,001$	$3,24 \pm 0,21$	$1,52 \pm 0,17$	$< 0,001$
CRITN, бали	$3,00 \pm 0,19$	$0,99 \pm 0,09$ $p_2 < 0,001$	$< 0,001$	$3,10 \pm 0,23$	$1,98 \pm 0,12$	$< 0,001$
ЕОМ нижньої щелепи, м/с	$2830 \pm 29,5$	-		$2820 \pm 31,4$	-	
R-ö індекс	$0,37 \pm 0,01$	-		$0,38 \pm 0,02$	-	

Примітки:

 p_1 – різниця вірогідна між групами до і після лікування p_2 – розбіжності вірогідні порівняно з контролем після лікування

Слід відзначити, що за такими індексами як КПІ, CRITN, кровоточивості та показником глибини пародонтальних кишень, результати лікування

хворих основної групи з I-II ступенем генералізованого пародонтиту відрізняються від аналогічних показників, здобутих у хворих контрольної групи.

Так, після проведеного лікування у хворих основної групи достовірно знижується індекс КПП ($1,10 \pm 0,10$ проти $3,27 \pm 0,20$ до лікування, $p_1 < 0,001$). Порівняно з результатами, отриманими в основній групі, індекс КПП у хворих контрольної групи знизився з $3,24 \pm 0,21$ до $1,52 \pm 0,17$ після лікування, $p_1 < 0,001$ ($p_2 > 0,001$).

Статистично достовірна позитивна динаміка зареєстрована для індексу CRITN. Так, кількість уражених секстантів у хворих основної групи зменшується з $3,00 \pm 0,19$ до $0,99 \pm 0,09$ після лікування, $p_1 < 0,001$. В контрольній групі кількість уражених секстантів після лікування складає $1,98 \pm 0,12$ (проти $3,10 \pm 0,23$ до лікування, $p_1 < 0,001$) ($p_2 < 0,001$).

У хворих на генералізований пародонтит з використанням препарату міді “Купір-Си 51” індекс кровоточивості після лікування знижується до $0,25 \pm 0,01$ проти $2,22 \pm 0,19$ до лікування, $p_1 < 0,001$. Глибина пародонтальних кишень зменшується до $1,71 \pm 0,14$ проти $3,25 \pm 0,31$ до лікування, $p_1 < 0,001$. Тоді як у хворих контрольної групи ці показники відповідно дорівнюють $1,05 \pm 0,12$ (проти $2,25 \pm 0,21$ до лікування, $p_1 < 0,001$) та $2,46 \pm 0,16$ (проти $3,21 \pm 0,28$ до лікування, $p_1 < 0,001$) ($p_2 < 0,001$).

Результати вакуумної проби за Кулаженко у хворих основної та контрольної груп свідчили про позитивну динаміку лікування, але не мали вірогідної різниці між собою ($p_2 > 0,05$).

Ефективність запропонованого методу лікування у хворих на генералізований пародонтит II ступеня підтверджується аналізом індексних показників (табл. 4.4).

Характеристика стану тканин пародонта після лікування у хворих основної групи підтверджує високу ефективність терапії. Так, індекс кровоточивості знижується до $0,40 \pm 0,01$ проти $2,56 \pm 0,14$ до лікування, $p_1 < 0,001$. Істотно зменшується глибина пародонтальних кишень ($4,65 \pm 0,31$

мм до лікування та $3,11 \pm 0,15$ мм після лікування, $p_1 < 0,001$). Ці показники у хворих контрольної групи відповідно дорівнюють $0,99 \pm 0,07$ проти $2,49 \pm 0,11$ ($p_1 < 0,001$) ($p_2 < 0,05$) та $3,85 \pm 0,31$ проти $4,60 \pm 0,37$ ($p_1 < 0,001$) ($p_2 < 0,05$).

Таблиця 4.4.

Динаміка клінічних показників у хворих з II ступенем генералізованого пародонтиту ($M \pm m$)

Клініко-лабораторні показники	Основна група			Контрольна група		
	До лікування	Після лікування	p_1	До лікування	Після лікування	p_1
Кровоточивість, (бали)	$2,56 \pm 0,14$	$0,40 \pm 0,01$ $p_2 < 0,05$	$< 0,001$	$2,49 \pm 0,11$	$0,99 \pm 0,07$	$< 0,001$
Глибина пародонтальних кишень (мм)	$4,65 \pm 0,31$	$3,11 \pm 0,15$ $p_2 < 0,05$	$< 0,001$	$4,60 \pm 0,37$	$3,85 \pm 0,31$	$< 0,001$
РІ індекс, бали	$3,57 \pm 0,21$	$1,73 \pm 0,10$ $p_2 < 0,05$	$< 0,001$	$3,55 \pm 0,18$	$2,39 \pm 0,21$	$< 0,001$
Вакуумна проба за В.І.Кулаженко (с)	$19,25 \pm 1,11$	$30,81 \pm 2,17$ $p_2 > 0,05$	$< 0,01$	$19,39 \pm 1,17$	$26,20 \pm 2,13$	$< 0,01$
Втрата кісткової тканини, мм	$4,00 \pm 0,29$	$3,62 \pm 0,24$ $p_2 > 0,01$	$< 0,01$	$3,90 \pm 0,36$	$3,73 \pm 0,31$	$> 0,01$
КПІ	$4,39 \pm 0,35$	$1,57 \pm 0,13$ $p_2 < 0,05$	$< 0,001$	$4,36 \pm 0,31$	$2,11 \pm 0,16$	$< 0,001$
СРІТН, бали	$4,00 \pm 0,32$	$1,32 \pm 0,08$ $p_2 < 0,001$	$< 0,001$	$3,25 \pm 0,28$	$2,15 \pm 0,15$	$< 0,001$
ЕОМ щелепи, м/с	$2743 \pm 40,1$	-	-	$2730 \pm 38,2$	-	-
R-ö індекс	$0,48 \pm 0,02$	-	-	$0,50 \pm 0,03$		

Примітки:

p_1 – різниця вірогідна між групами до і після лікування

p_2 – розбіжності вірогідні порівняно з контролем після лікування

У хворих основної групи пародонтальний індекс ПІ знизився з $3,57 \pm 0,21$ до $1,27 \pm 0,10$, $p_1 < 0,001$. Індекс КПІ – з $4,39 \pm 0,35$ до $1,57 \pm 0,13$, $p_1 < 0,001$. Індекс СРІТН – з $4,00 \pm 0,32$ до $1,32 \pm 0,08$, $p_1 < 0,001$. У хворих на генералізований пародонтит II ступеня контрольної групи виявлено аналогічну динаміку індексних показників стану пародонта, але, в той же час, зафіксована менш виражена тенденція до їх зниження. Так, пародонтальний індекс ПІ після лікування складав $1,98 \pm 0,21$ проти $3,55 \pm 0,18$ до лікування, $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$. Індекс КПІ – $2,11 \pm 0,16$ проти $4,36 \pm 0,31$ до лікування, $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$. Індекс СРІТН – $2,15 \pm 0,15$ секстанта проти $3,25 \pm 0,28$ секстанта до лікування, $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$.

Таким чином, отримані результати клінічного обстеження у найближчий термін спостереження свідчать, що традиційна комплексна терапія генералізованого пародонтиту (контрольна група) в більшості випадків (60% хворих) була успішною та привела до усунення явищ запалення в тканинах пародонта. Але у значній кількості випадків (30% хворих контрольної групи), дані обстеження хворих, особливо з II ступенем генералізованого пародонтиту, вказували лише на покращання стану, недостатнє усунення основних клінічних проявів або взагалі відсутність (10% хворих контрольної групи) лікувального ефекту.

Оцінка безпосередніх результатів комплексної терапії генералізованого пародонтиту у хворих основної групи, в якій застосовували препарат міді “Купір-Си 51”, свідчить про ефективність запропонованого методу лікування. Динамічні клінічні дослідження підтверджують доцільність застосування остеотропних препаратів в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту. Це дозволяє отримати високий клінічний ефект, що має велике медико-соціальне значення в сучасних умовах.

Віддалені результати лікування простежені на основі клінічних та рентгенологічних методів дослідження у строки 6, 12 та 18 місяців. Критеріями ефективності комплексної терапії хворих на генералізований пародонтит вважали об’єктивну характеристику стану тканин пародонта за показниками клініко-рентгенологічної стабілізації патологічного процесу чи прогресування дистрофічно-запальних явищ. Ці дані наведені в табл. 4.5 – 4.8.

Таблиця 4.5

**Віддалені результати комплексної терапії генералізованого пародонтиту
в дослідних групах**

Характер лікування	Ефективність терапії								
	Через 6 місяців			Через 12 місяців			Через 18 місяців		
	Кількість	Стабілізація	Рецидив	Кількість	Стабілізація	Рецидив	Кількість	Стабілізація	Рецидив
Традиційна терапія (контрол.)	33	27 (81,8%)	6 (18,2%)	30	21 (70%)	9 (30%)	27	15 (55,5%)	12 (44,5%)

Продовж. табл.4.5

Традиційна терапія+ “Купір- Си51” (основна)	56	52 (92,8%)	4 (7,2%)	50	44 (88%)	6 (12%)	43	36 (83,7%)	7 (16,3%)
---	----	---------------	-------------	----	-------------	------------	----	---------------	--------------

Аналіз даних табл. 4.5 показує, що через 6 місяців було обстежено 56 хворих основної групи, через 12 місяців – 50 пацієнтів та через 18 місяців після початку лікування - 43 хворих на генералізований пародонтит. Аналогічно для порівняння результатів було проведене обстеження хворих контрольної групи: через 6 місяців – 33 пацієнти, через 12 місяців – 30 та через 18 місяців після початку лікування – 27 хворих на генералізований пародонтит.

Усім пацієнтам був проведений аналогічно, як і перед лікуванням, комплекс обстеження стану тканин пародонта. Після застосування препарату “Купір-Си 51” в комплексній терапії генералізованого пародонтиту задовільний стан пародонта (стабілізація) через 6 місяців був відмічений у 92,8% хворих (52 пацієнта), через 12 місяців – у 88,0% хворих (44 пацієнта) та через 18 місяців після початку лікування – у 83,7% хворих (36 пацієнтів) основної групи.

Відповідно в контрольній групі через 6 місяців стабілізація була зафіксована у 81,8% хворих (27 пацієнтів), через 12 місяців – у 70% хворих (21 пацієнт) та через 18 місяців після початку лікування – у 55,5% хворих (15 пацієнтів). Всі пацієнти відмічали відсутність неприємних суб'єктивних відчуттів у порожнині рота, болючості та кровоточивості ясен, відчуття тяжкості та свербіжу в яснах. Слизова оболонка ясен була щільною, ясенні сосочки не гіперемовані.

За даними табл. 4.5 в основній групі протягом 6 місяців зафіксовано 4 випадки рецидиву (4% від загальної кількості хворих в основній групі), 6 випадків рецидиву (12% від загальної кількості хворих в основній групі) через 12 місяців та 7 випадків рецидиву (16,3%) через 18 місяців від початку лікування.

Тим часом, у обстежених контрольної групи через 6 місяців рецидив запалення в навколозубних тканинах склав 18,2% випадків від загальної кількості хворих цієї групи (6 пацієнтів), 30% випадків (9 хворих) – через 12 місяців та 44,5% (12 хворих) через 18 місяців після початку лікування. У цих пацієнтів об'єктивно зафіксована гіперемія, набряк маргінальних ясен та кровоточивість при доторканні. Виявлене гнійовиділення з пародонтальних кишень. Тобто, результати лікування після застосування традиційної протизапальної терапії виявилися нестійкими.

Таким чином, дані щодо подальшого прогресування патологічного процесу в тканинах пародонта у віддалені терміни спостереження – через 1-1,5 року – свідчать про істотні відмінності отриманих результатів при порівнянні показників основної та контрольної груп. У хворих основної групи констатовано найнижчий показник за цим критерієм: 12% та 16,3% випадків прогресування патологічного процесу в тканинах пародонта. У хворих контрольної групи через 1-1,5 роки виявлено відповідно 30% та 44,5% випадків прогресування генералізованого пародонтиту. Отже, загальна характеристика пародонтального статусу у віддалені терміни спостережень свідчить про високу ефективність і стійкість результатів запропонованого методу лікування з використанням препарату міді “Купір-Си 51”.

Ефективність комплексної терапії генералізованого пародонтиту з використанням остеотропного препарату “Купір-Си 51” підтверджена також аналізом індексних показників стану тканин пародонта (табл. 4.6).

Через 6 місяців після лікування основні клінічні критерії стану пародонта у хворих основної групи істотно не відрізнялись від отриманих безпосередньо після проведеної комплексної терапії. Індекс ПІ у хворих цієї групи через 6 місяців становив $0,64 \pm 0,03$ проти $0,61 \pm 0,02$, $p > 0,05$, глибина пародонтальних кишень зберігалась майже на вихідному рівні ($1,22 \pm 0,07$ мм проти $1,36 \pm 0,12$ мм, $p > 0,05$), вакуумна проба за Кулаженко ($36,80 \pm 2,77$ сек. проти $44,52 \pm 3,36$, $p > 0,05$), відсутнє прогресування резорбції кісткової тканини ($1,12 \pm 0,09$ проти $1,25 \pm 0,10$, $p > 0,05$).

Таблиця 4.6.

Динаміка клінічних показників у віддалені терміни після лікування у хворих на генералізований пародонтит початкового-I ступеня

Клініко-рентгенологічні показники	Основна група				Контрольна група			
	Після лікування	Через 6 міс.	Через 12-18 міс.	p ₁	Після лікування	Через 6 міс.	Через 12-18 міс.	p ₁
Кровоточивість, (бали)	0,10±0,008	0,19±0,01 p ₂ <0,001	0,33±0,05 p ₂ <0,001	<0,001	0,58±0,04	0,88±0,06	0,99±0,08	<0,001
Глибина ПК (мм)	1,36±0,12	1,22±0,07 p ₂ <0,001	1,40±0,11 p ₂ <0,001	<0,01	1,85±0,14	2,16±0,19	2,27±0,23	<0,01
РІ, бали	0,61±0,02	0,64±0,03 p ₂ <0,001	0,76±0,05 p ₂ <0,001	<0,001	1,05±0,1	1,39±0,10	1,63±0,12	<0,001
Вакуумна проба за В.І.Кулаженком (с)	44,52±3,36	36,8±2,77 p ₂ >0,01	34,91±2,56 p ₂ >0,01	<0,05	40,72±3,28	34,54±2,33	29,63±2,10	<0,05
Втрата кісткової тканини, мм	1,25±0,10	1,20±0,09 p ₂ >0,01	1,30±0,11 p ₂ >0,01	>0,01	1,38±0,12	1,40±0,14	1,60±0,18	>0,01
КПІ	0,42±0,05	0,74±0,04 <0,001	0,83±0,06 <0,001	<0,001	0,88±0,07	1,37±0,10	1,67±1,16	<0,001
СРІТН, бали	0,78±0,06	1,06±0,08 p ₂ <0,001	1,20±0,10 p ₂ <0,001	<0,001	1,53±0,13	2,34±0,17	2,70±0,20	<0,001
ЕОМ, м/с	-	-	3540±25,60 p ₂ >0,05	>0,05	-	-	3270±24,11	>0,05
R-ö індекс	-	-	0,16±0,001 p ₂ >0,001	>0,001	-	-	0,22±0,002	>0,001

Примітки:

p₁ – розбіжності вірогідні між групами до і після лікування

p₂ – розбіжності вірогідні порівняно з контрольною групою

За деякими індексами отримані дані свідчать про більш стабільний лікувальний ефект: суттєво не змінився індекс кровоточивості – 0,19±0,01 проти 0,10±0,008, p>0,001, індекс КПІ (0,74±0,04 проти 0,42±0,05, p>0,001), індекс СРІТН (1,06±0,08 проти 0,78±0,06, p>0,001).

Віддалені результати, які отримали в основній групі хворих (генералізований пародонтит початкового-I ступеня) після застосування препарату міді “Купір-Си 51” істотно відрізняються від даних контрольної групи. Про нестійкість клінічного ефекту і прогресування патологічного процесу свідчить зростання індексу ПІ (1,60±0,10 проти 1,05±0,08, p<0,001),

КПІ ($1,37 \pm 0,10$ проти $0,88 \pm 0,07$, $p < 0,001$), СРІТН ($2,34 \pm 0,17$ проти $1,53 \pm 0,13$, $p < 0,001$), кровоточивості ($0,88 \pm 0,06$ проти $0,58 \pm 0,04$, $p < 0,05$).

Таким чином, через 6 місяців після лікування, показники, що відображають стан пародонта, у хворих основної групи залишилися більш стабільними, ніж у дослідних контрольної групи.

Отже, клініко-рентгенологічне обстеження хворих на генералізований пародонтит початкового-I ступеня основної та контрольної груп через 6 місяців після лікування показало, що застосування в комплексній терапії остеотропного препарату “Купір-Си 51” дало більш ефективні результати та виражену стабілізацію патологічного процесу в тканинах пародонта.

Таблиця 4.7

Динаміка клінічних показників у віддалені терміни після лікування у хворих на генералізований пародонтит I-II ступеня

Клініко-рентгенологічні показники	Основна група				Контрольна група			
	Після лікування	Через 6 міс.	Через 12-18 міс.	p ₁	Після лікування	Через 6 міс.	Через 12-18 міс.	p ₁
Кровоточивість (бали)	$0,25 \pm 0,01$	$0,38 \pm 0,02$ $p_2 < 0,001$	$0,65 \pm 0,04$ $p_2 < 0,001$	$< 0,001$	$1,05 \pm 0,06$	$1,60 \pm 0,11$	$1,69 \pm 0,12$	$< 0,001$
Глибина пародонтальних кишень (мм)	$1,95 \pm 0,14$	$1,75 \pm 0,13$ $p_2 < 0,01$	$2,30 \pm 0,17$ $p_2 < 0,01$	$< 0,01$	$2,66 \pm 0,19$	$3,11 \pm 0,22$	$3,30 \pm 0,24$	$< 0,01$
Пародонтальний індекс	$0,84 \pm 0,05$	$0,90 \pm 0,07$ $p_2 < 0,001$	$1,11 \pm 0,08$ $p_2 < 0,001$	$< 0,001$	$1,49 \pm 0,10$	$1,98 \pm 0,14$	$2,32 \pm 0,18$	$< 0,001$
Вакуумна проба за В.І.Кулаженком (с)	$35,71 \pm 2,61$	$32,52 \pm 2,20$ $p_2 > 0,01$	$28,49 \pm 2,10$ $p_2 > 0,01$	$< 0,05$	$33,18 \pm 2,54$	$28,63 \pm 2,31$	$24,77 \pm 1,63$	$< 0,05$
Втрата кісткової тканини, мм	$2,49 \pm 0,17$	$2,41 \pm 0,14$ $p_2 > 0,01$	$2,58 \pm 0,16$ $p_2 > 0,01$	$> 0,01$	$2,78 \pm 0,20$	$2,83 \pm 0,22$	$3,11 \pm 0,25$	$> 0,01$
КПІ	$1,10 \pm 0,06$	$1,29 \pm 0,07$ $p_2 < 0,001$	$1,48 \pm 0,10$ $p_2 < 0,001$	$< 0,001$	$1,52 \pm 0,15$	$2,34 \pm 0,17$	$2,78 \pm 0,21$	$< 0,001$
ЕОМ нижньої щелепи, м/с	-	-	$3080 \pm 41,52$	$> 0,05$	-	-	$2870 \pm 40,61$	$> 0,001$
СРІТН, бали	$0,99 \pm 0,05$	$1,34 \pm 0,10$ $p_2 < 0,001$	$1,52 \pm 0,11$ $p_2 < 0,001$	$< 0,001$	$1,98 \pm 0,14$	$3,02 \pm 0,21$	$3,40 \pm 0,23$	$< 0,001$
R-ö індекс	-	-	$0,30 \pm 0,01$ $p > 0,01$	$> 0,01$	-	-	$0,36 \pm 0,02$	$> 0,01$

Примітки:

p₁ – розбіжності вірогідні між групами до і після лікування

p₂ – розбіжності вірогідні порівняно з контрольною групою

Згідно даних табл. 4.7 вивчення стану тканин пародонта за індексними критеріями у хворих дослідних груп через 1-1,5 року після лікування, виявило стійку стабілізацію патологічного процесу у пацієнтів основної групи. Індекс ПІ через 12-18 місяців істотно не відрізнявся від показника після лікування ($0,76 \pm 0,05$ проти $0,61 \pm 0,02$, $p > 0,001$), не суттєво змінювалась глибина пародонтальних кишень ($1,40 \pm 0,11$ мм проти $1,36 \pm 0,12$ мм, $p > 0,001$), не відмічалось прогресування втрати кісткової тканини альвеолярного відростка ($1,30 \pm 0,11$ проти $1,25 \pm 0,10$, $p > 0,01$). Статистично невірогідна різниця індексу КПІ ($0,83 \pm 0,06$ проти $0,42 \pm 0,05$, $p > 0,001$), індексу кровоточивості ($0,33 \pm 0,02$ проти $0,19 \pm 0,01$, $p > 0,001$). Індекс СРІТН зростає несуттєво ($1,20 \pm 0,10$ проти $0,78 \pm 0,06$, $p > 0,001$). Зафіксовано прискорення швидкості утворення гематоми ($34,91 \pm 2,56$ сек. проти $44,52 \pm 3,36$, $p < 0,05$).

У обстежених хворих основної групи позитивні клінічні результати лікування підтверджувалися відповідними рентгенологічними даними. На рентгенограмах хворих контури кістки міжальвеолярних перетинок ставали більш рівними та чіткими. На окремих ділянках, де до лікування були відмічені досить значні явища остеопорозу, спостерігали відновлення звичайної щільності кісткової тканини, альвеолярна кістка набувала виразного малюнка. Відмічалось звуження періодонтальних щілин у ділянці верхівок міжальвеолярних перетинок; зменшувалися вогнища остеопорозу.

Рентгенологічний індекс, який характеризує стан альвеолярної кістки, у хворих основної групи через 12 місяців після лікування знизився з $0,24 \pm 0,005$ до $0,16 \pm 0,001$. Проте необхідно відмітити, що зменшення висоти міжальвеолярних перетинок статистично недостовірне ($p > 0,05$). З урахуванням особливостей топографоанатомічної будови альвеолярної кістки, це дає змогу оцінити таку динаміку вказаних показників у хворих основної групи як добрий результат проведеного лікування. Необхідно зауважити, що візуальне підвищення висоти міжальвеолярних перетинок (яке спостерігали за даними рентгенологічного дослідження у частини хворих)

можна зв'язати з відновленням чіткості їх контурів за рахунок зменшення явищ остеопору в альвеолярній кістці.

Поряд з позитивними результатами рентгенологічного обстеження альвеолярної кістки, про успішність розробленої нами схеми лікування свідчить і динаміка показника її функціонального стану – ехоостеометрії нижньої щелепи. В контрольній групі швидкість поширення ультразвуку в даному відділі скелета практично не змінювалась через 12 місяців після проведеного лікування ($3270 \pm 24,11$ м/с проти $3215 \pm 38,60$ м/с) ($p > 0,05$). В основній групі даний показник складав $3220 \pm 40,1$ м/с до лікування і $3540 \pm 25,60$ м/с - після ($p > 0,05$), тобто структура нижньощелепної кістки ущільнилася на 10,1 %.

За індексною характеристикою стан тканин пародонта у хворих основної групи відрізняється від кількісних показників у хворих контрольної групи. Через 12-18 місяців індекс ПІ у хворих основної групи відповідно становив $0,76 \pm 0,05$ проти $1,63 \pm 0,12$ у хворих контрольної групи ($p < 0,001$), кровоточивості – відповідно $0,33 \pm 0,02$ проти $0,99 \pm 0,08$ ($p < 0,001$). Глибина пародонтальних кишень у хворих основної групи виявилася у 1,5 рази менше за контроль. Про виражені переваги комплексного лікування із застосуванням препарату міді “Купір-Си 51” свідчить порівняння динаміки індексів КПІ ($0,83 \pm 0,06$ проти $1,67 \pm 1,16$ в контролі, $p < 0,001$) та СРІТН ($1,20 \pm 0,10$ проти $2,70 \pm 0,20$ в контролі, $p < 0,001$).

За даними табл. 4.7, у хворих на генералізований пародонтит I-II ступеня зафіксована наступна динаміка показників. Через 6 місяців після лікування основні клінічні критерії стану навколозубних тканин в основній групі істотно не відрізнялись від результатів отриманих безпосередньо після проведеної терапії. Так, індекс ПІ становив $0,90 \pm 0,07$ проти $0,84 \pm 0,05$, $p > 0,001$, КПІ – $1,29 \pm 0,07$ проти $1,10 \pm 0,06$, $p > 0,001$, кровоточивості – $0,38 \pm 0,02$ проти $0,25 \pm 0,01$, $p > 0,001$, глибина пародонтальних кишень – $1,75 \pm 0,13$ мм проти $1,95 \pm 0,14$ мм, $p > 0,001$. Зафіксовано зростання індексу СРІТН ($1,34 \pm 0,10$ проти $0,99 \pm 0,05$, $p > 0,001$). Незначно зросла швидкість

утворення гематоми – $32,53 \pm 2,20$ сек проти $35,71 \pm 2,61$ сек, $p > 0,01$. Відмічена тенденція до зменшення індексу втрати кісткової тканини – $2,41 \pm 0,14$ проти $2,49 \pm 0,17$, $p > 0,01$, що свідчить про відсутність прогресування резорбції кісткової тканини.

Зіставлення результатів обстеження хворих основної та контрольної груп через 6 місяців після лікування виявили істотну різницю індексу ПІ ($0,90 \pm 0,07$ проти $1,98 \pm 0,14$ в контролі, $p < 0,001$), КПІ ($1,29 \pm 0,07$ проти $2,34 \pm 0,17$ в контролі, $p > 0,001$), СРІТН ($1,34 \pm 0,10$ проти $3,02 \pm 0,21$ в контролі, $p < 0,001$), кровоточивості ($0,38 \pm 0,02$ проти $1,60 \pm 0,11$ в контролі, $p < 0,001$), глибини пародонтальних кишень ($1,75 \pm 0,13$ мм проти $3,11 \pm 0,22$ мм в контролі, $p < 0,001$). У хворих контрольної групи зафіксовано зростання індексу втрати кісткової тканини, що свідчить про подальше прогресування патологічного процесу в тканинах пародонта та резорбцію альвеолярної кістки ($2,83 \pm 0,22$ проти $2,78 \pm 0,20$ до лікування, $p > 0,01$).

Таким чином, клініко-рентгенологічне обстеження хворих на генералізований пародонтит I-II ступеня через 6 місяців після лікування, свідчить про нестійкість клінічного ефекту у разі традиційної базисної терапії і виражену стабілізацію процесу в тканинах пародонта у разі застосування препарату міді “Купір-Си 51”, який має остеотропну дію.

