

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ
«УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ»

Непокупна-Слободянюк Тетяна Сергіївна

УДК [616.311.2-002-053.4/.5:616.31]-07-08

**КОМПЛЕКСНА ТЕРАПІЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ
ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ
КОРОТКОЧАСНОЇ ТА ДОВГОТРИВАЛОЇ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ
АЗИТРОМІЦИНОМ**

14.01.22 – стоматологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Полтава - 2015

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вищому державному навчальному закладі України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України, м. Полтава.

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор Скрипников Петро Миколайович, Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України, м. Полтава, кафедра післядипломної освіти лікарів-стоматологів, завідувач кафедри.

Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук, професор Самойленко Андрій Валерійович, кафедра терапевтичної стоматології Державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», завідувач кафедри;

- доктор медичних наук, професор Куцевляк Валентина Федорівна, кафедра стоматології та терапевтичної стоматології Харківської медичної академії післядипломної освіти, завідувачка кафедри.

Захист відбудеться «29» вересня 2015 року о 13:30 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д44.601.01 при Вищому державному навчальному закладі України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України за адресою: 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23.

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України (м. Полтава, вул. Шевченка, 23).

Автореферат розісланий «27» серпня 2015 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
кандидат медичних наук, доцент

О.В. Гуржій

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Пародонтопатогенні бактерії у складі «мікробної біоплівки» визнано основним етіологічним чинником хронічного генералізованого пародонтиту (ХГП). Вони проникають у тканини періодонту, лімфо-, гемоциркуляторне русло й призводять до запалення і деструкції тканин переважно опосередкованими механізмами (Wang P.L., 2010), а ерадикувати їх досить складно. Реколонізація мікробної біоплівки, участь численних механізмів запалення в патогенезі хронічного пародонтиту, процеси ремоделювання тканин підтримують прогресування захворювання (Шинкевич В.И., Кайдашев И.П., 2012). Тому, важливою є розробка раціональної терапії з використанням антибіотиків у комплексі пародонтологічного лікування.

У вітчизняній літературі відзначена терапевтична ефективність при хронічних формах пародонтиту багатьох антибіотиків: кліндаміцину, азитроміцину, мідекаміцину, рокситроміцину, доксицикліну, граміцидін С, амоксициліну й клавуланату, офлоксацину, ципрофлоксацину; препаратів групи нітроїмідазолів та їх комбінацій (Грудянов А.И. и др., 2004; Артюшкевич А.С., 2010; Островський О., 2013). При загостренні хронічного пародонтиту, а також при пародонтальному абсцедуванні, ефективним вважають застосування макролідів: рокситроміцин, мідекаміцин та азитроміцин, що володіють цілою низкою терапевтичних ефектів (Гаврилова О.А. и др., 2009; Oteo A. et al., 2010; Wang P.L., 2010). Зокрема, азитроміцин зменшує чисельність шести видів пародонтопатогенних бактерій на 14-й день після початку лікування (Gomi K. et al., 2007; Yashima A. et al., 2009); попереджує транзиторну бактеріємію у 80% випадків, яка супроводжує скейлінг і зняття під'ясених відкладень (Morozumi T. et al., 2010).

Довготривале застосування азитроміцину у субантибактеріальних дозах протягом від 12 тижнів до року, реалізує протизапальну дію (O'Connor S.M. et al., 2003; Lai P.C. et al., 2011). Також виявляє імуномодельючий ефект, впливаючи на продукцію цитокінів, змінюючи функції поліморфноядерних клітин, запобігаючи надмірному запаленню і пов'язаному пошкодженню тканин та інші протизапальні механізми (Aminov R.I., 2013). Отже, азитроміцин є одним з найбільш ефективних і сучасних антибіотиків, не тільки внаслідок відповідного антимікробного спектру, а й завдяки ряду додаткових властивостей (Marsh P.D., 2003; Sampaio E. et al., 2011).