В основній групі через 12-18 місяців після проведеної комплексної терапії генералізованого пародонтиту незафіксовано суттєвих змін індексів, але виявлена достовірна відмінність їх від даних контрольної групи ($p < 0,05$). Вивчення стану тканин пародонта у хворих контрольної групи виявило подальше статистично достовірне ($p < 0,05$) зростання основних індексних критеріїв. Зіставлення індексних характеристик у хворих основної групи вказує на істотну різницю від кількісних показників у хворих контрольної групи. Через 1-1,5 року індекс ПІ у хворих основної групи відповідно становив $1,11 \pm 0,08$ проти $1,69 \pm 0,12$ в контролі, $p < 0,001$, кровоточивості – відповідно $0,65 \pm 0,04$ проти $1,69 \pm 0,12$ в контролі, $p < 0,001$, глибина пародонтальних кишень – $2,30 \pm 0,17$ мм проти $3,30 \pm 0,24$ мм в контролі,

$p < 0,001$. Про доцільність включення в схему лікування хворих на генералізований пародонтит остеотропних препаратів свідчить порівняння динаміки індексів КПІ ($1,48 \pm 0,10$ проти $2,78 \pm 0,21$ в контролі, $p < 0,001$) та CRITN ($1,52 \pm 0,11$ проти $3,40 \pm 0,23$, $p < 0,001$). У хворих контрольної групи зафіксовано подальше зростання індексу втрати кісткової тканини – $3,11 \pm 0,25$ проти $2,58 \pm 0,16$ в основній групі $p < 0,001$, що є ознакою прогресування генералізованого пародонтиту. Найменших змін зазнав рентгенологічний індекс ($0,36 \pm 0,0$ проти $0,38 \pm 0,02$ до лікування у хворих контрольної групи і $0,30 \pm 0,00$ проти $0,37 \pm 0,01$ до лікування у хворих основної групи, $p > 0,01$) та показник ехоостеометрії (ЕОМ) ($2870 \pm 40,61$ проти $2820 \pm 31,4$ до лікування в контрольній групі, $p > 0,01$, і $3080 \pm 41,52$ проти $2830 \pm 29,5$ до лікування в основній групі, $p < 0,001$).

У хворих основної групи рентгенологічно діагностували ознаки зниження активності резорбції та відновлення структури кісткової тканини.

Отже, клініко-рентгенологічне обстеження стану пародонта хворих на генералізований пародонтит I-II ступеня, основної та контрольної груп, через 12-18 місяців, вказують на необхідність включення в схему лікування хворих остеотропних препаратів (табл.4.8). Підтвердженням цього є нестійкість клінічного ефекту у разі традиційної терапії і виражена стабілізація патологічного процесу в тканинах пародонта у разі застосування препарату міді “Купір-Си 51”.

Аналіз даних табл. 4.8 показав, що у хворих на генералізований пародонтит II ступеня, які застосовували препарат міді “Купір-Си 51” (основна група), характер змін індексних показників через 6 місяців після лікування суттєво не відрізнявся від результатів здобутих безпосередньо після проведеної комплексної терапії. Такі дані свідчать про більш стабільний лікувальний ефект. Так, індекс кровоточивості становив через 6 місяців після лікування $0,51 \pm 0,02$ проти $0,40 \pm 0,01$, $p > 0,001$, індекс ПІ – $1,34 \pm 0,11$ проти $1,27 \pm 0,10$, $p > 0,001$, індекс CRITN – $1,79 \pm 0,12$ проти $1,32 \pm 0,08$, $p > 0,001$, індекс КПІ – $1,85 \pm 0,13$ проти $1,57 \pm 0,10$, $p > 0,001$.

Зареєстровано несуттєве зростання швидкості утворення гематоми – $27,35 \pm 1,88$ сек проти $30,81 \pm 2,98$ сек, $p > 0,01$. Відсутнє прогресування резорбції кісткової тканини – $3,44 \pm 0,25$ проти $3,62 \pm 0,21$, $p > 0,01$.

Таблиця 4.8

Динаміка клінічних показників у віддалені терміни після лікування у хворих на генералізований пародонтит II ступеня

Клініко-рентгенологічні показники	Основна група				Контрольна група			
	Після лікування	Через 6 міс.	Через 12 – 18 міс.	p_1	Після лікування	Через 6 міс.	Через 12-18 міс.	p_1
Кровоточивість (бали)	$0,40 \pm 0,01$	$0,51 \pm 0,02$ $p_2 < 0,01$	$0,88 \pm 0,05$ $p_2 < 0,01$	$< 0,001$	$0,99 \pm 0,07$	$1,51 \pm 0,11$	$1,60 \pm 0,13$	$< 0,001$
Глибина пародонтальних кишень (мм)	$3,11 \pm 0,22$	$2,78 \pm 0,19$ $p_2 < 0,001$	$3,20 \pm 0,23$ $p_2 < 0,001$	$< 0,01$	$3,85 \pm 0,18$	$4,46 \pm 0,20$	$4,73 \pm 0,30$	$< 0,01$
ПІ, Пародонтальний індекс,	$1,27 \pm 0,10$	$1,34 \pm 0,11$ $p_2 < 0,001$	$1,57 \pm 0,09$ $p_2 < 0,001$	$< 0,001$	$1,98 \pm 0,21$	$2,63 \pm 0,18$	$3,08 \pm 0,22$	$< 0,001$
Вакуумна проба за В.І.Кулаженком (с)	$30,81 \pm 2,98$	$27,35 \pm 1,88$ $p_2 > 0,01$	$24,66 \pm 1,57$ $p_2 > 0,01$	$< 0,05$	$26,20 \pm 2,13$	$25,17 \pm 1,63$	$21,43 \pm 1,54$	$< 0,05$
Втрата кісткової тканини, мм	$3,62 \pm 0,21$	$3,44 \pm 0,25$ $p_2 > 0,01$	$3,72 \pm 0,26$ $p_2 > 0,01$	$> 0,01$	$3,73 \pm 0,27$	$3,80 \pm 0,31$	$4,16 \pm 0,33$	$> 0,01$
КПІ	$1,57 \pm 0,10$	$1,85 \pm 0,13$ $p_2 < 0,001$	$2,12 \pm 0,16$ $p_2 < 0,001$	$< 0,001$	$2,11 \pm 0,14$	$3,29 \pm 0,21$	$3,92 \pm 0,27$	$< 0,001$
СРІТН	$1,32 \pm 0,08$	$1,79 \pm 0,12$ $p_2 < 0,001$	$2,03 \pm 0,15$ $p_2 < 0,001$	$< 0,001$	$2,15 \pm 0,16$	$3,21 \pm 0,20$	$3,63 \pm 0,24$	$< 0,001$
ЕОМ нижньої щелепи, м\с	-	-	$2976 \pm 35,44$	$> 0,05$	-	-	$277334,61$	$> 0,001$
R-ö індекс	-	-	$0,41 \pm 0,01$ $p_2 > 0,05$	$> 0,05$	-	-	$0,47 \pm 0,02$	$> 0,05$

Примітки:

p_1 – розбіжності вірогідні між групами до і після лікування

p_2 – розбіжності вірогідні порівняно з контрольною групою

Отримані в основній групі віддалені результати (через 6 місяців) лікування хворих на генералізований пародонтит II ступеня істотно відрізняються від даних контрольної групи.

Основні критерії, які надані в табл. 4.8 свідчать про нестійкість клінічного ефекту і прогресування патологічного процесу у хворих контрольної групи.

Клінічне погіршення стану пародонта супроводжувалось закономірним підвищенням індексів пародонтального статусу. Так, зафіксовано зростання індексу ПІ ($2,63 \pm 0,18$ проти $1,98 \pm 0,21$, $p < 0,001$), КПІ ($3,29 \pm 0,21$ проти $2,11 \pm 0,14$, $p < 0,001$), СРІТН ($3,21 \pm 0,20$ проти $2,15 \pm 0,16$, $p < 0,001$), кровоточивості ($1,51 \pm 0,11$ проти $0,99 \pm 0,07$, $p < 0,001$), глибини пародонтальних кишень ($4,46 \pm 0,20$ мм проти $3,85 \pm 0,10$ мм, $p < 0,001$). Зафіксовано подальше зростання індексу втрати кісткової тканини – $3,80 \pm 0,31$ проти $3,73 \pm 0,27$, $p > 0,01$.

Вивчення стану тканин пародонта за індексними критеріями у хворих основної групи через 1-1,5 року після лікування виявило стійку стабілізацію патологічного процесу. Про виражені переваги комплексного лікування генералізованого пародонтиту з використанням препарату міді “Купір-Си 51” свідчить порівняння динаміки індексів ПІ ($1,57 \pm 0,12$ проти $3,08 \pm 0,22$ у контролі, $p < 0,001$), СРІТН ($2,03 \pm 0,15$ проти $3,63 \pm 0,24$ у контролі, $p < 0,001$), кровоточивості ($0,88 \pm 0,05$ проти $1,60 \pm 0,13$ у контролі, $p < 0,001$), КПІ ($2,12 \pm 0,16$ проти $3,92 \pm 0,27$ у контролі, $p < 0,001$), індексу втрати кісткової тканини ($3,72 \pm 0,26$ проти $4,16 \pm 0,33$ у контролі, $p < 0,01$).

У хворих основної групи через 1-1,5 року після лікування позитивні клінічні результати підтверджувались відповідними рентгенологічними даними. На рентгенограмах хворих контури кістки міжальвеолярних перетинок ставали більш рівними та чіткими. Зменшення їх висоти було статистично недостовірним, але навіть таку динаміку ми оцінювали як добрий результат проведеного лікування. Зіставлення показників рентгенологічного індексу у хворих основної та контрольної груп виявило істотну його різницю: в основній групі – $0,41 \pm 0,01$ проти $0,48 \pm 0,02$ до лікування, $p > 0,01$, та в контрольній групі – $0,47 \pm 0,02$ проти $0,50 \pm 0,03$ до лікування, $p > 0,01$.

Зіставлення результатів ехоостеометрії нижньої щелепи через 1-1,5 роки після лікування у хворих на генералізований пародонтит II ступеня основної та контрольної груп показало, що розроблена нами схема лікування з використанням остеотропного препарату “Купір-Си 51” сприяла призупиненню резорбтивного процесу в альвеолярній кістці. У хворих

основної групи за даними ехоостеометрії також було зафіксовано ущільнення альвеолярної кістки на 8,5% ($2743 \pm 40,1$ проти $2976 \pm 35,44$ після лікування, $p < 0,05$), що можна пов'язати зі стимуляцією процесів репаративної регенерації в альвеолярній кістці.

Таким чином, аналіз результатів дослідження показав, що у хворих на генералізований пародонтит початкового-I, I-II та II ступеня через 6 місяців після лікування з використанням препарату міді “Купір-Си 51”, який має остеотропну дію, основні параметри пародонтального статусу суттєво не відрізняються від показників, визначених безпосередньо після закінчення лікувальних втручань. Тобто, відмічається стабільність показників у хворих основної групи. Через 12-18 місяців ця тенденція зберігається, причому кількісно показники зростають несуттєво. Зіставлення отриманих результатів з аналогічними даними в контрольній групі виявило вірогідну різницю значень через 6 місяців після лікування. Через 12-18 місяців після лікування у хворих контрольної групи виявлено подальше суттєве зростання індексних критеріїв пародонтального статусу та підтверджена достовірна статистична різниця їх по відношенню до показників в основній групі.

Отже, порівняльна характеристика безпосередніх і віддалених результатів лікування у терміни 6-12-18 місяців показала, що застосування в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту остеотропного препарату “Купір-Си 51” дозволяє оптимізувати ефективність лікування та збільшити тривалість клініко-рентгенологічної стабілізації. Це дає можливість рекомендувати препарат міді “Купір-Си 51” для впровадження в стоматологічну практику.

Для ілюстрації даних, що спостерігались у найближчі та віддалені строки, наводимо витяги з історій хвороби (мал. 4.1).

Хворий С., 38 років. Скарги на біль та кровоточивість з ясен, неприємний запах з рота, наявність зубних відкладень. Хворіє протягом 5 років.



Мал. 4.1 Загальний вигляд стану тканин пародонта хворого С. до початку лікування

Зі слів хворого, останні 1,5 місяці підсилилась кровоточивість та біль в яснах. Раніше до лікаря не звертався, лікувався самостійно розчинами антисептиків та відварами трав. Супутні захворювання: хронічний гастрит, концентрація глюкози в крові – на верхній межі норми.

Об'єктивно: слизова оболонка порожнини рота гіперемована, набрякла, ясеневі сосочки гіпертрофовані, легко кровоточать при доторканні. Рясні відкладення зубного каменю. Глибина пародонтальних кишень 4-5 мм. Гнійний ексудат з пародонтальних кишень. Патологічна рухомість зубів II ступеня.

DS: Генералізований пародонтит, II ст., загострений перебіг. Симптоматичний гіпертрофічний гінгівіт, I ст., гранулююча форма.

Проведений цілий ряд лікувальних заходів: зняття зубних відкладень, усунення травматичної оклюзії, протизапальна місцева терапія. Проведено ендодонтичне лікування зубів за показаннями. Призначений 1% водяний розчин препарату “Купір-Си 51” місцево у вигляді аплікацій на ясна та інстиляцій в пародонтальній кишені; 0,1% водяний розчин перорально, 30 мл за 30 хвилин до прийому їжі, протягом 30 днів. Після ліквідації явищ гострого запалення в навкол зубних тканинах призначено електрофорез з 1%

водяним розчином препарату “Купір-Си 51” на ясна, 10 сеансів, з позитивного електроду.

Результати проведеної комплексної терапії у даного хворого наведені на мал. 4.2.

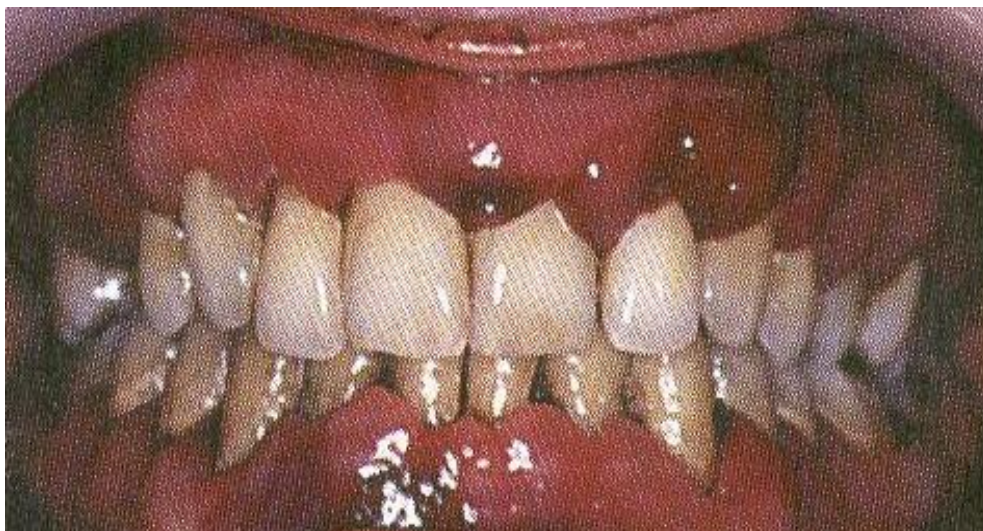


Мал. 4.2 Стан хворого С. через 12 місяців від початку лікування

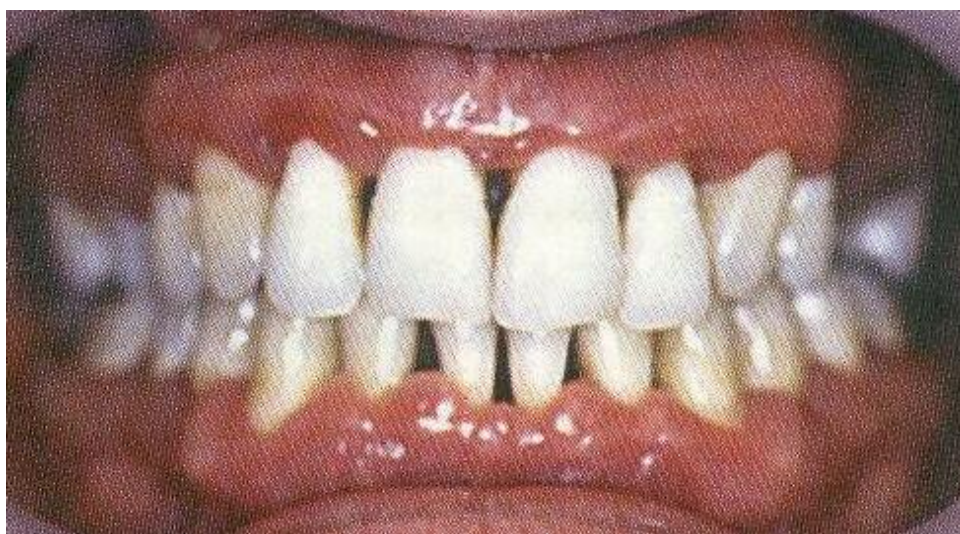
Скарг не пред’являє. Слизова оболонка порожнини рота блідо-рожевого кольору, щільна, не кровоточить. Виділення екsudату з пародонтальних кишень не відмічається. Патологічна рухомість зубів відсутня.

Хвора В., 43 роки, з генералізованим пародонтитом, II ст., загострений перебіг. Вигляд до і після лікування на мал. 4.3 – 4.5.

Проведені лікувальні заходи по ліквідації запальних явищ в навколо-зубних тканинах: зняття зубних відкладень, усунення травматичної оклюзії, місцева протизапальна терапія, кюретаж пародонтальних кишень. Призначен 1% водяний розчин препарату “Купір-Си 51” місцево у вигляді аплікацій на ясна та інстиляцій у пародонтальні кишень; перорально 30 мл 0,1% водяного розчину за 30 хвилин до прийому їжі протягом 30 днів.



Мал. 4.3 Стан тканин пародонта у хворої В. до лікування



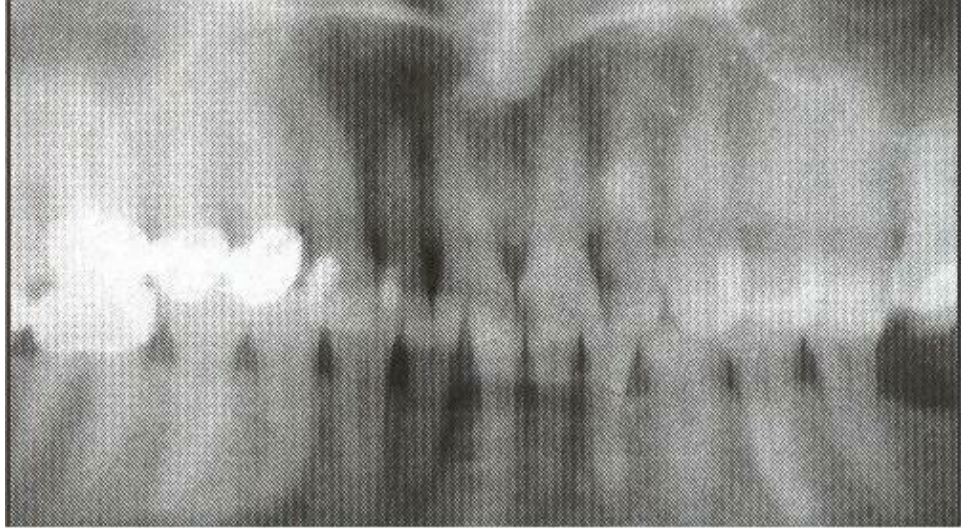
Мал. 4. 4. Хвора В. через 3 тижня від початку лікування



Мал. 4.5. Хвора В. через 9 місяців від початку лікування

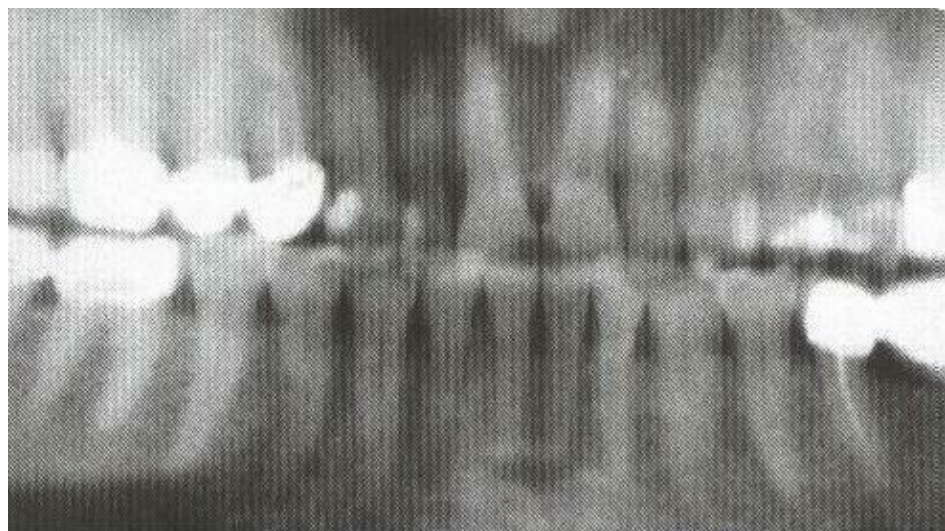
Після ліквідації явищ гострого запалення призначено електрофорез на ясна 1% водяного розчину препарату “Купір-Си 51”, 10 сеансів по 10 хвилин.

Оглядова рентгенографія хворої К. на генералізований пародонтит, II ст., загострений перебіг до та після лікування наведена на мал. 4.6 та 4.7.



Мал. 4.6 Ортопантомограма хворої К. до лікування

На мал. 4.6 (до лікування) в порівнянні з мал. 4.7 ми діагностували в області 11, 12, 31, 32, 41, 42 зубів ознаки зниження активності резорбції та відновлення структури кісткової тканини. Контури зруйнованої кістки стали більш рівними та чіткими. Спостерігали відновлення звичайної щільності кісткової тканини, альвеолярна кістка набула виразного малюнка. Визначалося звуження періодонтальних щілин на верхівках між альвеолярних перетинок.



Мал. 4.7. Ортопантомограма хворої К. через 12 місяців після початку лікування

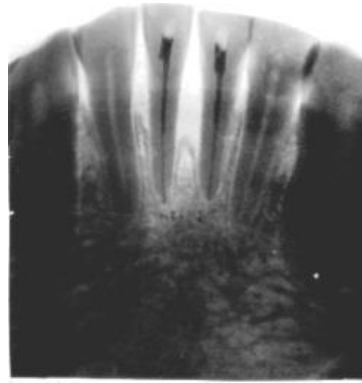
Витяг з історії хвороби хворої Л., 38 років, діагноз: генералізований пародонтит, I-II ступень, загострений перебіг. Клінічно спостерігали гіперемію, набряк, кровоточивість, гноєвиділення з пародонтальних кишень, значну кількість під- та над'ясенного зубного каменю. Рухомість I-II ступеня. Глибина пародонтальних кишень 3-5 мм. На рентгенограмі 32314142 зубів (мал.4.8) – резорбція міжзубних перетинок досягає $1/3 - 1/2$ довжини коренів, остеопороз вершин міжзубних перетинок виражений помірно.



Мал. 4.8 Рентгенограма

Була проведена терапія генералізованого пародонтиту, яка включала зняття зубних відкладень, кюретаж в ділянці пародонтального абсцесу, традиційне протизапальне лікування та місцеве і пероральне застосування препарату міді “Купір – Си 51”. Після пригнічення явищ гострого запалення в навколзубних тканинах був призначений електрофорез 1% водного розчину препарату “Купір – Си 51” на слизову оболонку порожнини рота, 10 сеансів.

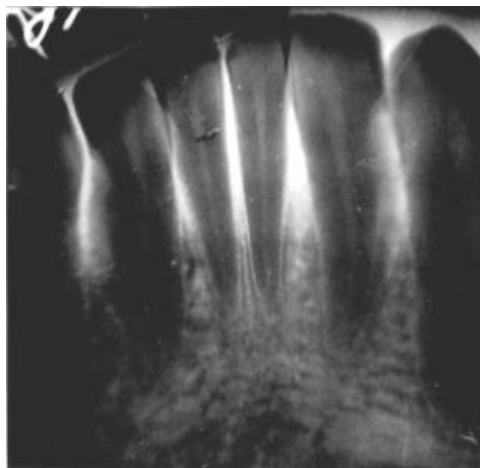
На рентгенограмі цієї ж хворої через 1,1 роки (мал. 4.9) видно часткове відновлення структури кісткової тканини. Контури зруйнованої кістки стали більш рівними та чіткими. Зникли явища вогнищового остеопорозу. Альвеолярна кістка набула виразного малюнка. Визначилося звуження періодонтальних щілин на верхівках між альвеолярних перетинок.



Мал. 4.9. Рентгенограма хворої Л. після лікування

Витяг з історії хвороби хворого Д., 29 років, діагноз: генералізований пародонтит, II-III ступеня, загострений перебіг. Клінічно: ясна набряклі, кровоточать при доторканні, в значній кількості зубний камінь та зубний наліт. Пародонтальні кишені 4-5-6 мм. Гнійний ексудат з пародонтальних кишень. Рухомість зубів II ступеня.

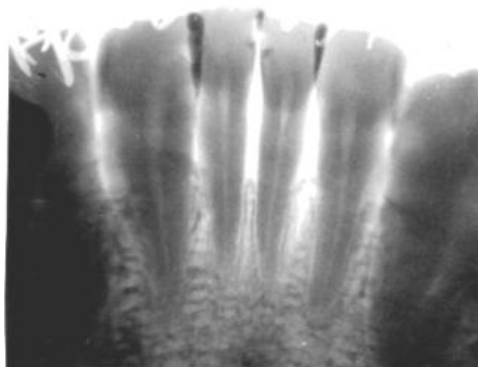
На рентгенограмі (мал. 4.10) в ділянці фронтальних зубів нижньої щелепи відмічається резорбція кістки міжальвеолярних перетинок на 1/2 - 2/3 довжини коренів зубів.



Мал. 4.10. Рентгенограма хворого Д. до лікування

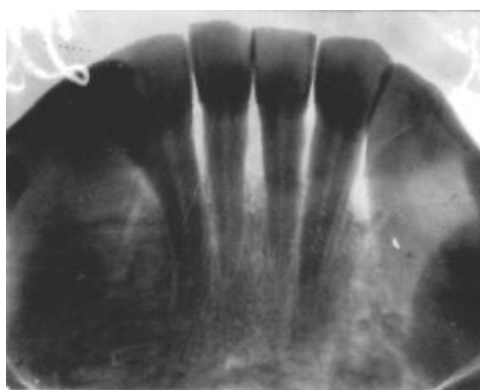
Після проведеного лікування генералізованого пародонтиту за розробленою нами методикою клінічно спостерігали: ясна стали блідо-рожевого кольору, щільно охоплюють шийки зубів, кровоточивість відсутня.

На рентгенограмі (мал. 4.11) через 11 місяців можна побачити ознаки зниження резорбції. Зникли явища вогнищового остеопорозу. Альвеолярна кістка набула виразного малюнка. Контури зруйнованої кістки стали рівними та чіткими.



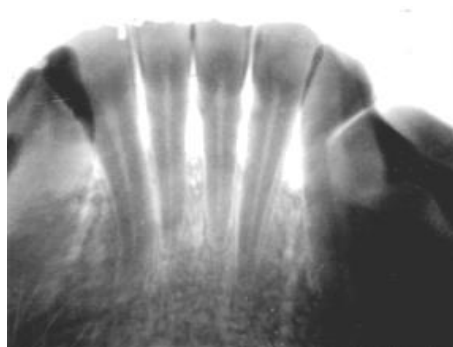
Мал. 4.11. Рентгенограма хворого Д. після лікування

Рентгенограма (мал. 4.12) хворої С., 34 роки, діагноз: генералізований пародонтит, II ступеня, загострений перебіг. Резорбція міжзубних перетинок досягає 1/2 довжини коренів зубів. Деструкція компактної пластинки між альвеолярних перетинок. Остеопороз альвеолярної кістки виражений помірно.



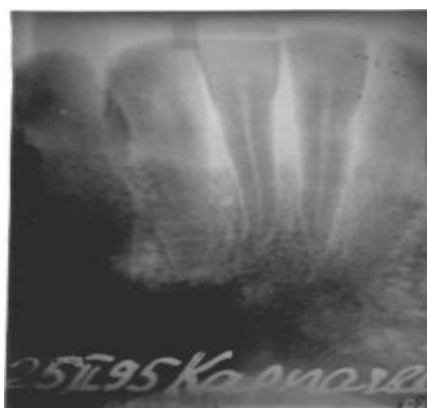
Мал. 4.12 Рентгенограма хворої С до лікування

Рентгенограма тієї ж хворої через 1,5 роки після проведеного лікування за розробленою нами методикою наведена на мал. 4.13. Спостерігаємо часткове відновлення міжальвеолярних перетинок та ущільнення їх верхівок.



Мал. 4.13 Рентгенограма хворої С після лікування

Витяг з історії хвороби хворого К., 25 років, діагноз: генералізований пародонтит, II ступінь, хронічний перебіг. На мал. 4.14 подана рентгенограма фронтальної ділянки нижньої щелепи до лікування. Відмічається горизонтальна резорбція альвеолярного відростку на 1/2 довжини коренів зубів, деструкція компактної пластинки міжзубних перетинок, вогнища остеопорозу.



Мал. 4.14 Рентгенограма хворого К до лікування

На рентгенограмі того ж хворого через 8 місяців (мал. 4.15) після проведеного лікування з використанням остеотропного препарату міді “Купір – Си 51” спостерігаємо відновлення структури кісткової тканини та утворення “вторинних” кортикальних пластинок. Контури зруйнованої кістки стали більш рівними та чіткими.



Мал. 4.15 Рентгенограма хворого К. після лікування

Витяг з історії хвороби хворого М., 45 років, діагноз: генералізований пародонтит, I-II ступінь, загострений перебіг. Клінічно спостерігали: ясенні сосочки в ділянці фронтальних зубів верхньої щелепи були гіперемійованими

Набряклими, з ціанотичним відтінком, кровоточили при пальпації. Глибина пародонтальних кишень – 3-5 мм, рухомість зубів – I-II ступеня. З піднебінної сторони 1-1 зубів з пародонтальних кишень виступали пухкі грануляції та виділявся гній. На рентгенограмі (мал. 4.16) відмічається резорбція альвеолярної кістки на $1/3 - 1/2$ довжини коренів, вогнища остеопорозу.



Мал. 4.16 Рентгенограма хворого М. до лікування

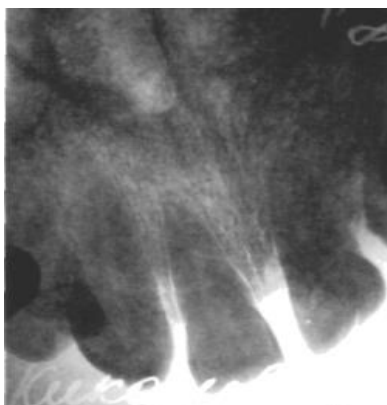
На рентгенограмі того ж хворого через рік (мал. 4.17) зафіксовані ознаки зниження резорбції, часткове відновлення структури кісткової

тканини, утворення “вторинних” кортикальних пластинок, значне зменшення вогнищ остеопорозу.



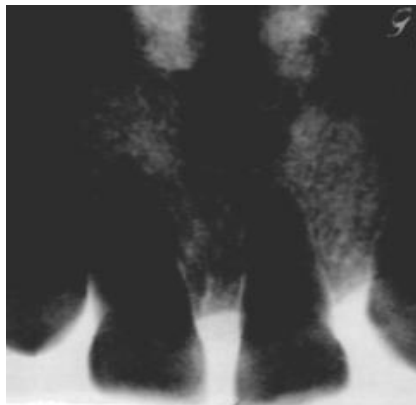
Мал. 4.17 Рентгенограма хворого М. після лікування

Витяг з історії хвороби хворої О., 31 року, діагноз: генералізований пародонтит, I-II ступеня, загострений перебіг. На рентгенограмі фронтальної групи зубів верхньої щелепи (мал. 4.18) резорбція кістки альвеолярного відростку досягає 1/3 довжини коренів зубів.



Мал. 4.18 Рентгенограма хворої О. до лікування

На рентгенограмі (мал. 4.19) тієї ж хворої через 1,2 роки спостерігається часткове відновлення структури кісткової тканини альвеолярного відростку, відновлення звичайної щільності кістки. Альвеолярна кістка набула виразного малюнка. Визначилося звуження періодонтальних щілин на верхівках міжальвеолярних перетинок.



Мал. 4. 19 Рентгенограма хворої О. після лікування

Таким чином, як показують наші спостереження, у всіх хворих основної групи рентгенологічно зафіксовано призупинення резорбтивного процесу та видиме відновлення пошкоджених структур альвеолярної кістки. Відновлення кісткових структур пародонта супроводжувалось достовірним ущільненням ділянки скелета, про що свідчили дані ехоостеометрії нижньої щелепи. Якщо в контрольній групі швидкість поширення ультразвуку в зазначеному відділі скелета через 1-1,5 роки після лікування практично не змінювалась, то в основній групі було зафіксовано ущільнення структури альвеолярної кістки (в середньому на 8-10% залежно від ступеня генералізованого пародонтиту).

4.3. Динаміка змін біохімічних маркерів метаболізму кісткової компоненти пародонта

Для оцінки стану дистрофічно-запального процесу в динаміці лікування та визначення впливу на метаболічні порушення в органічному матриксі альвеолярної кістки препарату “Купір-Си 51”, проводили дослідження біохімічних маркерів метаболізму в двох дослідних групах – основній та контрольній.

Пацієнтам основної групи (на відміну від пацієнтів контрольної групи) традиційну схему лікування доповнювали остеотропним препаратом міді “Купір-Си 51”.

Динаміку змін біохімічних показників простежували за визначенням в сироватці крові вмісту колагенази, глікозаміногліканів, вільного та білковозв'язаного гідроксипроліну, загальної лужної фосфатази, а в сечі – екскреції оксипроліну та кальцію.

Безпосередні результати біохімічного дослідження в період 15, 30, 60 днів після початку лікування (в основній групі – після початку прийому препарату міді) зафіксовані в табл.4.8.

Важливим показником, який характеризує порушення метаболізму в органічній основі альвеолярної кістки, є вміст колагенази в сироватці крові. Динаміка змін цього показника у хворих на генералізований пародонтит після лікування подані в табл. 4.9.

За даними табл. 4.9 у хворих на генералізований пародонтит початкового-I ступеня вміст колагенази в сироватці крові дорівнює $4,10 \pm 0,49$ мкмоль/л год, що становить 132% від норми. Через 15 діб від початку лікування, у хворих на генералізований пародонтит контрольної групи (традиційна методика) він становить $3,6 \pm 0,30$ мкмоль/л год (116%) ($p_1 > 0,05$). Тобто, відмічається зниження вмісту даного ферменту на 16%. Через 30 днів від початку лікування вміст колагенази помітно падає до рівня $3,2 \pm 0,20$ ($p_1 < 0,05$), що становить 103% і, таким чином, наближається до норми.

Таблиця 4.9

Вміст колагенази в сироватці крові хворих на генералізований пародонтит після лікування ($M \pm m$)

Дослідні групи	До лікування	Після лікування			р ₁
		15 діб	30 діб	60 діб	
Норма 3,10 ± 0,1 мкмоль/л год					
Контрольна					

Продовж. табл. 4.9

початков.-І ст.	$4,10 \pm 0,49$	$3,60 \pm 0,30^*$ $p_2 < 0,05$	$3,20 \pm 0,20$ $p_2 < 0,05$	$3,16 \pm 0,15$ $p_2 > 0,05$	$< 0,05$
І-ІІ ступень	$4,50 \pm 0,55$	$4,16 \pm 0,50^*$ $p_2 < 0,05$	$3,82 \pm 0,45$ $p_2 < 0,05$	$3,15 \pm 0,30$ $p_2 > 0,05$	$< 0,05$
ІІ ступень	$4,90 \pm 0,65$	$4,50 \pm 0,65^*$ $p_2 < 0,05$	$3,90 \pm 0,50$ $p_2 < 0,05$	$3,30 \pm 0,45$ $p_2 > 0,05$	$< 0,05$
Основна					
початков.-І ст.	$4,10 \pm 0,49$	$3,30 \pm 0,46$	$2,95 \pm 0,25$	$3,10 \pm 0,10$	$< 0,05$
І-ІІ ступень	$4,50 \pm 0,30$	$3,72 \pm 0,45$	$3,15 \pm 0,35$	$3,14 \pm 0,15$	$< 0,05$
ІІ ступень	$4,90 \pm 0,45$	$3,90 \pm 0,50$	$3,42 \pm 0,40$	$3,20 \pm 0,15$	$< 0,05$

Примітки:

* - відмінності між даним показником та показниками до лікування - недостовірні ($p > 0,05$);

p_1 - показник достовірності відмінності даних у основній та контрольній групах до та після лікування;

p_2 - показник достовірності відмінності між даними основної та контрольної груп після лікування.

В той же час, активність колагенази в сироватці крові у хворих на генералізований пародонтит основної групи знижується через 15 днів від початку лікування з $4,10 \pm 0,49$ мкмоль/л год до $3,30 \pm 0,46$ мкмоль/л год, що становить 106% від норми ($p_1 < 0,05$) ($p_2 < 0,05$), а до кінця місяця вже дорівнює $2,95 \pm 0,25$ мкмоль/л год, що відповідає 95% від норми ($p_1 < 0,05$). Відмінності між показниками основної та контрольної груп з початковим-І ступенем генералізованого пародонтиту через 30 днів від початку лікування – недостовірні ($p_2 > 0,05$).

Таким чином, після проведеного лікування відмічається значне зменшення активності колагенази у хворих на генералізований пародонтит основної та контрольної груп. Дані цього показника значно різняться в обох дослідних групах на 15 добу від початку лікування ($p_2 < 0,05$) та практично не мають значної відмінності між собою через місяць після лікування ($p_2 > 0,05$). Це свідчить, що у хворих з даним ступенем розвитку генералізованого пародонтиту звичайного традиційного протизапального лікування достатньо

для нормалізації рівня активності колагенази в сироватці крові. Це, мабуть, також обумовлено і незначними порушеннями в органічній основі альвеолярної кістки при початковому-I ступені генералізованого пародонтиту.

У хворих I-II ступеня вміст колагенази дорівнює $4,5 \pm 0,30$ мкмоль/л год (145% від норми). У хворих контрольної групи, де використовувалось традиційне лікування без застосування “Купіру-Си 51” цей показник становить $4,16 \pm 0,50$ мкмоль/л год на 15 день від початку лікування ($p > 0,05$), $3,82 \pm 0,45$ мкмоль/л год – на 30 день ($p_1 < 0,05$) та $3,15 \pm 0,30$ мкмоль/л год через два місяці після лікування ($p_1 < 0,05$) (відповідно 132%, 123%, 102% від норми). Тобто, наближення даного показника до норми відбувається лишедесь на 60 день від початку лікування.

У пацієнтів основної групи на 15 день після початку прийому препарату активність колагенази дорівнює $3,72 \pm 0,45$ мкмоль/л год (120% від норми), $3,15 \pm 0,35$ мкмоль/л год (101,6% від норми) на 30 день та $3,14 \pm 0,2$ мкмоль/л год (101,2% від норми) – на 60 день ($p_1 < 0,05$). А це значить, що активність ферменту в сироватці крові у хворих даної групи знижується на 12% більше в перші дні лікування в порівнянні з хворими контрольної групи (120% проти 132% - в контрольній групі).

Нормальної величини показник колагенази у хворих, які приймали “Купір-Си 51”, досягає на 30 день від початку лікування, тоді як в контрольній групі – лише на 60 день. Відмінності між показниками основної та контрольної груп протягом перших 30 днів від початку лікування – достовірні ($p_1 < 0,05$). Для хворих з II ступенем активність колагенази в сироватці крові становить $4,9 \pm 0,45$ мкмоль/л год (158% від норми).

Аналіз динаміки біохімічних показників у хворих контрольної групи показав, що на 60 день після початку лікування активність цього ферменту дорівнює 106% від норми. Тобто, за цей термін не настає повної нормалізації показника, який характеризує метаболічні порушення, що

зв'язані з розщепленням компонентів органічного матриксу альвеолярної кістки.

В основній групі, до кінця місяця вже зафіксована активність колагенази $3,2 \pm 0,1$ мкмоль/л год (103%), що можна вважати приближеною до норми ($p_1 < 0,05$).

Характеристика показника, який вказує на порушення обміну в альвеолярній кістці при генералізованому пародонтиті, дана в табл. 4.10.

Таблиця 4.10

Вміст глікозаміногліканів у сироватці крові хворих на генералізований пародонтит після лікування ($M \pm m$)

Дослідні групи	До лікування	Після лікування			p1
		15 діб	30 діб	60 діб	
Норма 0,031± 0,006 г/л					
Контрольна					
початков.- І ст.	0,054 ±0,003	0,058±0,004* p2<0,05	0,043± 0,005 p2<0,05	0,040± 0,002 p2<0,05	
І-ІІ ступень	0,072± 0,001	0,069± 0,005* p2<0,05	0,060 ±0,004 p2<0,05	0,048 ±0,002 p2<0,05	<0,05
ІІ ступень	0,091± 0,003	0,085± 0,007* p2>0,05	0,070± 0,005 p2<0,05	0,060 ±0,003 p2<0,05	<0,05
Основна					
початков.-І ст.	0,054± 0,003	0,044± 0,006	0,032 ±0,002	0,030 ±0,003	<0,05
І-ІІ ступень	0,072± 0,001	0,051± 0,002	0,039± 0,004	0,032± 0,001	<0,05
ІІ ступень	0,091± 0,003	0,082 ± 0,007*	0,060 ±0,005	0,034 ±0,003	<0,05

Примітки:

* - відмінності між даним показником та показниками до лікування – недостовірні ($p > 0,05$);

p_1 – показник достовірності відмінності даних у основній та контрольній групах до та після лікування;

p_2 – показник достовірності відмінності між даними основної та контрольної груп після лікування.

Дані табл. 4.10 показують, що у хворих початкового-I супеня генералізованого пародонтиту вміст глікозаміногліканів (ГАГ) в сироватці

крові зростає по відношенню до осіб з клінічно здоровим пародонтом з $0,031 \pm 0,006$ г/л до $0,054 \pm 0,003$ г/л, що становить 174% від норми.

У осіб контрольної групи навіть на 30 день від початку лікування відмічається зниження цього показника лише на 20,4% ($0,043 \pm 0,005$ г/л проти $0,054 \pm 0,003$ г/л до лікування); не досягає він норми і через два місяці після початку лікування (129% від норми) ($p_1 < 0,05$).

У хворих початкового-I ступеня, які приймали препарат "Купір-Си 51" вже на 15 день від початку прийому препарату вміст глікозаміногліканів в сироватці крові знижується на 19% ($0,044 \pm 0,006$ г/л проти $0,054 \pm 0,003$ г/л до початку лікування). Повна відповідність нормальним величинам відбувається десь приблизно на 30 день ($p_1 < 0,05$).

При I-II та II ступені концентрація глікозаміногліканів в сироватці крові зростає відповідно до $0,072 \pm 0,001$ г/л та $0,091 \pm 0,003$ г/л проти $0,031 \pm 0,0056$ г/л у осіб з клінічно здоровим пародонтом (232% та 290% від норми). Відмічається прямопропорційне зростання цього показника в залежності від ступеня розвитку захворювання.

Після проведеного комплексного лікування спостерігається зниження вмісту глікозаміногліканів в обох дослідних групах відповідно ступеню розвитку патологічного процесу. При цьому у хворих контрольної групи з I-II та II ступенем генералізованого пародонтиту ні через 30 днів, ні через 60 днів після початку лікування концентрація глікозаміногліканів не повертається до нормальних величин. Для хворих I-II ступеня генералізованого пародонтиту на 30 і 60 день це відповідно становить 193% і 154% від норми ($0,060 \pm 0,005$ г/л; $0,048 \pm 0,003$ г/л проти $0,072 \pm 0,001$ г/л - до лікування) ($p_1 < 0,05$); для хворих II ступеня на 30 і 60 день – 225% і 193% від норми ($0,070 \pm 0,005$ г/л; $0,060 \pm 0,003$ г/л проти $0,091 \pm 0,003$ - до лікування) ($p_1 < 0,05$).

Дещо інша динаміка характерна для хворих основної групи. Так, при I-II ступені показник вмісту глікозаміногліканів в сироватці крові наближується до норми вже під кінець першого місяця від початку лікування ($0,032 \pm 0,002$ г/л проти $0,031 \pm 0,006$ г/л у осіб з клінічно здоровим пародонтом) ($p_1 < 0,05$).

Таким чином, у хворих основної групи I-II ступеня генералізованого пародонтиту після застосування препарату “Купір-Си 51” нормалізація вмісту глікозаміногліканів в сироватці крові настає через місяць після лікування. Тоді, як у обстежених контрольної групи з I-II ступенем генералізованого пародонтиту цей показник і на 60 день не дорівнює нормі ($p_2 < 0,05$).

Хоча концентрація глікозаміногліканів в сироватці крові хворих основної групи з II ступенем генералізованого пародонтиту знижується швидше в порівнянні з показниками хворих контрольної групи, однак навіть через місяць після початку лікування, цей показник становить 129% від норми (в контрольній групі – 193% від норми) ($p_2 < 0,05$). Аналіз вмісту глікозаміногліканів в сироватці крові при II ступені генералізованого пародонтиту в динаміці лікування із застосуванням препарату “Купір-Си 51”, вказує на високу його концентрацію і через 15 днів (264% від норми), і через 30 днів (194% від норми) від початку лікування. Мабуть такі результати можливо зв'язати з незворотними змінами, які відбулися в органічному матриксі альвеолярної кістки в результаті метаболічних порушень при генералізованому пародонтиті.

Характеристика вмісту глікозаміногліканів у ротовій рідині та динаміка змін цього показника у хворих на генералізований пародонтит в різні терміни після початку лікування дана в табл. 4.11.

Таблиця 4.11

Вміст глікозаміногліканів у ротовій рідині хворих на генералізований пародонтит після лікування ($M \pm m$)

Дослідні групи	До лікування	Після лікування			p1
		15 діб	30 діб	60 діб	
Норма 30,2±1,0 мкмоль/л					
Контрольна					
початков.- I ст.	40,77±5,2	39,24±5,5 p2>0,05	33,20±4,0 p2>0,05	33,50±3,5 p2>0,05	<0,05
I-II ступень	55,40±6,0	49,34±6,0 p2<0,05	43,89±5,5 p2<0,05	35,72±3,8 p2<0,05	<0,05

Продовж. табл. 4.11

II ступень.	59,20±7,0	51,34±6,5 $p_2 < 0,05$	46,81±6,0 $p_2 < 0,05$	40,77±4,0 $p_2 < 0,05$	<0,05
Основна					
початков.-I ст.	40,77±5,2	37,73±5,0	31,69±4,0	30,70±3,0	<0,05
I-II ступень.	55,40±6,0	45,40±5,5	36,32±4,5	31,18±3,5	<0,05
II ступень.	59,20±7,0	47,11±6,0	39,26±4,8	33,22±3,8	<0,05

Примітки:

* - відмінності між даним показником та показниками до лікування – недостовірні ($p > 0,05$);

p_1 – показник достовірності відмінності даних у основній та контрольній групах до та після лікування;

p_2 – показник достовірності відмінності між даними основної та контрольної груп після лікування.

Аналіз даних табл. 4.11 свідчить, що у хворих на генералізований пародонтит початкового-I ступеня вміст глікозаміногліканів в ротовій рідині дорівнює 40,77±5,2 мкмоль/л, що становить 135% від норми. Через 15 діб від початку лікування у пацієнтів контрольної групи (традиційна методика) він знижується до 39,24±5,5 мкмоль/л (130% від норми) ($p_1 < 0,05$). Через 30 днів від початку лікування вміст глікозаміногліканів у ротовій рідині падає до рівня 33,20±4,0 мкмоль/л, що становить 110% від норми ($p_1 < 0,05$).

Вміст глікозаміногліканів у ротовій рідині хворих основної групи через два тижні від початку прийому препарату “Купір-Си 51” знижується до 37,73±5,0 мкмоль/л і становить 125% від норми ($p_1 < 0,05$) ($p_2 > 0,05$), а до кінця місяця вже дорівнює 31,69±4,0 мкмоль/л, що відповідає 105% від норми ($p_1 < 0,05$) ($p_2 > 0,05$).

Через два місяці після лікування вміст глікозаміногліканів в ротовій рідині хворих основної групи знижується до рівня норми, залишається стабільним і дорівнює 30,70±3,0 мкмоль/л. Тоді як, у хворих контрольної групи, цей показник у зазначений термін становить 111% від норми ($p_1 < 0,05$) ($p_2 > 0,05$).

Таким чином, після проведеного лікування відмічається значне зменшення вмісту глікозаміногліканів в ротовій рідині у хворих на генералізований пародонтит початкового-I ступеня обох дослідних груп. Значення цього показника в різні терміни від початку лікування не мають значної відмінності між собою в контрольній та основній групах. Це, мабуть, обумовлено незначними порушеннями в органічній основі альвеолярної кістки при початковому-I ступені генералізованого пародонтиту.

У хворих з I-II ступенем генералізованого пародонтиту вміст у ротовій рідині глікозаміногліканів становить $55,4 \pm 6,0$ мкмоль/л (183% від норми). В контрольній групі після проведеного традиційного лікування цей показник поступово знижується і дорівнює $49,34 \pm 6,0$ мкмоль/л на 15 день від початку лікування ($p_1 < 0,05$), $43,89 \pm 5,5$ мкмоль/л – на 30 день від початку лікування ($p_1 < 0,05$) (відповідно 163% та 145% від норми). У подальшому відбувається зниження цього показника і через 60 діб від початку лікування його значення дорівнює $35,72 \pm 3,8$ мкмоль/л, що становить 118% від норми ($p_1 < 0,05$). Тобто, у хворих контрольної групи наближення даного показника до рівня норми не відбувається і через 2 місяці після початку лікування.

У хворих основної групи відмічається зниження вмісту глікозаміногліканів у ротовій рідині до 120% від норми (в порівнянні з хворими контрольної групи) відбувається вже на 30 добу від початку прийому препарату “Купір-Си 51” ($p_1 < 0,05$) ($p_2 < 0,05$). Це значить, що вміст глікозаміногліканів в ротовій рідині хворих даної групи через місяць після початку лікування знижується на 63%, тоді як в контрольній – тільки на 38%. Через два місяці після лікування даний показник у хворих основної групи дорівнює $31,18 \pm 3,5$ мкмоль/л, що становить 103% від норми.

Отже, нормалізація вмісту глікозаміногліканів у ротовій рідині хворих на генералізований пародонтит початкового-I ступеня основної групи настає на 30 добу, а для I-II ступеня – на 60 добу від початку лікування. У контрольній групі – і через два місяці після лікування цей показник не

доходить до нормальних величин, і становить 111% від норми для хворих початкового-I ступеня та 118% від норми – для хворих I-II ступеня.

Вміст глікозаміногліканів у ротовій рідині хворих на генералізований пародонтит II ступеня в обох дослідних групах не наближується до повної норми. Але у хворих основної групи цей показник становить 110% від норми ($p_1 < 0,05$), а контрольної – 135% від норми ($p_1 < 0,05$) ($p_2 < 0,05$).

Таким чином, вміст глікозаміногліканів у ротовій рідині хворих на генералізований пародонтит II ступеня основної групи знижується швидше порівняно з показниками контрольної групи, але і через 60 діб дорівнює 110% від норми. Аналіз динаміки цього показника, навіть після застосування остеотропного препарату “Купір-Си 51”, свідчить про високу концентрацію глікозаміногліканів у ротовій рідині через 15 днів (156% від норми), і через 30 днів (130% від норми) після початку лікування. Мабуть такі результати можливо зв'язати з незворотними змінами, які відбулися в органічному матриксі кісткової тканини пародонта внаслідок метаболічних порушень при генералізованому пародонтиті.

Динаміка вмісту глікозаміногліканів у сироватці крові та ротовій рідині вказує на взаємозалежність цих показників між собою, що дозволяє рекомендувати визначення їх цифрових значень тільки в ротовій рідині.

Одним з показників, який характеризує катаболічну фазу в обміні колагену є вміст вільного гідроксипроліну в сироватці крові. Динаміка змін цього показника у хворих на генералізований пародонтит після лікування наведена в табл. 4.12.

Дані табл. 4.12 свідчать про те, що вміст вільного гідроксипроліну в сироватці крові хворих на генералізований пародонтит початкового-I ступеня збільшується з $5,8 \pm 0,21$ мкмоль/л до $6,9 \pm 0,2$ мкмоль/л, що становить 119% від норми.

На 15 та 30 добу після застосування традиційної терапії (контрольна група) зафіксоване зниження цього показника до $6,6 \pm 0,8$ мкмоль/л і $6,1 \pm 0,5$ мкмоль/л відповідно ($p_1 > 0,05$).