В літературі обговорюються переважно дві стратегії застосування азитроміцину, в т.ч. і для лікування ХГП, – коротким і тривалим курсом (Юдина Н.А., Курочкина А.Ю., 2009; Gomi K. et al., 2007; Haas A.N. et al., 2008; Mascarenhas P. et al., 2008). Разом з тим, залишається остаточно не визначеним питання щодо схем його призначення при ХГП. Ці підходи необхідно досліджувати для

подальшого використання у практиці. Тому важливим питанням є з'ясування оптимального режиму застосування азитроміцину.

Враховуючи численні патогенетичні механізми розвитку ХГП, для підвищення чутливості моніторингу активності його перебігу, окрім клінічних індексів, запропоновано багато додаткових маркерів (Машенко І.С., 2002; Totan A. et al., 2006; Kadkhodazadeh M. et al., 2013). Серед них, визначення у вмісті пародонтальних кишень активності АЛТ, АСТ може бути чутливим, доступним і простим методом вивчення активності руйнування періодонтальної зв'язки у конкретній ділянці запалення. А ІЛ-1 β має відношення до посилення локального імунітопосередкованого запалення і його локальна концентрація відображає сумарну активність основних прозапальних імунних процесів.

Таким чином, хронічний пародонтит розвивається внаслідок порушеної відповіді макроорганізму на пародонтопатогенні представники під'ясенної мікробіоти і становить найпоширеніше хронічне запальне захворювання у людини. ХГП спричиняє потенційно негативні наслідки для загального стану здоров'я. Тому його ефективне лікування є актуальним питанням.

Зв'язок роботи з науковими програмами. Дисертаційна робота є самостійним фрагментом НДР ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» за угодою із МОЗ України «Визначення ролі поліморфізму Toll-подібних рецепторів у механізмах розвитку імунітопосередкованих захворювань» ДР№ 0109U001629. Авторка є безпосереднім виконавцем фрагменту зазначеної теми.

Мета дослідження – розробка комплексної терапії хронічного генералізованого пародонтиту шляхом дослідження режимів призначення азитроміцину для покращення ефективності лікування та його віддалених наслідків.

Завдання дослідження:

1. Визначити й обрати оптимальні за інформативністю біомаркери, які об'єктивно відображають рівень запалення в періодонтальній зв'язці додатково до клінічних методів обстеження пацієнтів.

2. Вивчити ефективність комплексної терапії хворих на хронічний генералізований пародонтит із застосуванням короткочасної антибіотикотерапії азитроміцином, та оцінити безпосередні і віддалені результати лікування.

3. Вивчити ефективність комплексної терапії хворих на хронічний генералізований пародонтит із застосуванням тривалої антибіотикотерапії азитроміцином, та оцінити безпосередні і віддалені результати лікування.

4. Порівняти ефективність комплексної терапії хворих на хронічний генералізований пародонтит із застосуванням короткочасної та тривалої антибіотикотерапії азитроміцином за безпосередніми та віддаленими результатами лікування.

Об'єкт дослідження. Лікування хронічного генералізованого пародонтиту у дорослих.

Предмет дослідження. Комплексна терапія хронічного генералізованого пародонтиту із застосуванням системної антибіотикотерапії азитроміцином.

Методи дослідження. Для діагностики й верифікації діагнозу ХГП I, II та III ступенів тяжкості використано стандартні клінічні методи дослідження, згідно протоколів надання стоматологічної допомоги, затверджених МОЗ України.

Для визначення стоматологічного суб'єктивного самопочуття пацієнтів використано візуальну аналогову шкалу самооцінки.

Визначення ІЛ-1 у вмісті пародонтальних кишень відображало сумарну активність основних локальних імунних процесів у періодонті; рівні активності АЛТ та АСТ у пародонтальних кишнях слугували біомаркерами локального запального руйнування тканин пародонту.