Таблиця 4.12

**Вміст вільного гідроксипроліну у сироватці крові хворих на
генералізований пародонтит до і після лікування (M+m)**

Дослідні групи	До лікування	Після лікування			p ₁
		15 діб	30 діб	60 діб	
Норма 5,80±0,21 мкмоль/л					
Контрольна					
початков- Іст.	6,9±0,2	6,6±0,8* p ₂ >0,05	6,2±0,4* p ₂ <0,05	5,9±0,3 p ₂ <0,05	<0,05
I-II ступінь	8,7±0,8	8,5±0,9* p ₂ <0,05	7,0±0,8 p ₂ <0,05	6,0±0,7 p ₂ >0,05	<0,05
II ступінь	9,9±0,9	9,3±0,9* p ₂ <0,05	8,1±0,8 p ₂ <0,05	7,0±0,4 p ₂ <0,05	<0,05
Основна					
початков.- I ст.	6,9±0,2	6,3±0,7*	5,0±0,6	4,8±0,3	<0,05
I-II ступінь	8,7±0,8	6,9±0,8	5,2±0,7	5,4±0,6	<0,05
II ступінь	9,9±0,9	8,7±0,8	7,2±0,6	6,2±0,4	<0,05

Примітки:

*- відмінність даного показника по відношенню до показника до лікування-недостовірна (p>0,05);

p₁ – показник достовірності відмінності даних у основній та контрольній групах до та після лікування;

p₂ – показник достовірності відмінності між даними основної та контрольної груп після лікування.

На 60 добу у пацієнтів цієї групи вміст вільного гідроксипроліну становить 101%, тобто практично доходить до норми.

Якщо у обстежених контрольної групи 12%-процентне зниження вмісту вільного гідроксипроліну в сироватці крові зареєстровано тільки через місяць після лікування (105% від норми), то у хворих початкового-I ступеня основної групи вже на 15 добу відмічене зниження концентрації вільного гідроксипроліну на 8,7% (це становить 108,6% від норми). Через 30 та 60 днів в основній групі цей показник дорівнює відповідно 5,0±0,6 мкмоль/л (p₁<0,05) та 4,8±0,3 мкмоль/л (p₁<0,05) (86% та 83% від норми).

Для хворих на генералізований пародонтит I-II ступеня характерне зростання даного показника до $8,7 \pm 0,8$ мкмоль/л проти $5,8 \pm 0,21$ мкмоль/л (150% від норми).

Аналіз даних табл. 4.12 вказує на суттєві зміни вмісту вільного гідроксипроліну в сироватці крові хворих з I-II ступенем генералізованого пародонтиту, у яких застосовували в комплексній терапії препарат “Купір-Си51”. В період між 15 та 30 добою зафіксована повна нормалізація та стабілізація даного показника. Таким чином, на 30 день від початку лікування концентрація вільного гідроксипроліну у обстежених основної групи вже дорівнює $5,0 \pm 0,6$ мкмоль/л – 86,2% від норми ($p_1 < 0,05$).

В той же час, у хворих контрольної групи простежується тенденція до поступового зниження вмісту вільного гідроксипроліну в сироватці крові: $8,5 \pm 0,9$ мкмоль/л - на 15 день від початку лікування ($p_1 > 0,05$), $7,1 \pm 0,8$ мкмоль/л – на 30 день ($p_1 < 0,05$) та $6,0 \pm 0,7$ мкмоль/л – через 60 діб ($p_1 < 0,05$) проти $8,7 \pm 0,8$ мкмоль/л до початку лікування. Тобто, показник вмісту вільного гідроксипроліну в сироватці крові у хворих з I-II ступенем генералізованого пародонтиту цієї групи і через два місяці все одно залишається вищим за норму (103%) ($p_2 < 0,05$).

Аналогічний паралелізм динаміки даного показника простежується і в контрольній групі хворих з II ступенем генералізованого пародонтиту. Вміст вільного гідроксипроліну в сироватці крові даної категорії хворих знижується з $9,9 \pm 0,9$ мкмоль/л (до початку лікування) відповідно до $9,3 \pm 0,9$ мкмоль/л – на 15 день ($p_1 > 0,05$), $8,1 \pm 0,8$ мкмоль/л – на 30 день ($p_1 < 0,05$) та до $7,0 \pm 0,4$ мкмоль/л на 60 день від початку лікування ($p_1 < 0,05$). Показник $7,0 \pm 0,4$ мкмоль/л нижче показника $9,9 \pm 0,9$ мкмоль/л (до початку лікування) на 30% , але вище за норму на 17%.

У хворих II ступеня генералізованого пародонтиту основної групи нормалізація вмісту вільного гідроксипроліну в сироватці крові настає лише на 60 добу ($p_1 < 0,05$) на відміну від хворих з I-II ступенем ($p_2 < 0,05$).

Аналіз цих даних свідчить про те, що незважаючи на здійснене протизапальне лікування у хворих контрольної групи, вміст вільного гідроксипроліну (маркера катаболічної фази білка колагену) залишається підвищеним. Такий результат можливо обумовлений переважанням деструктивних процесів в органічному матриксі альвеолярної кістки і відсутністю специфічної терапії, спрямованої на пригнічення її резорбції.

Зовсім іншою динамікою відзначалися показники вмісту вільного гідроксипроліну у хворих основної групи (особливо для хворих з початковим-I-II ступенем генералізованого пародонтиту), яким поряд з традиційною терапією застосовували для лікування генералізованого пародонтиту препарат міді “Купір-Си 51”.

У пацієнтів з I-II ступенем генералізованого пародонтиту нормалізація вмісту даного показника в сироватці крові настає через місяць після початку прийому препарату міді: $4,8 \pm 0,6$ мкмоль/л для початкового-I ступеня, $5,2 \pm 0,7$ відповідно для I-II ступеня (86,2% та 89,6% від норми). Не так швидко знижується концентрація вільного гідроксипроліну у хворих на генералізований пародонтит II ступеня. На 30 день вона становить $7,2 \pm 0,6$ мкмоль/л (124% від норми), але вже через два місяці після лікування дорівнює нормі.

Таким чином, використання препарату “Купір-Си 51” позитивно впливає на метаболічні процеси в органічній основі тканин пародонта, що підтверджується результатами нашого дослідження. Зниження вмісту вільного гідроксипроліну - маркера деструкції колагену - в сироватці крові у хворих на генералізований пародонтит в найближчий термін після початку прийому препарату (до 30 днів), свідчить про гальмування та припинення деструктивних процесів в білковій матриці кісткової тканини пародонта.

Наступним показником, який характеризує порушення метаболізму в альвеолярній кістці при генералізованому пародонтиті, є вміст білковозв'язаного гідроксипроліну в сироватці крові. Динаміка змін цього показника зафіксована в табл. 4.13.

Таблиця 4.13

Вміст білковозв'язаного гідроксипроліну у сироватці крові хворих на генералізований пародонтит до і після лікування ($M \pm m$)

Дослідні групи	До лікування	Після лікування			p ₁
		15 діб	30 діб	60 діб	
Норма 11,9± 0,3 мкмоль/л					
Контрольна					
початков.-І ст.	9,52 ±0,6	9,80± 0,55* p ₂ <0,05	10,0± 0,7 p ₂ <0,05	11,8± 0,9 p ₂ <0,05	<0,05
I-II ступень	7,5± 1,0	7,3± 0,9* p ₂ <0,05	8,6± 0,8 p ₂ <0,05	10,7 ±1,0 p ₂ <0,05	<0,05
II ступень	7,8± 0,8	8,1 ±1,3* p ₂ <0,05	9,5 ±0,9 p ₂ <0,05	9,6 ±1,4 p ₂ <0,05	<0,05
Основна					
початков.-І ст.	9,52± 0,6	12,3± 0,9	15,9± 0,7	14,9± 0,8	<0,05
I-II ступень	7,5 ±1,0	9,2 ±1,2	13,8± 1,4	14,4± 1,5	<0,05
II ступень	7,8 ±0,8	9,8 ±1,1	11,6 ±1,2	11,1 ±1,3	<0,05

Примітки:

* - відмінності між даними показниками та показниками до лікування – недостовірні ($p > 0,05$);

p_1 – показник достовірності відмінності даних у основній та контрольній групах до та після лікування;

p_2 – показник достовірності відмінності між даними основної та контрольної груп після лікування.

Аналіз даних табл. 4.13 свідчить, що у хворих на генералізований пародонтит початкового-I ступеня вміст білковозв'язаного гідроксипроліну в сироватці крові дорівнює $9,52 \pm 0,6$ мкмоль/л, що становить 80% від норми. Через два тижні від початку лікування у хворих на генералізованій пародонтит контрольної групи (традиційна методика) він дещо підвищується і становить $9,80 \pm 0,5$ мкмоль/л (82,3% від норми) ($p_1 > 0,05$). Тобто, відмічається підвищення вмісту даної фракції гідроксипроліну лише на 2,3%. Через 30 днів від початку лікування вміст білковозв'язаного гідроксипроліну зростає до $10,0 \pm 0,7$ мкмоль/л, що становить 84% від норми ($p_1 < 0,05$).

Наближення даного показника до норми у хворих початкового-I ступеня контрольної групи зафіксовано на 60 день ($p_1 < 0,05$).

Вміст білковозв'язаного гідроксипроліну у сироватці крові хворих на генералізований пародонтит основної групи вже на 15 день від початку прийому препарату “Купір-Си 51” дорівнює $12,3 \pm 0,9$ мкмоль/л (норма $11,9 \pm 0,3$ мкмоль/л) ($p_1 < 0,05$). Через місяць від початку лікування зафіксоване подальше зростання та максимальне значення цього показника: $15,9 \pm 0,8$ мкмоль/л, що становить 134% від норми. ($p_1 < 0,05$) ($p_2 < 0,05$).

У хворих на генералізований пародонтит I-II ступеня контрольної групи вміст білковозв'язаного гідроксипроліну в сироватці крові з $7,5 \pm 1,0$ мкмоль/л до лікування підвищується через 15 днів від початку лікування до $8,1 \pm 1,3$ мкмоль/л ($p_1 > 0,05$), через 30 днів – до $8,6 \pm 0,8$ мкмоль/л ($p_1 < 0,05$) та через 60 днів – до $10,7 \pm 1,0$ мкмоль/л, що становить тільки 90% від норми ($p_1 < 0,05$).

Інша динаміка вмісту білковозв'язаного гідроксипроліну в сироватці крові просліджується у хворих з I-II ступенем генералізованого пародонтиту основної групи. Через два тижні від початку лікування він дорівнює $9,2 \pm 1,2$ мкмоль/л, що становить 77,3% від норми ($p_1 < 0,05$). Через місяць – $13,8 \pm 1,4$ мкмоль/л ($p_1 < 0,05$). Це 116% від норми. Через два місяці від початку лікування показник вмісту білковозв'язаного гідроксипроліну становить $14,4 \pm 1,5$ мкмоль/л (121% від норми) ($p_1 < 0,05$) ($p_2 < 0,05$).

Для хворих II ступеня генералізованого пародонтиту контрольної групи (традиційна протизапальна терапія) відповідності вище зазначеного показника нормі не відбувається і через два місяці після лікування: $9,6 \pm 1,4$ мкмоль/л, що становить 80,6% від норми ($p_1 < 0,05$).

У аналогічних хворих основної групи даний показник через місяць наближується до значення $11,6 \pm 1,2$ мкмоль/л ($p_1 < 0,05$), що становить 97,4% від норми ($p_2 > 0,05$).

Результати вивчення вмісту білковозв'язаного гідроксипроліну в сироватці хворих на генералізований пародонтит вказують на суттєві відмінності цього показника в двох дослідних групах. Під впливом препарату

“Купір-Си 51” підвищення концентрації даної фракції гідроксипроліну та відповідність її нормі зафіксоване на 30 день від початку лікування, а для початкового-I ступеня генералізованого пародонтиту навіть на 15 добу.

Таким чином, застосування препарату міді “Купір-Си 51” спричиняє переважання синтетичної фази в обміні колагену над його катаболізмом, що сприяє переходу порушеного метаболізму на анаболічний шлях. Це, в свою чергу, веде до стимулювання процесів репаративної регенерації та до призупинення деструктивних процесів і резорбтивних явищ в кістковій тканині пародонта.

У хворих контрольної групи вивчення даного параметру кісткового обміну виявило відсутність позитивного впливу традиційної терапії на метаболічні процеси в органічному матриксі альвеолярної кістки. Про це свідчить невідповідність даного показника нормі навіть через два місяці після початку лікування.

Важливим показником, який характеризує порушення метаболізму альвеолярної кістки є екскреція загального оксипроліну з сечею. Динаміка змін цього показника у хворих на генералізований парадонтит після лікування наведена в табл. 4.14.

Таблиця 4.14

Екскреція загального оксипроліну з сечею у хворих на генералізований пародонтит до і після лікування ($M \pm m$)

Дослідні групи	До лікування	Після лікування			p ₁
		15 діб	30 діб	60 діб	
Норма 64,39,4 мкмоль/доб					
Контрольна					
початков.-І ст.	73,9±10,1	68,38±9,5 p ₂ >0,05	64,51±8,0 p ₂ <0,05	64,60±8,5 p ₂ >0,05	<0,05
I-II ступень	94,12±12,0	84,70±9,0 p ₂ <0,05	71,99±7,0 p ₂ <0,05	64,40±7,0 p ₂ >0,05	<0,05
II ступень	97,61±13,3	87,84±10,0 p ₂ <0,05	74,60±10,0 p ₂ <0,05	66,71±9,0 p ₂ >0,05	<0,05

Продовж. табл. 4. 14

Основна					
початков.-І ст.	73,9±10,1	65,25±9,0	58,29±5,0	63,35±8,0	<0,05
I-II ступень	94,12±12,0	78,11±8,0	62,48±7,0	64,3±9,4	<0,05
II ступень	97,61±13,3	82,96±10,0	66,36±9,0	65,57±8,0	<0,05

Примітки:

p_1 – показник достовірності відмінності даних у основній та контрольній групах до та після лікування;

p_2 – показник достовірності відмінності між даними основної та контрольної груп після лікування.

Аналіз даних табл. 4.14 показує, що у хворих на генералізований пародонтит початкового-I ступеня екскреція загального оксипроліну з сечею дорівнює $73,90 \pm 10,1$ мкмоль/доб, що становить 115% від норми. Через 14 діб від початку лікування у хворих контрольної групи (традиційна методика) він знижується до $68,38 \pm 9,5$ мкмоль/доб (106,3% від норми) ($p_1 < 0,05$). Тобто відмічається зниження екскреції загального оксипроліну з сечею на 8,7%. Через 30 днів від початку лікування цей показник наближається до норми і становить $64,51 \pm 8,0$ мкмоль/доб ($p_1 < 0,05$).

Екскреція загального оксипроліну у хворих на генералізований пародонтит початкового-I ступеня основної групи знижується через 15 днів від початку прийому препарату “Купір-Си 51” з $73,90 \pm 10,1$ мкмоль/доб до $65,25 \pm 9,0$ мкмоль/доб (101,4% від норми) ($p_1 < 0,05$) ($p_2 > 0,05$). Через 30 днів від початку лікування цей показник падає до $58,29 \pm 5,0$ мкмоль/доб, що нижче за норму на 9,4% ($p_1 < 0,05$) ($p_2 < 0,05$).

Таким чином, після проведеного лікування відмічається значне зменшення екскреції загального оксипроліну з сечею в обох дослідних групах. Практично, дані цього показника у хворих на генералізований пародонтит початкового-I ступеня, не мають значної відмінності між собою після лікування в контрольній та основній групах. Це, мабуть, обумовлено незначними порушеннями в органічній основі альвеолярної кістки при цьому ступені генералізованого пародонтиту.

У хворих з I-II ступенем генералізованого пародонтиту екскреція загального оксипроліну з сечею становить $94,12 \pm 12,0$ мкмоль/доб (146,3% від норми). В контрольній групі після проведеного традиційного лікування цей показник поступово знижується до $84,70 \pm 9,0$ мкмоль/доб через два тижні після початку лікування ($p_1 < 0,05$), $71,99 \pm 7,0$ мкмоль/доб – на 30 день після лікування ($p_1 < 0,05$) (відповідно 131,7% та 111,9% від норми). В подальшому відбувається зниження цього показника і через два місяці його значення дорівнює $64,40 \pm 7,0$ мкмоль/доб. Тобто, у хворих контрольної групи наближення даного показника до рівня норми відбувається лише на 60 добу від початку лікування.

У пацієнтів основної групи на 15 день після лікування екскреція загального оксипроліну з сечею дорівнює $78,11 \pm 8,0$ мкмоль/доб (121,3% від норми) ($p_1 < 0,05$), на 30 день – $62,48 \pm 7,0$ мкмоль/доб ($p_1 < 0,05$). Тобто, за два тижні даний показник знижується на 25% і досягає величини, яка менша за норму на 2,9% ($p_2 < 0,05$).

У хворих з II ступенем генералізованого пародонтиту екскреція загального оксипроліну з сечею становить $97,61 \pm 13,3$ мкмоль/доб (151% від норми).

У обстежених контрольної групи через 60 діб від початку лікування даний показник дорівнює $66,71 \pm 9,0$ мкмоль/доб, що становить 103,7% від норми. Тобто, за цей термін не настає повної нормалізації показника, який характеризує метаболічні порушення, що зв'язані з розщепленням компонентів органічного матриксу альвеолярної кістки.

В основній групі екскреція загального оксипроліну з сечею досягає 103,2% від норми вже через місяць від початку лікування ($66,36 \pm 9,0$ мкмоль/доб; $p_1 < 0,05$) ($p_2 < 0,05$). Однак, на 60 добу від початку лікування цей показник становить $65,57 \pm 8,0$ мкмоль/доб (101,9% від норми). Такий результат можливо обумовлений глибиною ураження та переважанням деструктивних процесів в органічному матриксі кісткової тканини альвеолярного відростка.

Таким чином, використання препарату “Купір-Си 51” позитивно впливає на метаболічні процеси в органічній основі тканин пародонта, що підтверджується результатами даного дослідження. Зниження екскреції загального оксипроліну з сечею у хворих на генералізований пародонтит основної групи в найближчий термін після початку лікування (15-30 днів) свідчить про гальмування та припинення деструктивних процесів в органічній матриці альвеолярної кістки.

Наступним показником, який характеризує порушення метаболізму кісткової компоненти пародонта є загальна лужна фосфатаза. Динаміка змін даного показника в сироватці крові у хворих на генералізований пародонтит після лікування наведена в табл. 4.15.

Таблиця 4.15

Активність загальної лужної фосфатази у сироватці крові хворих на генералізований пародонтит після лікування ($M \pm m$)

Дослідні групи	До лікування	Після лікування			p ₁
		15 діб	30 діб	60 діб	
Норма 0,80-0,1 мкмоль/л год					
Контрольна					
Початков.-І ст.	0,82± 0,12	1,20± 0,15 p ₂ <0,05	0,98 ±0,13 p ₂ <0,05	0,90 ±0,11* p ₂ <0,05	<0,05
І-ІІ ступень.	0,86 ±0,13	1,15± 0,12 p ₂ >0,05	1,10± 0,14 p ₂ >0,05	0,90± 0,15 p ₂ <0,05	<0,05
ІІ ступень.	0,95 ±0,15	0,96± 0,18* p ₂ <0,05	0,90± 0, 10* p ₂ <0,05	0,88± 0,10* p ₂ <0,05	<0,05
Основна					
Початков.-І ст.	0,82±0,12	1,52±0,30	1,32±0,25	1,40±0,20	<0,05
І-ІІ ступень.	0,86±0,13	1,30±0,10	1,20±0,15	1,15±0,25	<0,05
ІІ ступень.	0,95±0,15	1,20±0,20	1,15±0,15	1,10±0,10	<0,05

Примітки:

- * - відмінності між даними показниками та показниками до лікування – недостовірні ($p > 0,05$);
- p_1 – показник достовірності відмінності даних у основній та контрольній групах до та після лікування;

3. p_2 – показник достовірності відмінності між даними основної та контрольної груп після лікування.

Аналіз даних табл. 4.15 свідчить про те, що у хворих на генералізований пародонтит початкового-I ступеня активність загальної лужної фосфатази в сироватці крові дорівнює $0,82 \pm 0,12$ ммоль/л год.

Через 15 днів від початку лікування у хворих контрольної групи (традиційна методика) він дещо підвищується і становить $1,2 \pm 0,15$ ммоль/л год (150% від норми) ($p_1 < 0,05$). Через 30 днів активність загальної лужної фосфатази падає до $0,98 \pm 0,13$ ммоль/л год (122,5% від норми) ($p_1 < 0,05$), а через 60 днів знижується до $0,90 \pm 0,11$ ммоль/л год ($p_1 > 0,05$). Незважаючи на те, що через два місяці від початку лікування активність загальної лужної фосфатази в сироватці крові зменшується на 37,5%, все одно її вміст залишається вищий за норму на 12,5%.

У хворих на генералізований пародонтит початкового-I ступеня основної групи показник загальної лужної фосфатази залишається високим протягом всього терміну дослідження. Через 15 діб зафіксоване максимальне значення цього показника – $1,52 \pm 0,25$ ммоль/л год, що становить 190% від норми ($p_1 < 0,05$). Через 30 діб активність загальної лужної фосфатази дорівнює $1,40 \pm 0,20$ ммоль/л год, що становить 175% від норми ($p_1 < 0,05$). Через 60 діб від початку лікування – $1,32 \pm 0,30$ ммоль/л год (165% від норми) ($p_1 < 0,05$) ($p_2 < 0,05$).

У хворих на генералізований пародонтит I-II ступеня активність загальної лужної фосфатази в сироватці крові дорівнює $0,86 \pm 0,13$ ммоль/л год проти $0,80 \pm 0,1$ ммоль/л год у осіб з клінічно здоровим пародонтом.

Максимальне підвищення показника, що вивчається, зафіксоване у обстежених обох груп через два тижні. Однак, для основної групи це підвищення становить 162,5% від норми ($p_1 < 0,05$), а для контрольної групи – 137,5% ($p_1 < 0,05$). Якщо для хворих, яких лікували препаратом “Купір-Си 51” цей процент через два місяці знижується до 143,7% ($p_1 < 0,05$), то після

традиційного лікування (контрольна група) – до 112,5% ($p_1 > 0,05$) від норми ($p_2 < 0,05$)

У хворих на генералізований пародонтит II ступеня активність лужної фосфатази в сироватці крові дорівнює $0,95 \pm 0,15$ ммоль/л год.

Через 15, 30 та 60 днів від початку лікування у обстежених контрольної групи цей показник дещо знижується, але залишається недостовірним по відношенню до даного показника до лікування ($0,96 \pm 0,18$ ммоль/л год; $0,90 \pm 0,10$ ммоль/л год; $0,88 \pm 0,10$ ммоль/л год проти $0,95 \pm 0,15$ ммоль/л год до лікування) ($p_1 > 0,05$).

У аналогічних хворих основної групи активність загальної лужної фосфатази в сироватці крові дорівнює $1,20 \pm 0,20$ ммоль/л год через 15 діб від початку лікування ($p_1 < 0,05$); $1,15 \pm 0,15$ ммоль/л год через 30 діб ($p_1 < 0,05$) та $1,10 \pm 0,10$ ммоль/л год через 60 діб від початку лікування ($p_1 < 0,05$) ($p_2 < 0,05$) проти $0,95 \pm 0,15$ ммоль/л год до лікування. Тобто, протягом двох місяців від початку лікування активність лужної фосфатази у хворих даної групи незначно зменшується, але все ж таки переважає норму на 37%.

Отже, у хворих на генералізований пародонтит основної групи, після застосування препарату міді “Купір-Си 51” зафіксовано значне збільшення активності загальної лужної фосфатази в сироватці крові, що вказує на підвищення активності остеобластів, де основним чином вона локалізується.

Таким чином, загострений перебіг генералізованого пародонтиту характеризується високою активністю колагенази, підвищенням вмісту вільної та зниженням вмісту білковозв'язаної фракцій гідроксипроліну, збільшенням в сироватці крові глікозаміногліканів. Поступово у хворих контрольної групи (традиційна методика) активність колагенази знижується на фоні зниження вмісту вільної фракції гідроксипроліну і глікозаміногліканів та підвищення вмісту білковозв'язаної фракції гідроксипроліну, а на 60 добу відбувається нормалізація показників метаболізму кісткової тканини альвеолярного відростка при генералізованому пародонтиті. Однак, аналіз біохімічних даних показує, що

відновлення та стабілізація метаболічних змін в органічному матриксі альвеолярної кістки проходить набагато раніше в групі хворих, що отримували препарат міді “Купір-Си 51”. Так, зниження активності колагенази та її повне наближення до норми відбувається до 30 дня від початку лікування. Після двох тижнів від початку прийому препарату “Купір-Си 51” зафіксовані дані, які свідчать про гальмування катаболічних процесів в обміні колагену та відмічається тенденція до їх стабілізації. Через місяць після лікування показники, що вивчаються – стабілізуються. В цей період анаболічні процеси набувають тенденцію до переважання над катаболічними. Нормалізація основних показників обміну колагену, глікозаміногліканів та мінерального обміну в кістковій тканині пародонта відбувається в середньому через місяць після початку прийому препарату “Купір-Си 51”, що майже в 2 рази швидше ніж у хворих контрольної групи.

Можна припустити, що препарат “Купір-Си 51”, який містить іонізовану мідь, впливає на метаболічні процеси в органічній основі альвеолярної кістки через систему ферментів, що активують процеси синтезу білкової матриці та зв'язаної з ним мінералізації кісткової тканини.

Таким чином, використання препарату “Купір-Си 51” обумовило нормалізацію і стабілізацію метаболічних процесів в органічному матриксі альвеолярної кістки та переважання синтетичної фази в обміні колагену. Це і викликало припинення прогресування резорбтивних явищ і дозволило досягти значної ефективності лікування.

Віддалені результати змін біохімічних показників, які характеризують порушення метаболізму в альвеолярній кістці при генералізованому пародонтиті, наведені в табл. 4.16 та 4.17.

Аналіз даних табл. 4.16 свідчить про те, що у хворих на генералізований пародонтит контрольної групи через 6 місяців після початку лікування активність в сироватці крові колагенази дорівнює $3,15 \pm 0,35$ мкмоль/л год (практично норма) проти $4,5 \pm 0,30$ мкмоль/л год до лікування. А вміст глікозаміногліканів – $0,037 \pm 0,004$ г/л, що перевищує норму на 19%.

Порівняно з показниками до лікування ці дані значно знижені ($p_1 < 0,05$). Тобто, під дією традиційної протизапальної терапії відбувається поліпшення вказаних показників. Але активність колагенази знаходиться на вищій межі норми, а концентрація глікозаміногліканів навіть підвищена.

Таблиця 4.16

Динаміка показників метаболізму в органічному матриксі альвеолярної кістки у хворих на генералізований пародонтит через 6 місяців після проведеного лікування ($M \pm m$)

Показники	Норма	До лікування	Після лікування		p_1
			контрольна група ($n=24$)	основна група ($n=46$)	
Колагеназа	$3,14 \pm 0,10$ мкмоль/л год	$4,5 \pm 0,30$	$3,15 \pm 0,35$ $p_2 > 0,05$	$3,10 \pm 0,25$	$< 0,05$
ГАГ в сироватці крові	$0,031 \pm 0,003$ г/л	$0,071 \pm 0,009$	$0,037 \pm 0,004$ $p_2 < 0,05$	$0,031 \pm 0,002$	$< 0,05$
ГАГ в ротовій рідині	$30,2 \pm 1,0$ мкмоль/л	$51,79 \pm 7,0$	$35,6 \pm 2,0$ $p_2 < 0,05$	$30,9 \pm 1,0$	$< 0,05$
Вільний гідроксипролін	$5,8 \pm 0,21$ мкмоль/л	$8,43 \pm 1,12$	$6,47 \pm 0,91$ $p_2 < 0,05$	$5,45 \pm 0,62$	$< 0,05$
Білковозв'язаний гідроксипролін	$11,9 \pm 0,3$ мкмоль/л	$8,2 \pm 0,6$	$10,8 \pm 1,0$ $p_2 < 0,05$	$12,3 \pm 1,5$	$< 0,05$
Загальна лужна фосфатаза	$0,80 \pm 0,1$ ммоль/л год	$0,87 \pm 0,11$	$0,88 \pm 0,12^*$ $p_2 < 0,05$	$1,14 \pm 0,20$	$< 0,05$
Кістковий ізофермент ЗЛФ		$0,58 \pm 0,04$ (67% від ЗЛФ)	$0,59 \pm 0,05$ (68% від ЗЛФ) $p_2 < 0,05$	$0,82 \pm 0,07$ (72% від ЗЛФ)	$< 0,05$
Екскреція оксипроліну з сечею	$64,3 \pm 9,4$ мкмоль/доб	$88,54 \pm 8,9$	$79,50 \pm 7,5$ $p_2 < 0,05$	$66,75 \pm 5,5$	$< 0,05$
Екскреція кальцію з сечею	$2,56 \pm 0,16$ ммоль/л	$3,15 \pm 0,17$	$2,91 \pm 0,15$ $p_2 < 0,05$	$2,66 \pm 0,15$	$< 0,05$

Примітки.

1. * - $p > 0,05$ – порівняно з показниками до лікування;
2. p_1 – показник достовірності відмінності даних у основній та контрольній групах до та після лікування;
3. p_2 – показник достовірності відмінності між даними основної та контрольної груп після лікування.

Зафіксоване через 6 місяців після традиційної терапії зниження вмісту білковозв'язаного гідроксипроліну до $10,8 \pm 0,1$ мкмоль/л (норма $11,9 \pm 0,3$

мкмоль/л), що становить 90,7% від норми та одночасне збільшення вільного гідроксипроліну до $6,47 \pm 0,91$ мкмоль/л, що становить 111,5% від норми, можливо зв'язати з переважанням катаболічної фази в обміні основного білка кісткової тканини- колагену- над синтетичною ($p_1 < 0,05$).

Так, екскреція оксипроліну з сечею у хворих контрольної групи зросла по відношенню до норми на 23,6% ($79,50 \pm 7,5$ мкмоль/доб проти $64,3 \pm 9,4$ мкмоль/доб у осіб з клінічно здоровим пародонтом) ($p_1 < 0,05$). Аналогічна динаміка зареєстрована і для екскреції кальцію з сечею. Цей показник виріс по відношенню до норми на 13% ($2,91 \pm 0,15$ ммоль/л проти $2,56 \pm 0,16$ ммоль/л у осіб з клінічно здоровим пародонтом) ($p_1 > 0,05$).

Підвищення вмісту вільного гідроксипроліну, екскреції оксипроліну і кальцію з сечею у хворих вказаної дослідної групи (традиційна терапія) в порівнянні з нормальними величинами, вказує на подальше прогресування дистрофічних процесів в органічному матриксі та резорбтивних явищ в кістковій тканині пародонта. Разом з тим, зниження рівня зазначених показників через 6 місяців від початку лікування в порівнянні з показниками до лікування (вміст вільного гідроксипроліну, екскреція оксипроліну та кальцію з сечею) ($p_1 > 0,05$) пов'язане з усуненням місцевих подразнюючих факторів та зниженням активності перебігу запалення в пародонті внаслідок проведеного лікування.

Активність загальної лужної фосфатази у хворих, які лікувалися за традиційною методикою, взагалі не змінилася. Цей показник до і після лікування (через 6 місяців) залишився на одному рівні, що пов'язано з відсутністю специфічної терапії, спрямованої на стимулювання репаративної регенерації, в схемі традиційної терапії.

Тобто, за результатами біохімічного дослідження маркерів кісткового метаболізму в контрольній групі встановлена відсутність будь-якого значного впливу на дистрофічні порушення в органічній матриці альвеолярної кістки при генералізованому пародонтиті.

Більш позитивною виявилася динаміка показників метаболізму в органічному матриксі альвеолярної кістки у хворих на генералізований пародонтит основної групи (традиційна терапія + “Купір-Си 51”) через 6 місяців після проведеного лікування.

Внаслідок проведеного лікування вміст вільного гідроксипроліну зменшився на 35,4% (з $8,43 \pm 1,12$ мкмоль/л до $5,45 \pm 0,62$ мкмоль/л) ($p_1 < 0,05$), екскреція оксипроліну з сечею зменшилася на 24,7% (з $88,54 \pm 8,9$ мкмоль/доб до $66,75 \pm 5,5$ мкмоль/доб) ($p_1 < 0,05$), а виділення кальцію з нирками – на 19% (з $3,15 \pm 0,17$ ммоль/л до $2,66 \pm 0,15$ ммоль/л) ($p_1 < 0,05$). Тобто, достовірно знизився рівень тих показників, які характеризують катаболічну фазу обміну колагену ($p_1 < 0,05$) ($p_2 < 0,05$).

Зареєстровано підвищення вмісту білковозв'язаного гідроксипроліну – маркера синтетичної фази обміну колагену – на 57% (з $7,8 \pm 0,6$ мкмоль/л до $12,3 \pm 1,5$ мкмоль/л) ($p_1 < 0,05$) ($p_2 < 0,05$).

Активність загальної лужної фосфатази у обстежених основної групи збільшився на 31% ($1,14 \pm 0,2$ ммоль/л·год проти $0,87 \pm 0,11$ ммоль/л·год), при чому за рахунок її кісткової фракції ($p_1 < 0,05$). Таким чином, активність кісткового ізоферменту загальної лужної фосфатази склала $0,82 \pm 0,05$ ммоль/л·год порівняно з $0,58 \pm 0,02$ ммоль/л·год до лікування ($p_1 < 0,05$). В цілому, збільшення рівня лужної фосфатази – маркера остеобластичної активності - підтверджує успішне стимулювання процесів репаративної регенерації у хворих основної групи ($p_2 < 0,05$).

Таким чином, використання препарату “Купір-Си 51” обумовило нормалізацію і стабілізацію метаболічних процесів в органічному матриксі альвеолярної кістки та переважання синтетичної фази в обміні колагену. Це і викликало припинення прогресування резорбтивних явищ і дозволило досягти значної ефективності лікування у віддалений термін (6 місяців).

Про доцільність використання в комплексній терапії генералізованого пародонтиту остеотропного препарату міді “Купір-Си 51” свідчать і

результати дослідження вищезначених показників в дослідних групах через 12-18 місяців (див. табл. 4.17).

Таблиця 4.17

Динаміка показників метаболізму в органічному матриксі альвеолярної кістки у хворих на генералізований пародонтит через 12-18 місяців після проведеного лікування ($M \pm m$)

Показники	Норма	До лікування	Після лікування		p ₁
			контрольна група (n=20)	основна група (n=30)	
Колагеназа	3,14± 0,1 мкмоль/л год	4,37± 0,3	3,35± 0,2 p ₂ <0,05	3,12± 0,15	<0,05
ГАГ в сироватці крові	0,031 0,006 г/л	0,071± 0,009	0,040± 0,005 p ₂ <0,05	0,033± 0,004	<0,05
ГАГ в ротовій рідині	30,2±1,0 мкмоль/л	51,79±7,0	37,75±4,0 p ₂ <0,05	32,3±2,0	<0,05
Вільний ГП	5,8± 0,21 мкмоль/л	8,43±1,12	6,9± 1,0 p ₂ <0,05	5,52 ±0,5	<0,05
Білково- зв'язаний ГП	11,9±1,3 мкмоль/л	7,8±0,6	9,4± 1,0 p ₂ <0,05	11,5± 1,5*	<0,05
Загальна лужна фосфатаза	0,8 ±0,1 ммоль/л год	0,87 ± 0,11	0,78± 0,7* p ₂ <0,05	1,10± 1,15	<0,05
Кістковий ізофермент ЗЛФ	-	0,58± 0,04 (67% від ЗЛФ)	0,39± 0,03 (49% від ЗЛФ) p ₂ <0,05	0,67± 0,05 (61% від ЗЛФ)	<0,05
Екскреція оксипроліну з сечею	64,0 ±8,5 мкмоль/доб	88,54± 8,9	82,45± 7,5* p ₂ <0,05	69,80 ±7,0	<0,05
Екскреція кальцію з сечею	2,56± 0,02 ммоль/л	3,15± 0,17	3,02± 0,35* p ₂ <0,05	2,73± 0,25	<0,05

Примітки:

- 1.* - p>0,05 – порівняно з показниками до лікування;
2. p₁ – показник достовірності відмінності даних у основній та контрольній групах до та після лікування;
3. p₂ – показник достовірності відмінності між даними основної та контрольної груп після лікування.

Аналіз даних табл. 4.17 показує, що у хворих контрольної групи через 1-1,5 роки від початку лікування активність колагенази в сироватці крові збільшився з 3,15±0,35 мкмоль/л год через 6 місяців від початку лікування до 3,35±0,2 мкмоль/л год, що становить 106,6% від норми (p₁>0,05).

Концентрація глікозаміногліканів зросла до $0,040 \pm 0,005$ г/л, що більш за норму на 29% ($p_1 < 0,05$). Більш суттєву різницю між даними показниками в 6-ти та 18-ти місячні терміни дослідження можна пояснити недостатньою ефективністю протизапальної терапії щодо дистрофічно-запального процесу в тканинах пародонта.

Було також зафіксовано зростання в сироватці крові вмісту фракції вільного гідроксипроліну до $6,9 \pm 1,0$ мкмоль/л ($p_1 < 0,05$). Це на 9,1% більше по відношенню до показника через 6 місяців від початку лікування ($6,47 \pm 0,91$ мкмоль/л) та 120,6% від норми.

Як видно з табл. 4.17, екскреція оксипроліну з сечею у обстежених контрольної групи дорівнює $82,45 \pm 7,5$ мкмоль/доб, що становить 128% від норми ($p_1 < 0,05$). Тоді як у термін через 6 місяців від початку лікування цей показник дорівнював 123,6% від норми ($79,50 \pm 7,5$ мкмоль/доб).

Показник екскреції кальцію з сечею зріс до $2,70 \pm 0,03$ ммоль/л, що становить 105,4% від норми ($p_1 > 0,05$). У хворих контрольної групи через 6 місяців від початку лікування цей показник дорівнював $2,68 \pm 0,03$ ммоль/л (104,6% від норми).

На фоні зростання показників, які являються маркерами катаболічної фази в обміні колагену, зафіксовано зниження фракції білковозв'язаного гідроксипроліну в сироватці крові хворих на генералізований пародонтит контрольної групи. Як видно з табл. 4.17, цей показник у зазначений термін (12-18 місяців після початку лікування) дорівнює $9,4 \pm 1,0$ мкмоль/л, що на 21% нижче за норму ($p_1 < 0,05$). Окрім цього, дані таблиці свідчать про зниження активності загальної лужної фосфатази: $0,78 \pm 0,7$ ммоль/л·год ($p_1 > 0,05$) проти $0,88 \pm 0,12$ ммоль/л·год через 6 місяців від початку лікування.

Таким чином, у контрольній групі на протязі року спостерігали подальше зниження значень тих показників, які є маркерами синтетичної фази в обміні колагену та зростання значень тих показників, які вказують на переважання катаболічної фази в обміні колагену. Відповідно це вказує на подальше прогресування дистрофічно-запальних процесів в органічному

матриксі альвеолярної кістки ($p < 0,05$). Навпаки, в основній групі зафіксована їх стабільність відносно значень, зареєстрованих через 6 місяців після початку лікування ($p_1 < 0,05$) ($p_2 < 0,05$).

Таким чином, використання традиційної схеми лікування генералізованого пародонтиту (контрольна група) зумовлює низький терапевтичний ефект у віддалені терміни спостережень. Відсутність позитивного впливу на метаболічні порушення в органічному матриксі альвеолярної кістки можна пов'язати з відсутністю специфічної терапії, спрямованої на пригнічення резорбтивних явищ та стимулювання репаративної регенерації кістки.

Застосована в основній групі комбінована терапія дозволила досягти більшого, ніж у контрольній групі успіху у віддалені (через 6, 12, 18 місяців) терміни спостережень. Визначені через 12-18 місяців після проведеного лікування біохімічні показники метаболізму основної речовини альвеолярної кістки підтвердили зареєстровану через 6 місяців спостереження позитивну динаміку цих же показників, яка свідчила про припинення резорбтивного процесу на фоні посилення кісткоформування.

Отже, використання остеотропного препарату міді “Купір-Си 51” в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту спричинило клінічну стабілізацію дистрофічно-запального процесу в тканинах пародонта, дозволило досягти переважання синтетичної фази над катаболічною в метаболізмі основного білка альвеолярної кістки – колагену. Це і викликало не тільки припинення прогресування резорбтивних явищ, а й можна стверджувати, і стимулювання процесів репаративної регенерації.

Таким чином, аналіз результатів клінічної апробації остеотропного препарату міді “Купір-Си 51” в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту дозволив зробити висновок про значну його ефективність, як у найближчий, так і у віддалені терміни спостережень. Це дозволяє рекомендувати зазначений препарат до широкого застосування у комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит.

За результатами клініко-рентгенологічного дослідження виявлено позитивний вплив комплексного терапії із застосуванням остеотропного препарату “Купір-Си 51” на тканини пародонту. Запропонований метод лікування сприяє не лише клініко-рентгенологічній ремісії патологічного процесу в тканинах пародонта, а й скорочує терміни лікування. Висока клінічна ефективність застосування препарату міді “Купір-Си 51” у комплексній терапії хворих на генералізований пародонтит підтверджена динамікою індексних і провідних клінічних показників. У хворих основної групи виявлено зниження індексів ПІ, КПІ, СРІТН, кровоточивості, глибини пародонтальних кишень.

Отриманий клінічний ефект комплексного лікування хворих на генералізований пародонтит з використанням остеотропного препарату “Купір-Си 51” підтверджується також позитивною динамікою біохімічних показників. Запропонований метод лікування дозволяє досягти переважання синтетичної фази над катаболічною в метаболізмі основного білка альвеолярної кістки – колагену, що спричиняє припинення прогресування резорбтивних явищ.

Важливо підкреслити, що отриманий безпосередньо лікувальний ефект зберігається протягом 1-1,5 року за умови проведення вторинної профілактики. Порівняно з контрольною групою частка хворих зі збереженням клініко-рентгенологічної стабілізації зростає на 28%. Тривалість ремісії поряд з клінічним ефектом підтверджується також динамікою біохімічних показників.

ЗАКЛЮЧЕННЯ

Актуальність проблеми оптимізації лікування генералізованого пародонтиту визначається його значною розповсюдженістю, тривалістю і багатоетапністю лікування, а також часом недостатньо ефективною медикаментозною терапією. Останнє можна пояснити багатогранністю механізмів розвитку (патогенезу) цього захворювання і, відповідно, недостатньою кількістю високоефективних патогенетичних способів і засобів його лікування. Особливе значення в цьому плані здобуває вплив на альвеолярну кістку, патологічні зміни в якій визначають процеси руйнування тканин пародонта при генералізованому пародонтиті. Тому раціональні лікувальні втручання, які пригнічують процеси резорбції чи навіть стимулюють репаративні процеси в альвеолярній кістці і забезпечують стабілізацію її структури. Подібні лікувальні втручання та необхідні для цього медикаментозні препарати і дотепер недостатньо розроблені. Тому вивчення й уточнення тонких патогенетичних механізмів генералізованого пародонтиту, розробка на цій основі більш ефективних, патогенетично спрямованих медикаментозних засобів, є актуальною науковою задачею сучасної пародонтології.

З огляду на вищевикладене, у дисертаційній роботі були проведені дослідження з уточнення патогенетично значущих порушень в альвеолярній кістці при генералізованому пародонтиті та розробці нових можливих варіантів їхньої корекції в комплексному лікуванні цього захворювання.

Проведені дослідження показали взаємозв'язок клінічних проявів генералізованого пародонтиту зі змінами метаболізму органічного матриксу та мінерального компонента альвеолярного паростка, який є основною складовою частиною пародонта.

З даних літератури [121, 165] відомо, що фібрилярний білок колаген - є головною складовою частиною органічного матриксу кісткової тканини. Структурні особливості цього білка створюють та визначають оптимальні умови для мінералізації кістки. З огляду на це, були вивчені маркери його метаболізму, зокрема оксипролін. Оксипролін не міститься в інших білках і тому може служити міткою, що дозволяє вивчити саме метаболізм колагену різних кісток і, зокрема, альвеолярної кістки.

У 110 хворих на генералізований пародонтит і в 30 осіб контрольної групи з клінічно здоровими тканинами пародонта було визначено вміст білковозв'язаного оксипроліну в сироватці крові, який характеризує швидкість утворення зрілого колагену; вміст вільного гідроксипроліну, який відбиває процеси катаболізму “молодого” колагену. Також був досліджений показник екскреції оксипроліну з сечею, який свідчить про активність катаболічної фази в обміні колагену.

В сироватці крові хворих на генералізований пародонтит в стадії загострення встановлено достовірне збільшення рівня вільної фракції гідроксипроліну: при початковому-I ступені - на 19%, при I-II ступені – на 50% та при II ступені генералізованого пародонтиту – на 70% від значень контролю (особи з клінічно інтактним пародонтом). Це вказує на посилення катаболізму колагену альвеолярної кістки, який наростає паралельно збільшенню дистрофічно-запального процесу в пародонті. Навпаки, рівень білковозв'язаного гідроксипроліну в сироватці крові хворих на генералізований пародонтит в стадії загострення патологічного процесу - зменшується. При початковому-I ступені генералізованого пародонтиту на 20%, при I-II – на 37% та при II ступені – на 34,5% від значень контролю. Це свідчить про зниження швидкості синтезу кісткового колагену, особливо при розвинутих ступенях захворювання.

У яснах відзначено зниження показників загального оксипроліну вже при початковому-I ступені генералізованого пародонтиту в стадії загострення

(на 20% нижче від значень контролю), що теж відповідає ступеню розвитку патологічного процесу в пародонті.

В ході досліджень виявлено підвищення екскреції оксипроліну із сечею, яке підсилюється в міру зростання ступеня генералізованого пародонтиту. При початковому-I ступені на 15%, при I-II – на 46,3% та при II ступені – на 51,8% вище від значень контрольної групи. Ці дані вказують про наростання процесів резорбції кісткової тканини альвеолярного відростка.

Таким чином, проведені дослідження свідчать про порушення метаболізму в органічній основі альвеолярної кістки, а саме – метаболізму колагену. Виявлені порушення відповідають ступеню розвитку патологічного процесу в пародонті та обумовлюють характерні клінічні прояви генералізованого пародонтиту, особливо симптоми ушкодження кісткової тканини альвеолярного відростка.

Отримані результати в цілому збігаються з даними літератури про важливе значення в генезі генералізованого пародонтиту гноблення процесів біосинтезу колагену та посилення його розпаду в кістковій тканині альвеолярного відростка [123, 132, 139]. Ці свідчення також обумовлюють і виникли необхідність уточнення конкретних механізмів цих порушень.

З цією метою було проведено біохімічне вивчення активності в сироватці крові обстежених обох груп колагенази – ферменту, що приймає особисту участь в катаболічній фазі обміну колагену. Результати досліджень показали достовірне збільшення активності цього ферменту в крові хворих на генералізований пародонтит в стадії загострення, що зростає паралельно ступеню ушкодження пародонта (при генералізованому пародонтиті початкового-I ступеня – на 32%, I-II ступеня – на 44%, II ступеня – на 56% від значень контролю). Відзначено пряму залежність між активністю процесів резорбції кісткової тканини альвеолярного відростка та показниками дистрофічного процесу (маркери резорбції та маркери кісткоутворення) при різних ступенях генералізованого пародонтиту. Отримані дані свідчать про активну резорбцію кістки альвеолярного

відростка при генералізованому пародонтиті та показують важливе діагностичне значення визначення активності колагенази в сироватці крові.

Аналізуючи отримані в ході біохімічних досліджень показники вмісту глікозаміногліканів у сироватці крові й в ротовій рідині, можна зробити наступні висновки. Посилення ступеня розвитку генералізованого пародонтиту характеризується достовірним підвищенням рівня глікозаміногліканів у сироватці крові: у хворих на генералізований пародонтит початкового-I ступеня в 1,7 рази, I-II ступеня – в 2 рази та II ступеня – в 3 рази відносно даних контрольної групи. Аналогічно змінюється вміст глікозаміногліканів і в ротовій рідині: при генералізованому пародонтиті початкового-I ступеня їх концентрація дорівнює 135 % від значень контрольної групи, при I-II ступені – 183% та при II ступені – 196%. Таким чином, відзначена аналогічна динаміка цих показників в сироватці крові та ротовій рідині, яка має тенденцію до зростання залежно від ступеня розвитку генералізованого пародонтиту.

Шляхом вивчення вмісту загальної лужної фосфатази та її кісткового ізоферменту в сироватці крові можна простежити активність синтетичних процесів в остеобластах. Проведене дослідження хворих на генералізований пародонтит не виявило достовірних відмінностей їхньої активності в залежності від ступеня розвитку генералізованого пародонтиту. Ці дані свідчать про те, що активність лужної фосфатази не є достовірним показником розвитку остеопорозу альвеолярної кістки при генералізованому пародонтиті. Згідно даних [132, 149], в основі остеопорозу кістки альвеолярних відростків лежать переважно процеси резорбції, тому важливим їх показником є рівень тартратрезистентної кислої фосфатази [203]. Її визначення в сироватці крові показало, що активність даного ферменту при генералізованому пародонтиті збільшувалася в середньому на 55,6% проти норми, що, імовірно, свідчить про активну резорбцію кістки альвеолярного відростка при цьому захворюванні.

В метаболізмі та морфо-функціональному стані кісткової тканини має важливе значення її мінеральний компонент [165]. Головну масу мінеральної частини кістки альвеолярного відростка складає кальцій та фосфор, по їх кількості і співвідношенню оцінюють характер мінералізації кістки та його можливі порушення [4]. Виходячи з цього, був вивчений вміст кальцію і фосфору в сироватці крові та ротовій рідині, а також показники їх екскреції із сечею у хворих на генералізований пародонтит.

Дослідження, проведені в сироватці крові, не виявили достовірних змін метаболізму кальцію і фосфору в порівнянні з контрольними величинами, а також їхнього співвідношення при різних ступенях генералізованого пародонтиту. Отримані дані не можна розглядати як відсутність змін метаболізму кальцію і фосфору в альвеолярній кістці, оскільки їхній рівень в крові є однією з найбільш стабільних величин у цілісному організмі. Ці результати погоджені з даними біохімічних досліджень про те, що різкі коливання рівня кальцію в сироватці крові в ту чи іншу сторону можуть привести до системних ферментативних порушень, збоєм функціонального стану нервової і м'язової систем організму, не говорячи вже про ступінь мінералізації кісткової тканини [2, 3, 144]. Тому, рівень цього елемента в сироватці крові підтримується організмом найбільш стабільно.

В результаті проведених досліджень встановлено підвищення рівня кальцію в сироватці крові хворих на генералізований пародонтит у середньому на 4%, а рівня фосфору – на 8% від значень контрольної групи. Ці зміни не є достовірними та можуть свідчити про відсутність при генералізованому пародонтиті істотних порушень кальцій-фосфорного обміну в крові, тобто на рівні цілісного організму. Про це свідчать і дані співвідношення кальцій-фосфор в сироватці крові, зниження яких при генералізованому пародонтиті в середньому на 4% не є достовірними.

У хворих на генералізований пародонтит у ротовій рідині встановлено незначне (у середньому на 9%) підвищення концентрації кальцію. Отримані дані також свідчать про відносну стабільність вмісту кальцію в ротовій

рідині при різних ступенях генералізованого пародонтиту. Відсутність достовірних порушень концентрації кальцію в ротовій рідині відбиває, насамперед, переважне його походження з крові, у якій також не встановлено значимих його порушень. Останнє може бути до деякої міри пояснено можливим посиленням екскреції цього макроелемента нирками. Не можна виключити можливість адсорбції кальцію слини на поверхні емалі зубів, а також м'яким зубним нальотом, що приводить до утворення над'ясеневих зубних каменів.

Дослідження ротової рідини у хворих на генералізований пародонтит виявили достовірне зниження в ній концентрації фосфору (у середньому на 30%), а також достовірне збільшення коефіцієнта кальцій/фосфор у середньому на 62%. Співвідношення кальцій/фосфор має істотне значення в процесах відкладення кальцію. Збільшення його, що розвивається внаслідок порушень мінерального обміну при генералізованому пародонтиті, цілком ймовірно, може сприяти посиленому утворенню зубних каменів. А це є однією з причин розвитку дистрофічно-запального процесу в тканинах пародонта [48, 136].

Аналіз отриманих біохімічних даних екскреції кальцію в добовій сечі у хворих на генералізований пародонтит дозволив виявити достовірні відмінності між показниками контрольної групи (клінічно інтактний пародонт) та хворими з I-II й II ступенем захворювання (відповідно підвищення на 34% і 45%). Незначне підвищення (у середньому на 16%) було виявлено у цих хворих при вивченні екскреції фосфору із сечею. При цьому не зареєстровано достовірних змін співвідношення кальцій/фосфор у сечі.

Таким чином, вивчення екскреції кальцію із сечею у хворих на генералізований пародонтит (не обтяжених загальною патологією кісткового кістяка) свідчить про деструктивні процеси в альвеолярній кістці [149].