За допомогою статистичних параметричних і непараметричних методів встановлено взаємозв'язок і відповідність обраних для дослідження біомаркерів клінічним ознакам; показана достовірність змін інтенсивності запалення пародонту в динаміці, після первинного лікування.

Наукова новизна одержаних результатів. Шляхом порівняння клінічних об'єктивних, суб'єктивних даних та біомаркерів активності запалення у періодонтальній зв'язці, вперше доведено ефективність призначення тривалого курсу азитроміцину у комплексі лікування ХГП I-III ступенів тяжкості у пацієнтів без та із супутніми хронічними захворюваннями, із задовільною переносимістю препарату. Так, клінічна ефективність спостерігалася у 80% хворих протягом 360 днів. Достовірно менша кількість загострень ХГП протягом терміну дослідження відзначена у пацієнтів, яким проводили довготривалий курс додатково до комплексної місцевої пародонтологічної терапії.

Отримані нові підтвердження цього клінічного ефекту у вигляді зниження активності АЛТ, АСТ і рівня ІЛ-1 β у вмісті пародонтальних кишень протягом терміну дослідження, що відображає меншу інтенсивність запальної деструкції тканин пародонту.

Вперше отримано підтвердження клінічних переваг застосування тривалого (13 тижнів) курсу азитроміцину над триденним у комплексі лікування хворих на ХГП I, II, III ступенів тяжкості, що також підтверджено достовірно більш значним і тривалішим зниженням активності АЛТ, АСТ і рівня ІЛ-1 β у вмісті пародонтальних кишень.

Отримано подальше підтвердження клінічної ефективності триденного курсу застосування азитроміцину у комплексній терапії ХГП I, II і III ступенів тяжкості у пацієнтів із супутніми хронічними захворюваннями. Вона складає терміни з 30-го дня після лікування до 180-го дня, без підтримуючої пародонтологічної терапії у

50% пацієнтів. Вперше продемонстровано, що клінічний ефект супроводжувався достовірним зниженням середніх показників ІЛ-1 у пародонтальних кишнях – з 30-го до 180-го ± 5 дня ($66,9 \pm 14,1$, $99,9 \pm 27,9$ та $198,8 \pm 36,4$ пг/мл, відповідно), АСТ – з 30-го до кінця дослідження ($44,1 \pm 17,2$, $72,6 \pm 18,0$, $83,7 \pm 16,2$ та $82,9 \pm 18,6$ Од/л, відповідно); і АЛТ – до 90-го дня ($65,8 \pm 13,5$ Од/л), порівняно з контрольною групою без азитроміцину. Це відображає зменшення деструкції періодонту у подальшому.

Вперше обґрунтовано доцільність поєданого визначення рівнів АЛТ, АСТ та ІЛ-1 у вмісті пародонтальних кишень у якості біомаркерів активності запальних процесів у періодонтальній зв'язці при ХГП.

Отримано додаткове підтвердження ефективності застосування візуальної аналогової шкали для оцінки власного стану стоматологічного здоров'я пацієнтів.

Практичне значення одержаних результатів. Доведено доцільність застосування довготривалого курсу азитроміцину у комплексній терапії ХГП I-III ступенів тяжкості, який рекомендовано призначати по 500 мг 1 раз на день 7 днів, далі по 500 мг 1 раз на тиждень 12 тижнів. Сформульовані показання для призначення азитроміцину у комплексі терапії: наявність у пацієнтів ХГП I-III ступенів тяжкості, загострений перебіг; вік від 26 до 70 років (середній – 47 років); відсутність або наявність супутніх хронічних запальних компенсованих захворювань, які здатні модифікувати перебіг ХГП. Отримано деклараційний патент України на корисну модель (№ 88041, опубл. 25.02.2014) на розроблений спосіб системної антибіотикотерапії при лікуванні ХГП.