Отримані нами результати порушень обміну мінеральної складової кісткової тканини альвеолярного відростка відрізняються від даних інших авторів. Так, слід зазначити, що результати наших досліджень не завжди

погодяться з даними О.О. Фастовець [170]. Зокрема, це стосується показників екскреції кальцію в ротову рідину, що, за даними автора, вірогідно збільшуються тільки у хворих на генералізований пародонтит II ступеня розвитку. Така відмінність, на думку автора, є наслідком відображення непідтвердженого статистично, але все-таки підвищеного рівня кальцію в крові, обумовленого резорбтивними процесами в альвеолярній кістці.

Разом з тим, теоретичне осмислення результатів цього розділу дозволяє погодитися з думкою автора [64], який вказує, що у хворих на генералізований пародонтит I ступеня екскреція кальцію в ротову рідину практично ідентична значенням контрольної групи. Подібні дані В.Є. Зайчик, Ш.Т. Багіров пояснює незначним збільшенням концентрації кальцію в крові.

Можна припустити, що у хворих на генералізований пародонтит I-II й II ступеня підвищення концентрації кальцію в крові обумовлює підвищення його екскреції слинними залозами. Однак, воно не досягає критичного рівня, результатом чого може бути включення механізмів утилізації надлишку кальцію нирками.

Відносну стабільність концентрації кальцію в ротовій рідині при всіх ступенях розвитку генералізованого пародонтиту та незначна її відмінність ($p > 0,05$) від даних контрольної групи можна пояснити, мабуть, утилізацією кальцію шляхом адсорбування на поверхні зубів.

Останнє обумовлює підвищення мінералізації зубного нальоту з подальшим утворенням над'ясеневого зубного каменю. Збільшення концентрації кальцію в сироватці крові у хворих на генералізований пародонтит можливо викликає утворення й під'ясеневого зубного каменю. Останній має, в основному, походження із сироватки крові, а між вмістом кальцію у крові та ротовій рідині встановлена пряма кореляція [48, 64].

Встановлене у хворих на генералізований пародонтит достовірне ($p < 0,05$) зменшення концентрації фосфору та його екскреції в ротову рідину теж сприяє утворенню мінералізованих зубних відкладень. За даними [196, 238], основний механізм підтримки стану перенасиченості ротової рідини

іонами кальцію і фосфору (яка є основою її мінералізуючої функції) лежить у їхній міцелярній будові. Порушення процесу міцелоутворення зв'язане з тим, що іони кальцію та фосфору не здатні одночасно знаходитися в адсорбційному шарі міцел, тому що утворюють з'єднання $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, що погано розчиняється. Мікроорганізми зубного нальоту захоплюють частки $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ та переносять їх на шорстку поверхню зубної емалі, створюючи тим самим сприятливі умови для утворення зубного каменю. Це підтверджується клінічними даними про наявність над- і під'ясеневих зубних каменів у хворих на генералізований пародонтит та встановленою динамікою індексу ОНІ-S [45, 66].

Таким чином, порушення кальцій-фосфорного обміну в крові та ротовій рідині, якоюсь мірою, формують, так зване, “замкнуте коло” патологічного процесу. Прогресування генералізованого пародонтиту супроводжується посиленням проявів остеопорозу в альвеолярній кістці, що обумовлює підвищення концентрації кальцію в сироватці крові та ротовій рідині. Паралельно в них знижується рівень фосфору, що викликає активацію утворення зубного каменю. Останній сприяє прогресуванню дистрофічно-запального процесу в пародонті і, отже, стимулює подальшу резорбцію альвеолярної кістки [48, 201, 229].

Коефіцієнт кальцій-фосфор також вказує на стан перенасиченості ротової рідини гідроксиапатитом. Встановлене нами достовірне збільшення його значень у хворих на генералізований пародонтит вказує, зокрема, на підвищення в них мінералізації емалі зубів та зубних відкладень. Це є також ще одним шляхом утилізації надлишкового кальцію в порожнині рота.

Наявні в літературі [136] дані про зміни в ротовій рідині при генералізованому пародонтії концентрації кальцію в умовах стимульованого слиновиділення підтверджують виявлені нами особливості мінерального обміну в крові і слині.

Таким чином, результати проведених нами досліджень виявили залежність розвинутого патологічного процесу в навкол зубних тканинах від

ступеня порушення метаболізму в органічному матриксі альвеолярної кістки. Аналіз даних, показав, що в основі деструктивних змін в альвеолярній кістці при генералізованому пародонтиті лежить переважання катаболічної фази над синтетичною в обміні основного білка – колагену. Тобто, відмічена підвищена резорбція кісткової тканини на тлі пригніченого процесу репаративної регенерації. Ступінь деструктивних змін альвеолярної кістки визначає тяжкість перебігу та кінцевий результат генералізованого пародонтиту, що погодиться з даними літератури [103, 132, 170].

Получені нами результати дослідження дозволяють рекомендувати ряд біохімічних показників для діагностики наявності та ступеня деструктивних змін в альвеолярній кістці у хворих на генералізований пародонтит. До них відносяться:

- вміст колагенази в сироватці крові;
- вміст вільної фракції гідроксипроліну в сироватці крові;
- вміст білковозв'язаної фракції гідроксипроліну в сироватці крові;
- вміст загального оксипроліну в тканинах ясен;
- екскреція загального оксипроліну із сечею;
- вміст глікозаміногліканів в сироватці крові й у ротовій рідині;
- екскреція кальцію із сечею;

Важливим висновком, отриманим в результаті комплексних клінічних та біохімічних досліджень, є доцільність включення в лікувальні схеми генералізованого пародонтиту остеотропних препаратів, дія яких спрямована на підвищення процесів репаративної регенерації кісткової тканини.

Для контролю ефективності проведеного лікування хворих на генералізований пародонтит, разом з клінічними критеріями доцільне використання біохімічних показників. До них належать, крім перерахованих для діагностики, показники вмісту загальної лужної фосфатази та її кісткового ізоферменту в сироватці крові.

З огляду на отримані дані біохімічних досліджень і виявлені особливості порушень мінерального обміну в альвеолярній кістці для застосування в

комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту був обраний препарат остеотропної дії “Купір-Си 51”. Цей препарат містить 14% міді в іонах та 86% органічних речовин, серед яких превалюють вітаміни групи В.

Вибір препарату обумовлений наявними в літературі передумовами про те, що метаболізм кісткової тканини в нормі та при патології зв'язаний із впливом макро- і мікроелементів, що прямо чи опосередковано впливають на гомеостаз кістки і сприяють переключенню обміну речовин в ній на анаболічний шлях [1, 24, 77]. У групу життєво важливих елементів входить і мідь, яка входить до складу препарату “Купір-Си 51”. Терапевтичний ефект макро- і мікроелементів та міді, зокрема, включає їхній регулюючий вплив на обмін ферментів, гормонів, вітамінів – як каталізatori, а також має значення їхня участь у процесах мінералізації органічної основи кісткової тканини. За даними експериментальних і клінічних досліджень [1, 15] іони міді впливають на процеси оссифікації та на остеогенні клітини. Встановлено, що остеобласти дуже чутливі до дефіциту міді, оскільки при цьому інгібується енергетичний обмін клітини, обумовлюючи таким чином порушення синтезу колагену.

Важлива роль в стимуляції процесів репаративної регенерації кісткової тканини належить також вітамінам групи В [165, 191], особливо вітаміну В₁₂ – ціанкобаламіну, що є ваговою складовою частиною препарату “Купір-Си 51”. Вітамін В₁₂ бере активну участь в біосинтезі метіоніну, який є важливим маркером інтенсивності утворення білкової матриці кісткової тканини. Тобто, даний препарат володіє стимулюючим кісткоформування ефектом. Поряд з цим “Купір-Си 51” має антигіпоксичні та детоксикаційні властивості [126].

Препарат міді використовували в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту у хворих основної групи. Запропонований метод лікування підтверджується патентом України № 2003021292 від 29 липня 2003 року.

Проведені клініко-рентгенологічні та біохімічні дослідження застосування препарату міді “Купір-Си 51” у комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту показали значну його ефективність як у найближчий, так і у віддалені терміни спостереження. Безпосередньо після проведеного лікування стабілізація дистрофічно-запального процесу в пародонті відзначена в 95,0% хворих, в контрольній групі – у 60% хворих. Істотні відмінності отриманих результатів встановлено при порівнянні даних основної і контрольної груп у віддалені терміни спостереження. Через 6 місяців після лікування кількість хворих, у яких виявлено прогресування генералізованого пародонтиту, в контрольній групі становила 18,2%, а клініко-рентгенологічна стабілізація зберігається в 81,8% хворих. Досягнута клініко-рентгенологічна стабілізація в основній групі зберігається у 92,8% хворих.

Ефективність комплексної терапії генералізованого пародонтиту з використанням препарату міді “Купір-Си 51” підтверджена також аналізом індексних показників стану тканин пародонта.

За встановлений період (через 6 місяців після лікування) основні клінічні критерії стану пародонта у хворих основної групи початкового-I ступеня істотно не відрізнялись від отриманих безпосередньо після проведеної комплексної терапії. Індекс ПІ у хворих цієї групи становив $0,64 \pm 0,03$ проти $0,61 \pm 0,02$, $p > 0,001$, глибина пародонтальних кишень $1,22 \pm 0,07$ мм проти $1,36 \pm 0,12$ мм, $p > 0,001$, вакуумна проба за Кулаженко $36,80 \pm 2,77$ сек проти $44,52 \pm 3,36$ сек, $p > 0,05$, індекс втрати кісткової тканини $1,12 \pm 0,09$ проти $1,25 \pm 0,10$, $p > 0,01$. Не суттєво змінився індекс кровоточивості – $0,19 \pm 0,01$ проти $0,10 \pm 0,008$, $p > 0,001$, індекс КПІ – $0,74 \pm 0,04$ проти $0,42 \pm 0,05$, $p > 0,001$, індекс CRITN – $1,06 \pm 0,08$ проти $0,78 \pm 0,06$, $p > 0,001$.

Результати, які отримали в основній групі хворих (генералізований пародонтит початкового-I ступеня) істотно відрізняються від даних контрольної групи. Про нестійкість клінічного ефекту і прогресування патологічного процесу свідчить зростання індексу ПІ ($1,60 \pm 0,10$ проти

1,05±0,08, $p<0,001$), КІІ (1,37±0,10 проти 0,88±0,07, $p<0,001$), СРІТН (2,34±0,17 проти 1,53±0,13, $p<0,001$), кровоточивості (0,88±0,06 проти 0,58±0,04, $p<0,001$).

Таким чином, через 6 місяців після лікування, показники, що відображають стан пародонта, у хворих основної групи залишилися більш стабільними, ніж у дослідних контрольної групи.

Вивчення стану тканин пародонта за індексними критеріями у хворих на генералізований пародонтит початкового-I ступеня через 1-1,5 року після лікування, виявило стійку стабілізацію патологічного процесу у пацієнтів основної групи. Індексна характеристика у хворих основної групи відрізняється від кількісних показників у хворих контрольної групи. Через 12-18 місяців індекс ПІ у хворих основної групи відповідно становив 0,76±0,05 проти 1,63±0,12 у хворих контрольної групи ($p<0,001$), кровоточивості – відповідно 0,33±0,02 проти 0,99±0,08 ($p<0,001$). Глибина пародонтальних кишень у хворих основної групи у 1,5 рази менше за контроль. Про виражені переваги комплексного лікування із застосуванням препарату міді “Купір-Си 51” свідчить порівняння динаміки індексів КІІ (0,83±0,06 проти 1,67±1,16 в контролі, $p<0,001$) та СРІТН (1,20±0,10 проти 2,70±0,20 в контролі, $p<0,001$).

У обстежених хворих основної групи позитивні клінічні результати лікування підтверджувалися відповідними рентгенологічними даними. На рентгенограмах хворих контури кістки міжальвеолярних перетинок ставали більш рівними та чіткими. На окремих ділянках, де до лікування були відмічені досить значні явища остеопорозу, спостерігали відновлення звичайної щільності кісткової тканини, альвеолярна кістка набувала виразного малюнка. Відмічалось звуження періодонтальних щілин у ділянці верхівок міжальвеолярних перетинок; зменшувалися вогнища остеопорозу.

Рентгенологічний індекс, який характеризує стан альвеолярної кістки, у хворих основної групи через 1-1,5 роки після лікування знизився з 0,24±0,005 до 0,16±0,001. Необхідно відмітити, що зменшення висоти міжальвеолярних

перетинок статистично недостовірне ($p>0,05$). Але з позицій топографоанатомічної будови альвеолярної кістки, даже таку динаміку вказаних показників у хворих основної групи можна оцінити як добрий результат проведеного лікування. Візуальне підвищення висоти міжальвеолярних перетинок (яке спостерігали за даними рентгенологічного дослідження у частини хворих) можна зв'язати з відновленням чіткості їх контурів за рахунок зменшення явищ остеопору в альвеолярній кістці.

Поряд з позитивними результатами рентгенологічного обстеження альвеолярної кістки, про успішність розробленої нами схеми лікування свідчить і динаміка показника її функціонального стану – ехоостеометрії нижньої щелепи. В контрольній групі показник швидкості поширення ультразвуку в даному відділі скелета до лікування та через 12 місяців після проведеної терапії, практично не змінювався ($3270\pm 24,11$ м/с проти $3215\pm 38,60$ м/с) ($p>0,05$). В основній групі даний показник складав $3220\pm 40,1$ м/с до лікування і $3540\pm 25,60$ м/с - після ($p<0,001$), тобто структура нижньощелепної кістки ущільнилася на 10,1 %.

Зіставлення результатів обстеження хворих на генералізований пародонтит I-II ступеня основної та контрольної груп через 6 місяців після лікування виявили істотну різницю індексу ПІ ($0,90\pm 0,07$ проти $1,98\pm 0,14$ в контролі, $p>0,001$), КПІ ($1,29\pm 0,07$ проти $2,34\pm 0,17$ в контролі, $p>0,001$), СРІТН ($1,34\pm 0,10$ проти $3,02\pm 0,21$ в контролі, $p>0,001$), кровоточивості ($0,38\pm 0,02$ проти $1,60\pm 0,11$ в контролі, $p>0,001$), глибини пародонтальних кишень ($1,75\pm 0,13$ мм проти $3,11\pm 0,22$ мм в контролі, $p>0,001$). У хворих контрольної групи зафіксовано зростання індексу втрати кісткової тканини, що свідчить про подальше прогресування патологічного процесу в тканинах пародонта та резорбцію альвеолярної кістки ($2,83\pm 0,22$ проти $2,78\pm 0,20$ до лікування, $p>0,01$).

Через 1-1,5 роки після проведеного лікування у хворих основної групи (I-II ступень генералізованого пародонтиту) незафіксовано суттєвих змін індексів, але виявлена достовірна відмінність їх від даних контрольної групи

($p < 0,05$). Вивчення стану тканин пародонта у хворих контрольної групи виявило подальше достовірне ($p < 0,05$) зростання основних індексних критеріїв. Зіставлення індексних характеристик у хворих основної групи вказує на істотну різницю від кількісних показників у хворих контрольної групи. Через 12-18 місяців після лікування індекс ПІ у хворих основної групи відповідно становив $1,11 \pm 0,08$ проти $1,69 \pm 0,12$ в контролі, $p < 0,001$, кровоточивості – відповідно $0,65 \pm 0,04$ проти $1,69 \pm 0,12$ в контролі, $p < 0,001$, глибина пародонтальних кишень – $2,30 \pm 0,17$ проти $3,30 \pm 0,24$ в контролі, $p < 0,001$. Про доцільність включення в схему лікування хворих на генералізований пародонтит остеотропних препаратів свідчить порівняння динаміки індексів КПІ ($1,48 \pm 0,10$ проти $2,78 \pm 0,21$ в контролі, $p < 0,001$) та CRITN ($1,52 \pm 0,11$ проти $3,40 \pm 0,23$, $p < 0,001$). У хворих контрольної групи зафіксовано подальше зростання індексу втрати кісткової тканини – $3,11 \pm 0,25$ проти $2,58 \pm 0,16$ в основній групі $p < 0,001$, що є ознакою прогресування генералізованого пародонтиту. Найменших змін зазнав рентгенологічний індекс ($0,36 \pm 0,01$ проти $0,38 \pm 0,02$ до лікування у хворих контрольної групи і $0,30 \pm 0,007$ проти $0,37 \pm 0,01$ до лікування у хворих основної групи, $p > 0,01$) та показник ехоостеометрії (ЕОМ) ($2870 \pm 40,61$ проти $2820 \pm 31,4$ до лікування в контрольній групі, $p > 0,001$ і $3080 \pm 41,52$ проти $2830 \pm 29,5$ до лікування в основній групі, $p < 0,001$).

У хворих основної групи рентгенологічно діагностували ознаки зниження активності резорбції та відновлення структури кісткової тканини.

Результати, отримані через 6 місяців після лікування хворих на генералізований пародонтит II ступеня, істотно різняться в основній та контрольній групах. Так, індекс ПІ становить в основній групі $1,34 \pm 0,11$ проти $2,63 \pm 0,18$ в контрольній $p < 0,001$, індекс КПІ – $1,85 \pm 0,13$ в основній проти $3,29 \pm 0,21$ в контрольній, $p < 0,001$, індекс CRITN – $1,79 \pm 0,12$ в основній проти $3,21 \pm 0,20$ в контрольній, $p < 0,001$, кровоточивості – $0,51 \pm 0,02$ в основній проти $1,51 \pm 0,11$ в контрольній, $p < 0,001$, глибини пародонтальних кишень – $2,78 \pm 0,19$ в основній проти $4,46 \pm 0,20$ в

контрольний, $p < 0,001$). В контрольній групі зафіксовано подальше зростання індексу втрати кісткової тканини – $3,80 \pm 0,31$ проти $3,73 \pm 0,27$, $p > 0,01$. Отже, основні індексні критерії свідчать про нестійкість клінічного ефекту і прогресування патологічного процесу у хворих контрольної групи. Клінічне погіршення стану пародонта супроводжується закономірним підвищенням індексів пародонтального статусу.

Вивчення стану тканин пародонта за індексними критеріями у хворих основної групи через 1-1,5 року після лікування виявило стійку стабілізацію патологічного процесу. Про виражені переваги комплексного лікування генералізованого пародонтиту з використанням препарату міді “Купір-Си 51” свідчить порівняння динаміки індексів ПІ ($1,57 \pm 0,12$ проти $3,08 \pm 0,22$ у контролі, $p < 0,001$), СРІТН ($2,03 \pm 0,15$ проти $3,63 \pm 0,24$ у контролі, $p < 0,001$), кровоточивості ($0,88 \pm 0,05$ проти $1,60 \pm 0,13$ у контролі, $p < 0,001$), КПІ ($2,12 \pm 0,16$ проти $3,92 \pm 0,27$ у контролі, $p < 0,001$), індексу втрати кісткової тканини ($3,72 \pm 0,26$ проти $4,16 \pm 0,33$ у контролі, $p > 0,01$).

У хворих основної групи через 1-1,5 року після лікування позитивні клінічні результати підтверджувались відповідними рентгенологічними даними. Зіставлення показників рентгенологічного індексу у хворих основної та контрольної груп виявило істотну його різницю: в основній групі – $0,41 \pm 0,01$ проти $0,48 \pm 0,02$ до лікування, $p > 0,01$, в контрольній групі – $0,47 \pm 0,02$ проти $0,50 \pm 0,03$ до лікування, $p > 0,01$.

Зіставлення результатів ехоостеометрії нижньої щелепи через 1-1,5 роки після лікування у хворих на генералізований пародонтит II ступеня основної та контрольної груп показало, що розроблена нами схема лікування з використанням остеотропного препарату “Купір-Си 51” сприяла призупиненню резорбтивного процесу в альвеолярній кістці. У хворих основної групи за даними ехоостеометрії також було зафіксовано ущільнення альвеолярної кістки на 8,5% ($2743 \pm 40,1$ проти $2976 \pm 35,44$ після лікування, $p < 0,001$), що можна пов'язати зі стимуляцією процесів репаративної регенерації в альвеолярній кістці.

Таким чином, клініко-рентгенологічне обстеження хворих на генералізований пародонтит початкового-I, I-II та II ступеня через 6-12-18 місяців після лікування свідчить про нестійкість клінічного ефекту у разі традиційної базисної терапії і виражену стабілізацію патологічного процесу в тканинах пародонта у разі застосування в комплексному лікуванні препарату “Купір-Си 51”, який має при місцевому та пероральному застосуванні остеотропну дію.

За допомогою біохімічних показників, які визначали у період 15, 30 та 60 днів від початку прийому препарату “Купір-Си 51”, був проаналізований механізм його дії на процеси білкового та мінерального обміну в альвеолярній кістці.

У хворих на генералізований пародонтит в стадії загострення активність колагенази в сироватці крові збільшена у відповідності зі ступенем патологічного процесу (генералізований пародонтит початкового-I ступеня – 132%; I-II ступеня – 145%; II ступеня – 158% від значень контролю). Після лікування встановлені різні темпи нормалізації вмісту колагенази в сироватці крові в залежності від ступеня генералізованого пародонтиту. Наприклад, у хворих на генералізований пародонтит I-II й II ступеня активність колагенази при застосуванні препарату “Купір-Си 51” досягає нормальних величин на 30 день від початку лікування, а в контрольній групі на два тижні пізніше.

Про позитивний лікувальний ефект застосування препарату “Купір-Си 51” свідчать і біохімічні показники вмісту глікозаміногліканів в сироватці крові. Дія препарату міді проявляється в тому, що у хворих на генералізований пародонтит I-II й II ступеня нормалізація вмісту глікозаміногліканів в сироватці крові настає на 30 день від початку лікування. Тоді, як у обстежених контрольної групи, цей показник і через 2 місяці не дорівнює нормі.

Про перевагу катаболічних процесів в обміні колагену – основного білка альвеолярної кістки – у хворих на генералізований пародонтит, свідчить показник вмісту вільного гідроксипроліну в сироватці крові. У хворих

контрольної групи, незважаючи на здійснене протизапальне лікування, вміст вільного гідроксипроліну в сироватці крові залишається підвищеним. Застосування в комплексному лікуванні препарату “Купір-Си 51” приводить до поступового зниження цього показника в період від 30 до 60 днів в залежності від ступеня генералізованого пародонтиту.

Біохімічними дослідженнями в сироватці крові хворих на генералізований пародонтит основної групи виявлена позитивна динаміка білковозв'язаного гідроксипроліну. Вже через два тижні від початку прийому препарату цей показник досягає норми у хворих початкового-I ступеня генералізованого пародонтиту. На 30 день зафіксована повна нормалізація вмісту білковозв'язаного гідроксипроліну. Для хворих основної групи з початковим-I й I-II ступенем генералізованого пародонтиту, вміст білковозв'язаного гідроксипроліну в період 15-30 днів від початку лікування, навіть підвищено в середньому на 14%. Це свідчить про те, що під впливом лікування препаратом “Купір-Си 51” в альвеолярній кістці відбувається переважання синтезу колагену над його розпадом. Подібні зміни є основою стимуляції репаративної регенерації, переваги анаболічного шляху метаболізму, зупинки деструктивних процесів та резорбції кісткової тканини альвеолярного відростка, яка і забезпечує клініко-рентгенологічну стабілізацію.

Про стимуляцію синтетичної активності остеобластів під впливом препарату “Купір-Си 51” свідчать показники активності загальної лужної фосфатази та її кісткового ізоферменту в сироватці крові. Активність цього ферменту на протязі всього періоду лікування, а також через два місяці від початку прийому препарату залишається вищим за норму.

Простежені показники метаболізму в органічній основі альвеолярної кістки у віддалені терміни спостереження (через 6 та 12 місяців), також свідчать про позитивний лікувальний ефект після застосування препарату міді “Купір-Си 51”.

Через 6 місяців після лікування у хворих знижені показники, що характеризують катаболічну фазу в обміні колагену: вміст вільного гідроксипроліну знижений на 36% (у порівнянні з показниками до лікування), екскреція оксипроліну із сечею – на 38%, виділення кальцію нирками – на 18%.

Паралельно встановлено достовірне підвищення вмісту в сироватці крові білковозв'язаного гідроксипроліну на 57% та активності загальної лужної фосфатази – на 31%, при цьому, за рахунок її кісткового ізоферменту. Це свідчить про стимуляцію синтетичної фази в обміні колагену і, таким чином, про оптимізацію процесів репаративної регенерації.

В цілому, ці дані вказують, що і через 6 місяців після лікування хворих на генералізований пародонтит із застосуванням препарату “Купір-Си 51”, має місце успішне стимулювання процесів репаративної регенерації в альвеолярній кістці, на відміну від результатів лікування генералізованого пародонтиту традиційними методами в контрольній групі.

Аналіз результатів клінічних та біохімічних досліджень показав, що через 12-18 місяців, лікування генералізованого пародонтиту традиційними методами дає недостатній терапевтичний результат. Навпаки, включення в комплексну схему лікування генералізованого пародонтиту препарату “Купір-Си 51” забезпечує виражену стабілізацію дитрофічно-запального процесу в пародонті. Отриманий клінічний ефект підтверджується також позитивною динамікою біохімічних показників. Комплексне лікування із застосуванням препарату остеотропної дії “Купір-Си 51” сприяє посиленню репаративного остеогенезу, який є основою для забезпечення стійкої клініко-рентгенологічної ремісії. Признаками посиленої репаративної регенерації кісткової тканини є встановлені ознаки переважання синтетичної фази в метаболізмі колагену над катаболічною та відсутність прогресування процесів резорбції альвеолярної кістки, що сполучається зі стимуляцією репаративної регенерації навколозубних тканин.

Застосування препарату “Купір-Си 51” в комплексному лікуванні внутрісуглобних переломів кісток [125, 126] приводить до аналогічної нормалізації клінічної картини захворювання та позитивної динаміці біохімічних показників крові. Стабілізація показників обміну колагену настає в хворих досліджуваної групи на 14 добу, у хворих контрольної – на 45 добу.

Таким чином, як свідчать клініко-рентгенологічні та біохімічні дані обстеження пацієнтів, застосування в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту препарату міді “Купір-Си 51”, який має остеотропну дію, приводить до вираженої стабілізації дистрофічно-запального процесу в пародонті. Через 6 місяців у пацієнтів основної групи вона склала 92,8%, у контрольній групі – 81,8%. Через 12 місяців відповідно – 88% проти 70%. Через 18 місяців 83,7% хворих - в основній та 55,5% хворих - в контрольній групі.

Використання препарату міді “Купір-Си 51” дозволяє збільшити тривалість ремісії до 1-1,5 років. Важливо підкреслити, що лікувальний ефект, який зберігається протягом цього періоду, був отриман за умови проведення вторинної профілактики.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення та вирішена актуальна наукова задача терапевтичної стоматології – підвищення ефективності лікування генералізованого пародонтиту на основі вивчення особливостей ушкодження альвеолярної кістки і корекції виявлених порушень шляхом застосування остеотропного препарату “Купір-Си 51”.