Рекомендовано застосування короткого курсу азитроміцину (по 500 мг 1 раз на день, 3 дні) у комплексній терапії ХГП I-III ступенів тяжкості, при загостреному перебігу, у пацієнтів в т.ч. із супутніми хронічними захворюваннями, які можуть модифікувати ХГП, за неможливості застосування тривалого курсу, з прогнозуємою клінічною ефективністю 50% протягом до 180 ± 5 днів.

Використані у дослідженні додаткові методики моніторингу активності запалення у періодонтальній зв'язці при ХГП, рівні ІЛ-1, АСТ, АЛТ, є доступними й інформативними біомаркерами. Рекомендовано визначення АЛТ, АСТ у вмісті пародонтальних кишень для визначення інтенсивності запалення при ХГП I-III ступенів тяжкості. Рекомендовано визначення концентрації ІЛ-1 у пародонтальних кишнях для визначення активності сумарного імунного запалення при ХГП I-III ступенів тяжкості.

Рекомендовано застосування візуальної аналогової шкали для оцінки суб'єктивного стану стоматологічного здоров'я пацієнтів.

Матеріали дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрі післядипломної освіти лікарів-стоматологів ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава; на кафедрі стоматології Харківського національного медичного університету; у практичній діяльності комунальної

установи «Полтавський обласний центр стоматології – стоматологічна клінічна поліклініка», м. Полтава та комунального закладу «Обласна стоматологічна поліклініка», м. Дніпропетровськ.

Особистий внесок здобувача в отриманні результатів наукових досліджень. Автором проведено патентно-інформаційний пошук, проаналізована наукова література, викладено результати досліджень та сформовано основні положення й висновки у відповідності до мети і задач дослідження. Автор самостійно виконувала клінічні дослідження та лікування пацієнтів; самостійно провела частину статистичної обробки отриманих результатів, написала розділи роботи, сформулювала висновки й практичні рекомендації. У роботах, що опубліковані в співавторстві, особистий внесок визначається рівною долею участі.

Автор висловлює подяку науковим співробітникам НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики УМСА за проведення твердофазного імуноферментного аналізу та кінетичного фотометричного дослідження.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації представлені на: VI науково-практичній конференції «Інноваційні технології в стоматології» (Тернопіль, 2014); науково-практичній конференції «Актуальні проблеми терапевтичної та дитячої стоматології», (Полтава, 2014); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Мультидисциплінарний підхід в лікуванні ортодонтичних пацієнтів» (Полтава, 2015); засіданні апробаційної ради ВДНЗУ «УМСА» (Полтава, 2015).

Публікації. Основні положення дисертаційного дослідження викладені в 7 наукових публікаціях, із яких: 4 статті у наукових фахових виданнях України, 1 стаття у зарубіжному друкованому виданні (Грузія), 1 тези у матеріалах конференції. Отримано 1 деклараційний патент України на корисну модель.

Структура дисертації. Дисертація викладена на 164 сторінках комп'ютерного тексту і складається зі вступу, 4-х розділів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел. Фактичні результати досліджень надані у 15 таблицях, ілюстровані 8 рисунками та 5 фотографіями. Бібліографія містить 261 джерело, з них 45 вітчизняних і 216 англомовних авторів.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкти та методи дослідження. Дослідження проводилося в період з 2009 по 2013 рік на базі клініки «Медікол плюс», м. Київ, кафедри післядипломної освіти лікарів-стоматологів ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава) та Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ

розвитку патології та фармакогенетики Української медичної стоматологічної академії.

Критеріями включення у дослідження були: 1) наявність у пацієнтів хронічного генералізованого пародонтиту I, II, III ступенів тяжкості, загострений перебіг; відмова від радикальних хірургічних методів лікування; 2) підписання інформованої згоди.

Критерії виключення з дослідження: 1) внутрішні та/або гострі запальні захворювання, які не контролюються; 2) клінічно значимі відхилення лабораторних показників від норми; 3) прийом будь-яких медикаментів, які впливали б на досліджені в роботі показники.