1. У хворих на генералізований пародонтит виявлено значне вірогідне зменшення рівня маркерів синтетичної фази в обміні колагену - зниження концентрації білковозв'язаної фракції гідроксипроліну в сироватці крові в середньому на 31% від значень контролю та підвищення маркерів катаболічної фази в обміні колагену – збільшення концентрації в сироватці крові колагенази в середньому на 42%, вільної фракції гідроксипроліну на 45%, підвищення екскреції оксипроліну та кальцію із сечею відповідно на 37,6% і 23% від значень контролю. Це свідчить про зниження рівня біосинтезу органічного матриксу альвеолярної кістки та переважання в ній процесів деструкції колагену.

2. Встановлено відносну стабільність і відсутність вірогідних змін у показниках вмісту кальцію і неорганічного фосфору у сироватці крові та ротової рідини при усіх ступенях розвитку генералізованого пародонтиту. На цьому фоні виявлено підвищення виділення кальцію із сечею у хворих на генералізований пародонтит в середньому на 23%. Це свідчить про підвищення рівня кісткової резорбції й остеопоротичних змін у альвеолярному відростку при генералізованому пародонтиті.

3. Посилення інтенсивності дистрофічно-запального процесу в тканинах пародонта супроводжується вірогідним підвищенням ($p<0,05$) рівня вільної фракції гідроксипроліну на 19% від значень контролю при початковому – I ступені, на 49% – при I – II ступені та на 70% при II ступені генералізованого

пародонтиту (відображає катаболічну фазу в обміні колагену) і вірогідним ($p < 0,05$) зниженням рівня його білковозв'язаної фракції: на 20% від значень контролю при початковому – I ступені, на 37% при I-II та на 40% при II ступені генералізованого пародонтиту (відображає синтетичну фазу в обміні колагену). Це свідчить про те, що незалежно від ступеня розвитку, генералізований пародонтит характеризується значними порушеннями метаболізму в обміні колагену – основного білка альвеолярної кістки.

4. Біохімічні показники свідчать про досягнення переваги синтетичної фази над катаболічною у метаболізмі колагену під дією препарату міді: на 30-й день від початку прийому “Купіру-Си 51” у хворих основної групи концентрація білковозв'язаного гідроксипроліну в сироватці крові підвищена в середньому на 14%, тоді, як у хворих контрольної групи даний показник навіть не досягає норми; вміст загальної лужної фосфатази в сироватці крові обстежених основної групи, на протязі двох місяців після лікування, залишається вищий за норму в середньому на 37%, тоді, як у обстежених контрольної групи - лише на 12,5%.

5. Висока ефективність використання остеотропного препарату міді “Купір-Си 51” у комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит зберігається у віддалені терміни спостереження. За клінічними, рентгенологічними та біохімічними показниками стабілізація процесу у пацієнтів основної групи через 6 місяців склала 92,8%, через 12 місяців – 88,0% та через 1,5 року – 83,7% обстежених. У пацієнтів контрольної групи відповідно – 81,8%, 70,0% та 55,5% обстежених, $p < 0,05$.

6. Препарат міді “Купір-Си 51” активно впливаючи на метаболічні процеси в альвеолярній кістці обумовлює скорочення строків лікування хворих на генералізований пародонтит. Підґрунтям до такого скорочення є встановлене нами прискорення стабілізації основних біохімічних показників метаболізму колагену та глікозаміногліканів в альвеолярній кістці у обстежених основної групи в середньому на 2 тижні раніше, ніж у контрольній групі.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При лікуванні хворих на генералізований пародонтит з метою корекції порушеного метаболізму в органічному матриксі альвеолярної кістки рекомендується застосування препаратів остеотропної дії.

2. Препарат міді “Купір-Си 51” застосовується у комплексі з традиційною протизапальною терапією у хворих на генералізований пародонтит місцево у вигляді аплікацій та інстиляцій у пародонтальні кишені 1% водного розчину на 20 хвилин та перорально (30 мл 0,1% водного розчину, 1 раз на день, за 30 хвилин до прийому їжі) протягом 30 днів. Після ліквідації гострих запальних явищ в навколозубних тканинах слід використовувати електрофорез 1% водного розчину препарату міді “Купір-Си 51”. На курс лікування 10 сеансів по 10 хвилин, з позитивного електроду.

3. Для визначення інтенсивності деструктивних процесів в тканинах пародонта доцільно визначати в сироватці крові вміст вільного гідроксипроліну, рівень якого зростає прямопропорційно ступеню розвитку генералізованого пародонтиту. При збільшенні цієї фракції на 19% від значень контролю, пацієнт підлягає диспансерному обліку та призначенню в схему лікування препаратів антирезорбтивної дії.

4. З метою попередження прогресування патологічного процесу в пародонті в якості надійного маркеру доцільно визначати вміст білковозв'язаного гідроксипроліну в сироватці крові. При зменшенні цієї фракції гідроксипроліну на 20% від значень контролю, пацієнт підлягає диспансерному обліку та включенню до лікувальної схеми препаратів остеотропної дії.

5. З метою виключення системної кісткової патології у хворих на генералізований пародонтит та для оцінки ефективності остеотропного лікування, необхідно проводити у річний термін ехоостеометричне дослідження стану альвеолярної кістки.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Азизов М.А., Кац А.Л. О некоторых комплексных соединениях меди с биоактивными веществами.- Биологическая роль меди.- Изд. Наука, М., 1970.
2. Айткен Д. Нарушение обмена кальция: Пер. с англ. – М.: Медицина, 1985. - 256с.
3. Андрианова М.Ю. Кальций крови и его фракции: Обзор // Анестезиология и реанимация.-1995. - № 1.- С.61-65.
4. Антонишин Б.В. Мінеральний склад альвеолярної кістки в процесі її формування // Матеріали І (УІІІ) з'їзду Асоціації стоматологів України.- Київ.-1999.-С.58-59.
5. Аскалонов А.А. Механизмы клеточных изменений в процессе репаративной регенерации кости в условиях различной иммунологической реактивности // Механизмы патологических реакций. Томск, 1981. - С.187-190.
6. Астахова В.С., Данилевский Н.Ф., Романенко О.Н. Остеогенные клетки предшественники при регенерации в стоматологии // Вісник стоматології.- 1998. - № 1.-С.125-130.
7. Асфандияров Р.И., Лазько А.Е., Рогаткин А.К. Этапы минерализации в процессе остеогенеза у человека по данным электронной микроскопии // Актуальные проблемы развития человека и млекопитающих: Тр. Крым. мед. ин-та. - Симферополь, 1983.-Т.101. - С.73-74.
8. Ахмедханов Л.А. Зависимость между содержанием фтора в челюсти и метаболической активностью опорного скелета // Стоматология. - 1992. - Т.71, № 3-6. - С.11-12.
9. Бакиштова Н. А. Клиника, диагностика и лечение заболеваний пародонта у женщин при пониженной функции гонад: Автореф. дис...канд. мед. наук: 14.01.22 / Нац. мед. ун-т. - К., 1996 .- 18с.

10. *Балин В.Н., Иорданишвили А.К., Ковалевский А.М.* Практическая периодонтология. - Санкт-Петербург: Специальная литература, 1996. - 248 с.
11. *Балыков В.В.* Влияние переменного магнитного поля и ультразвука на метаболизм кальция, фосфора и пролина в костной ткани // Вісник стоматології. - 1997. - № 1. - С.35-37.
12. *Барченко Г.Н., Уразгульдиев З.И., Кесян Г.А. и др.* Активизация репаративного остеогенеза с помощью биоактивных резорбируемых материалов – кальций-фосфатной биокерамики и комплексного препарата Коллапан – Ортопед. Травматол. - 2000. - № 2.-С.96-99.
13. *Белоклицкая Г.Ф.* Клинико-патогенетическое обоснование дифференцированной фармакотерапии генерализованного пародонтита: Автореф. дис...д-ра мед. наук: 14.01.22 / Нац. мед. ун-т. - К., 1996. - 32с.
14. *Білоклицька Г.Ф., Петі А.О.* Мінеральний комплекс у патогенетичному лікуванні хворих на генералізований пародонтит // Проблеми остеології. - 2001. - Т.4, № 1-2. - С.36-37.
15. *Белоус А.М., Панков Е.Я.* Механизмы регенерации костной ткани. Пер.с англ. М., Медицина, 1972. - 247с.
16. *Бенгус Л.М.* Особенности костной резорбции на фоне низкокальциевой диеты у белых крыс // Проблеми остеології. - 2001. - Т.4, № 1-2. - С. 37-39.
17. *Бик Я.Г.* Индуцирующее влияние метилурацила на регенерацию костной ткани пародонта // Стоматология. - Т.70, № 4. - С. 15-17.
18. *Бокая В.Г., Малыхина О.А.* Лечение хронического пародонтита тяжелой степени с применением гидроокиси меди-кальция // Пародонтология. - 2000. - № 3 (17). - С. 42-43.
19. *Бондаренко В.М., Чубуков В.Ф., Бондаренко Вл. М.* Микроэлементы и инфекция // Журнал микробиологии. - 1987. - № 11. - С. 118-125.
20. *Боневоленская Л.И.* Бисфосфонаты в лечении и профилактике остеопороза // Клиническая фармакология и терапия. - 1996. - Т.1, № 5. - С.66-70.

21. *Борисенко А.В.* Нарушения белкового обмена в тканях пародонта при патологии и их коррекция в комплексном лечении: Автореф. дис...д-ра мед. наук: 14.00.21. / Нац. мед. ун-т. - К., 1992. - 31 с.
22. *Бут-Гусаим А.М.* Значение некоторых микроэлементов в формировании костной мозоли при переломах длинных трубчатых костей: Автореф. дис...канд. Мед. - Минск, 1968. - 17с.
23. *Быков В.Л.* Гистология и эмбриология органов полости рта человека.- Санкт-Петербург: Специальная литература, 1996. - 272 с.
24. *Венчиков А.И.* Микроэлементы и их роль в норме и патологии // Клини. мед. - 1960. - С. 6-11.
25. *Виноградов А.П.* Химический элементарный состав организмов и периодическая система Д.И.Менделеева // Природа. - 1933. - № 8-9. - С. 28-36.
26. *Вишняк Г.М.* Комплексна остеотропна терапія генералізованих захворювань пародонта // Матеріали І з'їзду Асоціації стоматологів України.- Київ. - 1999. - С. 180-181.
27. *Вишняк Г.Н.* Генерализованные заболевания пародонта (пародонтит, пародонтит). - Киев, 1999. - 216 с.
28. *Вишняк Г.М., Гордієнко В.М.* Розвиток генералізованих захворювань пародонту при порушенні функціонального стану системи гіпоталамус-гіпофіз-гонади // Зб.наук.праць співробітників КМАПО. - К.:КМАПО. - 1998.- Вип.1, кн.1. - С. 633-638..
29. *Власов Б.Я., Войтович Т.Г.* Активность щелочной фосфатазы крови в посттравматическом периоде // Реабилитация и инвалидность от травм.- Иркутск. - 1979. - Вып.147. - С. 96-97.
30. *Волик Н.А.* Биогенные стимуляторы в лечении воспалительных заболеваний пародонта // Вісник стоматології. – 1996. - № 1. - С. 8-11.
31. *Воложин А.И., Мокренко Е.В.* Зависимость механических свойств дентиноальвеолярного комплекса от состояния костной ткани при травматической окклюзии // Стоматология. - 1991. - Т.70, № 5. - С. 14-17.

32. Воложин А.И., Субботин Ю.К. Адаптация и компенсация – универсальный механизм приспособления. - М.: Медицина, 1987. - 176с.
33. Волчкова Л.В. Минеральный компонент и микроструктура нижней челюсти при пародонтозе: Автореф. дис...канд. мед. наук. - Москва, 1978.- 28с.
34. Герасимов А.М., Фурцева Л.Н. Биохимическая диагностика в травматологии и ортопедии. - М.: Медицина, 1986. - 240с.
35. Григорьян А.С. Роль и место феномена повреждения в патогенезе заболеваний пародонта // Стоматология. – 1999. - Т.78, № 1. - С. 16-20.
36. Григорьев А.И., Воложин А.И., Ступаков Г. Минеральный обмен у человека в условиях измененной гравитации. - М.: Наука, 1994. - 214с.
37. Григоровский В.В., Магомедов С.М. Метаболическая реакция организма и репаративная регенерация кости при инфицированном повреждении // Ортопед. травматол. – 1990. - № 4. - С. 37-38.
38. Грудянов А.И. Пародонтология: Избранные лекции. - М., 1997. - 32с.
39. Грудянов А.И., Дмитриева Л.А., Максимовский Ю.М. Пародонтология. Современное состояние вопроса и направление научных разработок // Стоматология. - 1999. - Т.78, № 1. - С. 31-33.
40. Грудянов А.И., Ерохин А.И. Остеопластические материалы, используемые при хирургическом лечении заболеваний пародонта // Пародонтология. - 1998. - № 1. - С. 13-23.
41. Грудянов А.И., Ерохин А.И., Новоселов С.П., Чупахин П.В. Клиническая оценка остеопластических препаратов в хирургической пародонтологии // Наука-практике: Матер. научной сессии ЦНИИС, посвящ. 35-летию института. - М., 1998. - С. 118-121.
42. Данилевский Н.Ф. Патогенез, клиника и лечение пародонтоза. (Клинико-экспериментально-морфологическое исследование): Автореф. дис....д-ра мед. наук.-К., 1968.-36 с.
43. Данилевский Н.Ф. Патогенетические основы профилактики и лечения болезней пародонта // Комплексное лечение и профилактика

стоматологических заболеваний. Материалы VII съезда стоматологов УССР. - К. - 1989. - С. 36-37.

44. Данилевский Н.Ф. Систематика болезней пародонта // Вісник стоматології. - 1994. - № 1. - С. 17-21.

45. Данилевский Н.Ф., Борисенко А.В. Заболевания пародонта. - К.: Здоров'я, 2000. - 464 с.

46. Данилевский Н.Ф., Вишняк Г.Ф. Пародонтоз у детей и подростков.-М.: Медицина, 1977. - 224 с.

47. Данилевский Н.Ф., Вишняк Г.Ф., Политун А.М. Пародонтология детского возраста. - Киев: Здоров'я, 1981. - 296 с.

48. Данилевский Н.Ф., Грохольский А.П. Содержание макро- и микроэлементов в твердых тканях зубов, зубном камне, слюне, крови и моче у больных пародонтозом // Терапевтическая стоматология. - Вып.9. - К.: Здоров'я. - 1974. - С. 77-83.

49. Данилевский Н.Ф., Колесова Н.А. Структурно-метаболические основы развития клинических проявлений пародонтоза // Стоматология.-1980. - Т.59, № 6. - С.4-7.

50. Данилевський Н.Ф., Мохорт М.А., Мохорт В.В. Фармакотерапія захворювань слизової оболонки порожнини рота і тканин пародонту. - К.: Здоров'я, 1991. - 264 с.

51. Данилевский Н.Ф., Хоменко Л.А. Применение ферментов в стоматологии. - Киев: Здоров'я, 1972. - 188 с.

52. Десятниченко К.С., Балдин Ю.П., Дьячков А.Н. Влияние белковых рострегулирующих факторов внеклеточного матрикса костной ткани на репаративный остеогенез и кроветворение // Цитология. - 1989. - Т.31, № 9.- С. 92.

53. Дмитриева Л.А. Современные аспекты клинической пародонтологии.- М.: МЕДпресс, 2001. - 128 с.

54. Дмитриева Л.А., Зуев В.П., Звонникова Л.В. и др. Лечение заболеваний пародонта препаратом Линко-Гап / // Стоматология. - 1995. - № 3. - С. 25-29.

55. *Дубок В.А., Ульянов Н.В.* Синтез, свойства и применение остеотропных заменителей костной ткани на основе керамического гидроксилата // Ортопедия, травматология и протезирование. - 1972.-№ 4. - С. 61-66.
56. *Дубров Э.Я., Зима Л.Г.* Медико-технические данные ультразвукового исследования костей // Электрофизические проблемы создания диагностической и медицинской аппаратуры. - М., 1982. - С. 31-32.
57. *Ермакова В.П., Левин А.Л., Пронченко И.А.* Буферные системы в регуляции гомеостаза кальция у человека // Физиология человека. - 1992.- Т.18, № 4. - С. 120-124.
58. *Ермакова И.П., Пронченко И.А., Бузулина В.П. и др.* Диагностическая значимость биохимических маркеров резорбции и формирования костной ткани у женщин с постменопаузальным остеопорозом / // Остеопороз и остеопатии. - 1998. - № 2. - С. 10-12.
59. *Ефанов О.И., Дзанагова Т.Ф.* Физиотерапия стоматологических заболеваний. - М.: Медицина, 1980. – 296 с.
60. *Жибицкая Э.И.* Динамика рентгенологических изменений при лечении пародонтита // Актуальные вопросы рентгенологии, физиотерапии и функциональной диагностики в стоматологии: Сб.ст./Всесоюз. Науч. об-во стоматологов; Редкол.: М.Соловьев. - М.,1988. - С. 22-23.
61. *Забышина Л.С.* Особенности клиники и лечения острого герпетического стоматита у детей в различные возрастные периоды: Автореф. дисс...канд. мед. наук: 14.01.22 / Нац. Мед. ун-т. – К., 1980.- 24с.
62. *Зазулевская Л.Я., Коган Г.В.* Физико-химические исследования костной ткани альвеолярного отростка при экспериментальном пародонтите // Стоматология. – 1991. – Т.70, № 1. – С. 9-12.
63. *Зайдман А.М., Сигарева Н.А.* Влияние биологически активного препарата «Плазмарал» на регенерацию костной ткани в эксперименте // Ортопед травматол. - 2000. - № 2. - С. 10-12.

64. *Зайчик В.Е., Багиров Ш.Т.* Содержание химических элементов в смешанной нестимулированной слюне при заболеваниях пародонта // Стоматология.- 1994. – Т. 73, № 1. – С. 8-11.
65. *Зуев В.П., Панкратов А.С.* Остеорепарация посттравматических дефектов нижней челюсти под воздействием гидроксиапатита ультравысокой дисперсности // Стоматология. – 1999. - № 1. - С. 37-41.
66. *Иванов В.С.* Заболевания пародонта. - М.: МИА, 1998. – 296 с.
67. *Иорданишвили А.К., Гололобов В.Г.* Репаративный остеогенез: теоретические и прикладные аспекты проблемы // Пародонтология. - 2002. - № 1-2 (23). - С.22-27.
68. *Клешня Б.Б.* Епідеміологічна оцінка запальних захворювань пародонту у населення, що проживає у великому місті з несприятливою екологічною ситуацією // Матеріали доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції лікарів-стоматологів “Основні стоматологічні захворювання, їх профілактика та лікування” (26-27 вересня 1996 року, Полтава) – Полтава, 1996. - С. 119.
69. *Кляцкин С.А., Лифшиц Р.Н.* Методика определения гликозаминогликанов орцеиновым методом в крови больных // Лабораторное дело. - 1989. - № 10. - С. 51-53.
70. *Кнаппвост А.* Лечение заболеваний пародонта системой гидроокись меди-кальция. // Стоматология для всех. – 1999. - № 2-3. – С. 26-27.
71. *Ковалевский А.М., Иорданишвили А.К., Гуцин П.А.* Экспериментальное изучение влияния на репаративный остеогенез челюстей материала на основе хонсурида, трикальцийфосфата и гидроксиапатита // Клиническая имплантология и стоматология. - 1997. - № 3. - С. 68-70.
72. *Ковешников В.Г., Лузин В.И., Недоступ Н.Ф.* Оценка репаративной регенерации кости по данным макроэлементного анализа в условиях облучения электромагнитными волнами крайне высокой частоты // Ортопедическая травматология. - 2000. - № 2. - С 116-118.

73. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. -Мн.: Беларусь, 1976. – 307 с.
74. Коломийцев М.И., Габович Р.Д. Микроэлементы в медицине. Изд. М.: Медицина, 1972.
75. Кушлинский Н.Е., Семенов И.Ю., Пузин М.Н. Рецепторы эстрогенов в тканях маргинального пародонта у больных хроническим генерализованным пародонтитом // *Стоматология*. – 1995. – Т. 74, № 4. – С. 13-14.
76. Корж А.А., Дедух Н.В., Шевченко С.Д. Остеопороз: клиника, диагностика, профилактика и лечение // *Харьковский медицинский журнал*. - 1997. - № 1. - С. 21-24.
77. Корж А.А., Белоус А.М., Панков Е.Я. Репаративная регенерация кости. - М.: Медицина, 1972. – 232 с.
78. Косенко К.М. Епідеміологія основних стоматологічних захворювань у населення України і шляхи їх профілактики: Автореф. дис...д-ра мед. наук: 14.00.21 / Укр. держ. мед. ун-т. - К., 1994. – 45 с.
79. Косенко В.М. Результати епідеміологічного обстеження мешканців Житомирської області // *Вісник стоматології*. - 1997. - № 3. - С. 470-471.
80. Косенко К.Н., Крюкова Г.Н., Давиденко О.Н. Экспериментальное обоснование применения магнитофореза в комплексном лечении пародонтита // *Вісник стоматології*. - 1996. - № 2. - С. 99-103.
81. Котова Н., Лысенко Л. Клиническое применение для замещений дефектов костной ткани и структурно-химические особенности имплантатов из биоситалла М-31 // *Клиническая имплантология и стоматология*. - 1998. - № 2 (5). - С. 82-84.
82. Крель А.А, Фурцева Л.Н. Методы определения оксипролина в биологических жидкостях и их применение в клинической практике // *Вопросы медицинской химии*. - 1968. - Т.14, вып.6. - С. 635-639.
83. Куликова В.С., Вертинская А.Г., Гаврилова Н.В. Изоферменты щелочной фосфатазы у больных пародонтозом // *Стоматология*. - 1982. - Т.61, № 1. - С. 23-24.

84. *Кусень С.И., Стойка Р.С.* Молекулярные механизмы в действии полипептидных факторов роста. - М.: Наука, 1985. - 168 с.
85. *Куцевляк В.Ф., Варакута В.В.* Діагностика і фармакологічна корекція остеопенічного стану у хворих на пародонтит та пародонтоз // Матеріали I (VIII) зїзду Асоціації стоматологів України. - Київ. - 1999. - С. 214-215.
86. *Куцевляк В.Ф., Варакута В.В.* Применение остеохина в комплексном лечении пародонтита у больных, пострадавших в результате чернойбыльской катастрофы // Вопросы экспериментальной и клинической стоматологии. - Харьков. - 1999. - Вып.2. - С. 19-22.
87. *Лаврищева Г.И., Оноприенко Г.А.* Морфологические и клинические аспекты репаративной регенерации опорных органов и тканей. - М.: Медицина, 1996. – 208 с
88. *Лагун А.І., Калашнікова О.В.* Корегування вмісту мінеральних компонентів у тканинах пародонта в комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит // Матеріали I (VIII) зїзду Асоціації стоматологів України. - Київ. - 1999. - С. 215-216.
89. *Лалыкина К.С., Лациник Н.В., Епихина С.Ю. и др.* О самоподдержании индуцированной костной ткани / // Бюл. Эксперим. биологии и медицины. - 1976. - Т.81, № 2. - С. 239-242.
90. *Лейбур Э.Э.* Клинико-морфологические обоснования патогенетической терапии заболеваний пародонта: Автореф. дис...д-ра. мед. наук. - Л., 1986. – 32 с.
91. *Левицкий А.П., Моисеев И.Н., Ткаченко Е.К.* Роль лейкоцитарных протеаз в патогенезе пародонтита // Вісник стоматології. – 1996. - № 5. – С. 346-352.
92. *Леонтьев В.К., Петрович Ю.А.* Биохимические методы исследования в клинической и экспериментальной стоматологии. - Омск, 1976. – 210 с.
93. *Леонтьев В.К., Воложина А.И., Андреев Ю.Н.* Применение новых препаратов – гидроксиапола и колапола в клинике // Стоматология. - 1995. - Т.74, № 5. - С. 69-71.

94. *Лепихин О.К.* Состояние соединительной ткани пародонта при пародонтозе и при пародонтальном синдроме: Экспериментально-лабораторные исследования: Автореф. дис.. канд. мед. наук.- М., 1974. - 22с.
95. *Логинова Н.К., Пехов Ю.И., Дубров Э.Я.* Применение ультразвуковой остеометрии в стоматологической практике: Методические рекомендации - М., 1989. - 17 с.
96. *Лосев Ф.Ф.* Зарубежный опыт использования в пародонтологии принципа направленной регенерации тканей // Новое в стоматологии. - 1998. - № 10. - С. 3-15.
97. *Лукьянчиков В.С., Калинин А.П.* Остеопороз // Клиническая медицина. - 1997. - № 6. - С. 20-23.
98. *Лысенко Л.Н.* Остеозамещающие материалы на основе фосфатов кальция в зеркале биоматериаловедения // Новое в стоматологии. - 1997. - № 6 (спец. выпуск). - С. 61-73.
99. *Лысенко Л.Н.* Изучение процессов биodeградации и остеоинтеграции биоситаллов в системе $\text{SiO}_2\text{-P}_2\text{O}_5\text{-Al}_2\text{O}_3\text{-CaO-MgO-ZnO}$ // Клиническая имплантология и стоматология. - 1998. - № 1 (4). - С. 70-73.
100. *Магомедов А.М.* Катаболизм коллагена, эластина, гликозаминогликанов на разных стадиях остеомиелита: Автореф. дис. ...д-ра биол. наук. - К., 1991. - 250 с.
101. *Мазур И.П.* Использование антирезорбентов при лечении заболеваний пародонта // Вісник стоматології. - 1997. - № 4. - С. 687-688.
102. *Мазур И.П.* Остеотропная терапия в комплексном лечении заболеваний пародонта // Проблеми остеології. - 2001. - Т.4, № 1-2. - С. 99-101.
103. *Мазур И.П., Поворознюк В.В.* Костная система и заболевания пародонта // Современная стоматология. - 2000. - № 2. - С 32-35.
104. *Максимовская Л.Н., Акулович А.В.* Эффективность клинического применения «Инсадола» в пародонтологической практике // Новое в стоматологии. - 2000. - № 4 (84). - С. 13-20.

105. *Мащенко И.С.* Особенности патогенеза, клиники и лечения пародонтоза у больных с аутоиммунизацией организма: Автореф. дис....д-ра мед. наук. - Киев, 1980. - 37 с.
106. *Мащенко И.С., Самойленко А.В.* Дистрофические и воспалительные заболевания пародонта // Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины. - Днепропетровск. - 1996. - С. 315-325.
107. *Мащенко И.С., Самойленко А.В.* Пути повышения процессов регенерации тканей пародонта после кюретажа и ликвидации очагов остеопороза в альвеолярной кости у больных пародонтитом пожилого возраста // 1 съезд геронтологов и гериатров Укр. ССР, 4-6 окт. 1988 г., г. Днепропетровск: Тез. и реф. докл., 1988. - 159 с.
108. *Минченко Б.И., Марченкова Л.А.* Биохимические маркеры метаболизма костной ткани // Лабораторная медицина. - 2000.- № 3.- С. 45-58.
109. *Михайлова Л.Н., Пальцин А.А.* К вопросу об остеогенных клетках предшественниках при репаративном остеогенезе // Бюлл. exper. биол. и медиц. - 1986. - Т. 191, № 6. - С. 755-757.
110. *Модина Т.Н.* Лечение быстро прогрессирующего пародонтита тяжелой степени с применением прямой управляемой эндолимфатической инфузии антибиотиков: Автореф. дис....канд. мед. наук. - М., 1991. - 22 с.
111. *Модина Т.Н., Леонтьев В.К.* Функциональная активность нейтрофилов и эластазо-ингибиторная активность сыворотки крови и тканей пародонта при лимфотропном методе лечения быстро прогрессирующего пародонтита // Стоматология. - 2001. - № 1. - С. 51-54.
112. *Мокренко Е.В.* Компенсаторные возможности пародонта при функциональной перегрузке зубов и патогенетическое обоснование ортопедического лечения: Автореф. дис....канд. мед. наук. - М., 1992. - 24 с.
113. *Москалев Д.И.* Минеральный обмен. - М.: Медицина, 1985. - 288 с.
114. *Мотиль А.И., Сметник В.П. и др.* Состояние минерализованной ткани и пародонта у женщин с нарушением функции яичников // Акушерство и гинекология. - 1991. - № 10. - С. 71-74.

115. *Моциль А.И.* Состояние пародонта и скелета у женщин со сниженной секрецией эстрогенов: Автореф. дис...канд. мед. наук: 14.00.21, 14.00.16 / Моск. мед. стомат. ин-т. - М., 1991. – 23 с.
116. *Никитина Т.В.* Пародонтоз. - М.: Медицина, 1982. – 256 с.
117. *Ницевич Т.П., Родионова Н.В.* Морфо-функциональные взаимоотношения клеток в остеогенезе // У зб.: I Національний конгрес анатомів, гістологів...-Івано-Франківськ, 8-10 вересня 1994 р. - С. 131.
118. *Новохатский А.С.* Ростовые факторы сыворотки и крови. Новые возможности получения и применения // Проблемы цитотехнологии: Тез. докл. IV Пущинского совещания «Культивирование клеток животных и человека» / Цитология. - 1994. - Т.36, № 6. - С. 506.
119. *Ньюман У., Ньюман М.* Мінеральний обмін кістки.-М.: Видавництво іноз. літер., 1961. - 345 с.
120. *Ноздрюхина Л.Р., Нейко Е.М., Ванджура И.П.* Микроэлементы и атеросклероз. - М.: Наука, 1985. - 221 с.
121. *Омельяненко Н.П.* Новая модель волокнистой основы остеона компактного вещества костной ткани // Тезисы XI съезда анатомов, гистологов и эмбриологов. - Смоленск, 1992. - С. 178.
122. *Орехова Л.Ю.* Иммунологические механизмы в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта: Автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.01.22, С-Пб. Мед. акад.-С. - Пб., 1997. - 34 с.
123. *Орехова Л.Ю., Прохорова О.В., Кудрявцева Т.В.* Возможные пути влияния на репаративный остеогенез при заболеваниях пародонта // Пародонтология. - 2000. - № 2 (16). - С. 16-23.
124. *Осипенко А.В., Грицук А.И.* Роль окислительного метаболизма в биоэнергетике регенерирующей костной ткани // Патол физиол. и эксперим. терапия, 1986. Вып.1. - С. 70-74.
125. *Орібко І.Б.* Профілактика дегенеративно-дистрофічних змін в комплексному лікуванні внутрішньосуглобових переломів: Автореф. дис....канд. мед. наук. - К., 2001.- 18 с.

126. *Орібко І.Б.* Динаміка біохімічних показників крові після застосування препарату “Купір” в комплексному лікуванні внутрішньосуглобових переломів кісток // Ортопедия, травматология та протезирование. - 2000. - № 2. - С. 128.
127. *Перова М.Д.* Исходы хирургического лечения пародонтита с применением остеозамещающих имплантационных материалов // Новое в стоматологии. - 1999. - № 4. - С. 36-43.
128. *Пикалюк В.С., Ивченко В.К., Романюк Б.П.* Регенерация скелета и факторы определяющие ее – Луганск, 1995. - 152 с.
129. *Поворознюк В.В.* Остеопороз у населення України: фактори ризику, клініка, діагностика, профілактика і лікування: Автореф.дис...д-ра мед.наук: 14.01.21 / Укр.наук.-досл. ін-т травматології та ортопедії. - К., 1998. – 48 с.
130. *Поворознюк В.В.* Постменопаузальний остеопороз: механізми розвитку, фактори ризику, клініка, діагностика, профілактика та лікування // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 1998. - № 1. - С. 98-111.
131. *Поворознюк В.В., Грохольський А.П., Фліс О.В.* Застосування магнітотерапії та альфакальцидолу для лікування генералізованого пародонтиту // Новини стоматології. - 1999. - № 4. - С. 65-69.
132. *Поворознюк В.В., Мазур І.П., Вишняк Г.Н.* Системний остеопороз в розвитку захворювань пародонта // Вісник стоматології. - 1997. - № 4. - С. 554-556.
133. *Політун А.М.* Епідеміологія, особливості розвитку хвороб пародонту і їх профілактика в умовах біогеохімічного дефіциту фтору та йоду: Автореф. дис...д-ра мед. наук: 14.00.21 / Нац. мед. ун-т. - К., 1996. - 50с.
134. *Поляков И.В., Соколов И.С.* Практическое пособие по медицинской статистике. - Л.:Медицина, 1975. – 72 с.
135. *Помойницкий В.Г., Фастовец Е.А.* Общие принципы остеотропной терапии генерализованного пародонтита // Современная стоматология. - 2000. - № 4. - С. 26-28.

136. *Портнов Ф.Г., Воробьева Л.Ф., Катанджану Л.А. и др.* Исследование минерального состава ротовой жидкости у больных катаральным хроническим генерализованным пародонтитом в процессе лечения методом электронноионной рефлексотерапии // Регуляция фосфорно-кальциевого обмена в норме и патологии. - Рига: РМИ. - 1987. - С. 216-222.
137. *Потапчук А.М.* Кальцій-фосфатні кераміки – різновид стоматологічних матеріалів // Вісник стоматології. - 1998. - № 3. - С. 62-67.
138. *Протункевич О.О.* Вплив комплексів вітамінів, макро-і мікроелементів на метаболічну систему підтримки кислотно-лужного гомеостазу // Автореф. дис...канд. біол. наук. - Одеса, 1998. - С. 16.
139. *Прохончуков А.А., Жижина Н.А., Тигранян Р.А.* Гомеостаз костной ткани в норме и при экстремальном воздействии. - М.: Наука, 1984. – 200 с.
140. *Прохончуков А.А., Логинова Н.К., Жижина Н.А.* Функциональная диагностика в стоматологической практике. - М.: Медицина, 1980. – 272 с.
141. *Рабухина Н.А.* Рентгенологическое исследование больных с заболеваниями парододнта // Зубоврачебный вестник. - 1993. - № 3. - С. 16-23.
142. *Рабухина Н.А., Аржанцев А.П.* Рентгендиагностика в стоматологии. - М.: МИА, 1999. - 451 с.
143. *Рабухина Н.А., Аржанцев А.П., Грудянов А.И.* Рентгенологические изменения костной ткани у больных с различными формами пародонтита // Стоматология. - 1991. - Т.70, № 5. - С. 23-25.
144. *Рассел Р.Д.* Нарушение обмена кальция: Пер. с англ. - М.: Медицина, 1985. - 220 с.
145. *Рахматуллина А.И.* О патогенезе остеопороза // Казанский медицинский журнал. - 1996. - № 1. - С. 55-56.
146. *Решетов П.Д.* Факторы роста костной ткани // Ортопедия, травматология и протезирование. - Харьков, 1994, № 4. - С. 89.
147. *Родионова С.С.* Эффективность остеохина при лечении постменопаузальной и сенильной формы остеопороза // Терапевтический архив. - 1995. - № 4. - С. 43-45.

148. *Результаты* использования препарата остеохинон у пациентов с различной патологией опорно-двигательного аппарата / Родионова С.С., Колондаев А.Ф., Соколов В.А., и др. // Остеопороз и остеопатии. – 1999 .- № 1. -С. 1-4.
149. *Рожинская Л.Я.* Остеопороз: диагностика нарушений метаболизма костной ткани и кальций-фосфорного обмена // Клиническая лабораторная диагностика. - 1998. - № 5. - С. 25-32.
150. *Романенко О.Н.* Остеогенная активность губчатой кости альвеолярных отростков при генерализованном пародонтите // Вісник стоматології. - 1996. - № 5. - С. 346-352.
151. *Салихова М.М-А.* Применение кальцитрина в комплексном лечении пародонтита // Стоматология. - 1991. - Т.70, № 3. - С. 17-19.
152. *Сашкина Т.И.* Особенности местного иммунитета при воспалительных процессах пародонта // Российский конгресс по патофизиологии. - М., 2000. - 264 с.
153. *Свешников А.А., Офицерова Н.В., Ральникова С.В.* Гормональная регуляция костеобразования при переломах // Стресс, адаптация, функциональные нарушения. - Кишнев: Штиинца, 1984. - С. 291.
154. *Симен И., Ригс Б.* Нарушение метаболизма кальция: Пер. с англ. -М.: Медицина, 1985. - 270 с.
155. *Скляр В.Е., Косенко К.Н., Киселюк С.А.* Исследование состояния пародонта у школьников разных возрастных групп // Стоматология. - 1991. - № 6 - С. 52-54.
156. *Скоблин А.П., Белоус А.М.* Микроэлементы в костной ткани. - М.: Медицина, 1968. - 232 с.
157. *Слуцкий Л.И.* Современные представления о коллагеновых компонентах хрящевой ткани (обзор) // Вопр. мед. химии, 1985. - С. 10-17.
158. *Сметник В.П.* Климактерические расстройства и принципы заместительной гормонотерапии. - М., 1994. - 112 с.

159. *Смоляр Н.И., Ковалюк И.С.* Активность фосфатаз слюны и крови при пародонтозе // *Стоматология*. - 1974. - Т.53, № 6. - С. 25-27.
160. *Судзиловский Ф.В., Корнев М.А., Корнева Е.Ф.* Изменчивость показателей минеральной насыщенности костей кисти подростков и юношей в норме и у спортсменов // *Индив. анат. мінливість органів...*- Полтава, 1993. - С. 241.
161. *Сукманский О.И.* Биологически активные вещества слюнных желез. - К.: Здоров'я, 1991. - 112 с.
162. *Сумароков Д.Д., Гуткин Д.В.* Влияние противовоспалительных препаратов на остеоиндуктивную активность костной ткани // *Фармакология и токсикология*. - 1988. - Т.51, № 6. - С. 73-76.
163. *Сумароков Д.Д., Гуткин Д.В., Швырков М.Б.* Влияние соматотропного гормона и ретаболила на остеоиндуктивную активность костной ткани // *Ортопед. травматол.* - 1988. - № 2. - С. 66-69.
164. *Титов В.Н.* Методические и диагностические аспекты определения содержания кальция // *Клинико-лабораторная диагностика*. - 1996. - № 2.-С. 23-26.
165. *Торбенко В.П., Касавина Б.С.* Функциональная биохимия костной ткани. - М.: Медицина, 1977. - 272 с.
166. *Удовицкая Е.В.* Эндокринологические аспекты стоматологии. - М.: Медицина, 1975. - 190 с.
167. *Удовицкая Е.В., Лещук Т.Ф.* Активность щелочной фосфатазы слюны как показатель состояния пародонта // *Стоматология*. - 1971. - Т.50, № 5. - С. 80.
168. *Урбах В.Ю.* Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях.- М.: Медицина, 1975. - 290 с.
169. *Фастовець О.О.* Клініко-патогенетичне обґрунтування корекції порушень метаболізму кісткової тканини у хворих на генералізований пародонтит: Автореф. дис...канд. мед. наук. - Київ, 2000. - 31 с.

170. *Фастовець О.О.* Системні порушення метаболізму кісткової тканини у хворих на генералізований пародонтит // Вісник стоматології. - 2000. - № 2.- С. 312-316.
171. *Федоров Ю.А.* Профилактика заболеваний зубов и полости рта.-Л.: Медицина, 1987. - 190 с.
172. *Франке Ю., Рунге Г.* Остеопороз: Пер.с нем.- М. Медицина, 1995.- 300 с.
173. *Фурцева Л.Н.* Исследование метаболизма коллагена при заболеваниях опорно-двигательного аппарата у взрослых и детей: Автореф. дис....канд. мед. наук: 14.00.22. / Центр. Ин-т травматологии и ортопедии. -М., 1971. - 22 с.
174. *Хохлова Е.Ю., Воложин А.И., Марков Б.П.* Состояние пародонта у больных с гипострогенемией в зависимости от выраженности системного остеопороза // Стоматология. - 1995.-Т.74, № 2. - С. 31-33.
175. *Цепов Л.М.* Патогенетические аспекты в лечении генерализованного пародонтита при постменопаузальном остеопорозе (обзор литературы) // Пародонтология. - 1998. - № 1. - С. 10-12.
176. *Цепов Л.М., Николаев А.И.* Регуляция регенерации при хирургических вмешательствах на пародонте // Пародонтология. - 2002. - № 1-2 (23). - С. 32-36.
177. *Шараєв П.Н.* Визначення сумарних глікозаміногліканів в біологічних рідинах // Лабор. Дело. – 1987. - № 5. – С. 3-5.
178. *Ainamo J., Barmes D., Beagrie G., Cutress T., Martin J.* Development of the World Helth Organization (WHO) Communiti Periodontal Index of Treatment Needs (CPTIN) // Int. Dent. J. - 1982. - V. 32. - P. 281-285.
179. *Ainamo J.* Significance of epidemiologic research in the understanding of periodontal disease // Scand. J. Res. - 1992. - V.100. - P. 39-46.
180. *Ake Y., Funagahi K., Mitsubara T. et al.* Cultured osteoblast syntesis nitric oxide in response to cytokines and lipopolysaccharide // Kobe J. Med. - 1994. -V. 40. - P. 125-137.

181. *Anderegg C.R., Martin S.J., Gray J.L., Mellonig J.T., Gher M.E.* Clinical evaluation of the use of decalcified freeze-dried bone allograft with guided tissue regeneration in the treatment of molar furcation invasions // *J. Periodontol.* - 1991. - V.66. - P. 397-402.
182. *Anderegg C.R., Metzler D.G., Nicoll B.K.* Gingiva thickness in guided tissue regeneration and associated recession at facial furcation defects // *J. Periodontol.* - 1995. - V.66. - P. 397-402.
183. *Aoki H.* Calcium phosphate ceramik having tissue adhesive function // *Design of multiphase biomedical materials: Rep. Of spec. project res. Supported by the Ministry of education, science and culture.* - 1983. - V. 32, № 2. – P. 234-238.
184. *Bagambisa F.B., Kappert H.F., Schilli W.* Interfacial reactions of osteoblasts to dental and implant materials // *J. Oral Maxillofac. Surg.* - 1994. - V. 54, № 3. - P. 52-56.
185. *Black A.J., Topping J., Durham B. et. al.* A detailed assessment of alterations in bone turnover, calcium homeostasis, and bone density in normal pregnancy // *J. Bone and Miner. Res.* - 2000. - V. 15. - № 3. - P. 557-565.
186. *Calvo M.S., Eyre D.R., Gundberg C.M.* Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover // *Endocrine Rev.* - 1996. - V.17, № 4. - P. 333-368.
187. *Carranza F.* Glickmans Clinical Periodontology. - Philadelphia; W.B. Saunders Company, 1990. - 1018 p.
188. *Caton J.G.* Management of defects produced by periodontitis // *Pract. Periodontics Aesthet. Dent.* - 1993. - V.5. - P. 56-57.
189. *Caton J.G., Greenstein G., Zappa U.* Synthetic bioabsorbable barrier for regeneration in human periodontal defects // *J. Periodontol.* - 1994. - V.65. - P. 1037-1045.
190. *Christenson R.H.* Biochemical markers of bone metabolism; an overview // *Clin. Biochem.* - 1997. - V. 30, № 8. - P. 573-693.
191. *Claffey N.* New attachment and tissue regeneration // *Int. Dent.J.* - 1992. - V. 42. - P. 71-77.

192. *Cortellini P., Bowers G.* Periodontal regeneration of intrabony defects; an evidence-based treatment approach // *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*. - 1995. - V.15, № 2. - P. 128-145.
193. *Damoulis P.D., Alexander M.B.* The role of cytokines in the pathogenesis of periodontal diseases // *Periodontology*. - 1994. - P. 485-490.
194. *Dennis J.E., Konstantakos E.K., Arm D., Caplan A.I.* In vivo osteogenesis assay; a rapid method for quantitative analysis 1 // *Biomaterials*. - 1998. - V. 19, № 15. - P. 1323-1328.
195. *Dodson S.A., Takei H.H., Carranza F.A.* Clinical success in regeneration; report of a case // *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*. - 1996. - V. 16, № 5. - P. 455-461.
196. *Douglass C.W.* Epidemiology of periodontal disease // *Curr. Opin. Dent.* - 1991. - V. 1. - P. 12-16.
197. *Fall P.M., Kennedy D., Smith J.A.* Comparison of serum and urine assays for biochemical markers of bone resorption in postmenopausal women with and without hormone replacement therapy and in men. // *Osteoporosis Int.* – 2000. - V. 11, № 6. – P. 481-485.
198. *Frey S.* Etude d'une methode d'exploration et du taux normal de l'hydroxyproline du serum // *Biochem., Biophys.*- 1965.- 3, №2. – P. 446-450.
199. *Genco R.J., Loe H.* The role of systemic conditions and disorders in periodontal disease // *Periodontology* 2000. - 1993. - V.2. - P. 98-116.
200. *Gherzi G., Dong H., Goldstein L.A., Yeh Y., Hakkinen L., Chen W.T.* Regulation of fibroblast migration on collagenous matrix by a cell surface peptidase complex // *J.Biol. Chem.* - 2002. - V. 27, № 32. - P. 31-41.
201. *Grigorian A.S., Frolova O.A., Ivanova E.V.* Morphogenesis of early stages of periodontal inflammations // *Stomatologiya*. - 2002. - № 81(1). - P.19-25.
202. *Gulko P.S., Mulloy A.L.* Glucocorticoid-induced osteoporosis; patogenesis, prevention and treatment // *Clin. And exp. Rheumatol.* - 1996. - V.14. - P. 199-206.

203. *Halleen J.M., Alatalo S.L., Suominen H.* Tartrate-resistant acid phosphatase 5b; a novel serum marker of bone resorption // *J. Bone and Miner. Res.* - 2000. - V. 15, № 7. - P. 1337-1345.
204. *Hildebolt C.F.* Osteoporosis and oral bone loss // *Dento-Maxillo-Facial Radiol.* - 1997. - V. 26. - P. 512-514.
205. *Holden C.M., Bernard G.W.* Ultrastructural in vitro characterization of a porous hydroxyapatite / bone cell interface // *J. Oral Implantol.* - 1990. - V.16, № 2. - P. 86-93.
206. *Jeffcoat M.K.* Osteoporosis: a possible modifying factor in oral bone loss and periodontal disease // *J. of Periodontologu.* - 1996. - V. 67, № 1. - P.312-321.
207. *Jimenes S.A.* Biochemical aspects of repair and its cellular control Osteoarthritis. A suitable case for treatment (Proceeding of a symposium held at the 11-th European Congress of Rheumathology in Athens, Juli 1987). - Basel, Schweiz, EULAR Publischers, 1988. - P. 19-24.
208. *Iqbal M.M.* Osteoporosis: epidemiology, diagnosis and treatment // *South. Med. J.* - 2000. - V. 93, № 1. - P. 2-18.
209. *Kelly J.E., Harvey C.R.* Basic dental examination findings of person 1-74 years, Unated States 1971-1974. - Hyattsville, MD, U.S.P.H.S., US Department of Health<Education and Welfare, National Center for Health Statistics. Publication No. (PHS) 79-1662, Series 11, No. 214, 1979.
210. *Kinane D.F.* // Periodontal diagnostics. - 2000. - V.15. - P. 34-41.
211. *Kingsmill V.J., Boyde A.* Mineralisation density of human mandibular bone: quantitative backscattered elektron image analisis. // *J. Anatomy.* – 1998. – V. 192. – P. 245-256.
212. *Lang N.P.* Epidemiology of periodontal disease // *Arch. Oral, Biol.* - 1990. - V. 35, Suppl. - P. 98-114.
213. *Lee A.J., Hodhes S., Eastell R.* Measurement of osteocalcin // *Ann. Clin. Biochem.* - 2000. - V. 37. - P. 432-446.

214. *Lerner V.Y., Modeer T., Krekmanova L.* Gingival crevicular fluid from patients with periodontitis contains bone resorbing activity // *European J. of Oral Sciences.* - 1998. - V. 106, № 3. - P. 778-787.
215. *Lindy S., Halme J.* Collagenolytic activity in rheumatoid synovial tissue. // *Clin. Chim. Acta.* – 1973. - V. 47, № 2. – P. 153-157.
216. *Looker A.S., Bauer D.S., Chesnut C.Y.* Clinical use of biochemical markers of bone remodeling: current status and future directions // *Osteoporosis Int.* - 2000. - V. 11, № 6. - P. 467-480.
217. *Manolagas S.C.* Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis // *Endocrine Rev.* - 2000. - V.21, № 2. - P. 115-137.
218. *Mesa F.L., Aneiros J., Cabrera A., Bravo M., Caballero T., Revelles F.* Antiproliferative effect of topic hyaluronic acid gel. Study in gingival biopsies of patients with periodontal disease // *Histol. Yistopatology.* - 2002. - V.17, № 3. - P. 747-753.
219. *Miyazaki H., Pilot T., Leclerque M.-H., Barmes D.E.* Profiles of periodontal conditions in adultst measured by CPITN // *Int. Dent. J.* - 1991 b. - V. 41.- P. 74-80.
220. *Mundy G.R.* Inflammatory mediators and the destruction of bone // *J. Periodontol. Res.* - 1991. - V. 26. - P. 213-217.
221. *Nishihara T.* Actinobacillus actinomycetem-comitans Y4 capsular – polysaccharide like polysaccharide promotes osteoclast-like cell formation by interleukin-1 alpha production in mouse marrow cultures // *Infection and immunity.* - 1995. - V. 63, № 5. - P. 1893-1898.
222. *Nyman S., Gottlow J., Lindhe J.* The regenerative potential of the periodontal ligament // *J. Clin. Periodontol.* - 1982. - V. 9. - P. 257-265.
223. *Nyman S., Gottlow J., Lindhe J., Karring T., Wennstrom J.* New attachment formation by guided tissue regeneration // *J. Periodontol. Res.* - 1987. - V. 22. - P. 252-254.

224. *Page R.C.* Periodontal therapy: Prospects for the future // *J. Dent. Res.* - 1995. - V. 74. - P. 1118-1128.
225. *Reddi A.H.* Role of morphogenetic proteins in skeletal tissue engineering and regeneration // *Nature Biotechnology.* - 1998. - V. 16, № 3. - P. 247-252.
226. *Rogers A., Hannon R.A., Eastell R.* Biochemical markers as predictors of rates of bone loss after menopause // *J. Bone and Miner. Res.* - 2000. - V. 15, № 7. - P. 1398-1404.
227. *Rosen C.J., Tenenhouse A.* Biochemical markers of bone turnover. A look at laboratory tests that reflect bone status // *Postgraduate Med.* - 1998. - V. 104, № 4. - P. 21-30.
228. *Sander L., Karring T.* New attachment and bone formation in periodontal defects following treatment of submerged roots with guided regeneration // *J. Clin. Periodontol.* - 1995. - V. 22. - P. 295-299.
229. *Schwartz Z., Goultschim J., Dean D.D.* Mechanisms of alveolar bone destruction in periodontitis // *Periodontology* 2000. - 1997. - № 14. - P. 158-172.
230. *Sequier S., Gogly B., Bodineau A., Godeau G., Brousse N.* Is collagen breakdown during periodontitis linked to inflammatory cells and expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in human gingival tissue? // *J. Periodontol.* - 2001. - V. 72, № 10. - P. 1398-1406.
231. *Shi F., Yu S., Xu L.* Measurement and analysis of bone mineral density of lumbar vertebrae and alveolar bone in patient with periodontitis // *Chinese J. of Stomatology.* - 1996. - V. 31, № 1. - P. 3-5.
232. *Smith J.A., Fall P.M., Kennedy D.* Comparison of serum and urine assays for biochemical markers of bone resorption in postmenopausal women with and without hormone replacement therapy and in men // *Osteoporosis Int.* - 2000. - V. 11, № 6. - P. 481-485.
233. *Sones A.D., Walinsky Y.E., Kratochvil F.J.* Osteoporosis and mandibular bone resorption a prosthodontic perspective // *J. Prosthet. Dent.* - 1986. - V. 56, № 6. - P. 47-52.

234. *Stegeman H.F.* A simple procedure for the determination of hydroxyproline in urine and bone. // *Biochem. Med.* – 1952. – V. 3. – P. 32-30.
235. *Yilmaz N., Bayram M., Erbagci A.B.* Diagnostic value of biochemical markers of bone turnover and postmenjpausal osteoporosis // *Clin. Chem. Lab. Med.* - 1999. - V. 37, № 2. - P. 137-143.
236. *Van Dyke T.E., Lester M.A., Shapira L.* The role of host response in periodontal disease progression: Implications for future treatment strategies // *J. Periodontol.* - 1993. – V. 64. - P. 792-806.
237. *Wactawski-Wende J., Grossi S.G., Trevisan M.* The role of osteopenia in oral bone loss and periodontal disease // *J. of Periodontology.* - 1996. - V. 67, № 10 Suppl. - P. 1076-1084.
238. *Weinstein R.S., Manolagas S.C.* Apoptosis and osteoporosis // *Am. J. Med.*- 2000.- V. 108, № 2. - P.153-164.
239. *Wiebe S.H., Yafesi M., Sandhu H.S.* // *Oral Diseases.* – 1996. – V. 2, № 2. – P.167-180.
240. *Wilson T.G., Kornmann K.S.* Fundamentals of periodontics.- Tokyo: Quintessence Publishing Co., 1996. - 504 p.