Перед включенням у клінічне дослідження, пацієнтам проводили скринінгове обстеження та верифікували діагноз. Визначали клінічні стоматологічні індекси, проводили рентгенологічне дослідження, загальний аналіз крові, аналіз крові на глюкозу. Клінічні дослідження, згідно стандартів стоматологічної допомоги, затверджених МОЗ України, використано наступні: анамнез, гігієнічний індекс Федорова-Володкіної (ГІ Ф.-В.), індекс Грін-Вермільона ($OHI-S=DI+CI$), РМА в модифікації С. Рагма, періодонтальний індекс Рассела (PI), глибина пародонтальних кишень (ПК), рівень рецесії ясен (РЯ), індекс рухомості зубів (IP), індекс кровоточивості (ІК). Верифікацію діагнозу проводили за узагальненими критеріями (Данилевський М.Ф., 2008; Білоклицька Г.Ф., 2006; Highfield J., 2009, Грудянов А.И., 2009): тривалий повільний перебіг хвороби з періодичним загостренням; симптоматичний хронічний гінгівіт; кровоточивість ясен; наявність над- і під'ясенних відкладень; пародонтальні кишень, ексудація; рентгенографічно: вертикальний та змішаний тип деструкції, остеопороз кісткової тканини міжзубних перетинок, пришийкове розширення періодонтальних щілин.

Стоматологічне суб'єктивне самопочуття визначали шляхом заповнення візуальної аналогової шкали (Соколова И.И., Заривчацкая Н.А., 2013). Прозапальний цитокін ІЛ-1 визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу (виробник реагентів ЗАО «Вектор-Бест», Росія) у вмісті пародонтальних кишень; активність ферментів цитолізу – АЛТ, АСТ – кінетичним фотометричним методом (Беркало Л.В. та ін., 2003).

Пацієнтів повторно обстежували через 14 ± 3 , 30 ± 5 , 90 ± 5 , 180 ± 5 і 360 ± 5 днів.

Аналіз цифрових результатів проводили за допомогою статистичних параметричних і непараметричних методів пакету програми «STATISTICA 6.0 for Windows».

Результати та їх обговорення. У дослідженні взяли участь 60 пацієнтів, віком від 26 до 70 років (середній вік – 47), із загостренням ХГП I, II та III ступенів тяжкості, врівноважено розподілені на три групи: за статтю, віком, тяжкістю пародонтиту. Для виключення впливу системних хронічних хвороб на наслідки

лікування, пацієнти були розподілені у групи «попарно», згідно принципів доказової медицини (Колесник Н.А., 2006). Супутні захворювання, за даними амбулаторних карток, були наступні: ІХС: стенокардія напруження, ФК I та II – 3, 2 і 4 пацієнта у 1-й, 2-й і 3-й групах, відповідно; ХОЗЛ – по 2 особи в кожній групі, хронічний гастрит із зниженою кислотоутворюючою функцією шлунку у стані ремісії – 2, 1, 3; ХЗН-I: хронічний некалькульозний пієлонефрит у стані ремісії, ХНН-0 – 1, 3, 2; хронічний некалькульозний холецистит у стані ремісії – 4, 5, 3; цукровий діабет, 2 тип у стані компенсації вуглеводного обміну – 1, 1, 2. На час дослідження супутні захворювання у всіх пацієнтів були у стані ремісії, згідно даних амбулаторних карток. Групи були врівноважені за основною масою середньостатистичних клінічних індексів.

Стандартне первинне пародонтологічне лікування (ППЛ 1) проводили всім пацієнтам у відповідності до протоколів МОЗ України, у кілька відвідувань. При різкій кровоточивості, ексудації з ПК, розпочинали із зняття явищ загострення. У всіх пацієнтів застосовували однакові медикаменти (Zircate[®] Prophy Paste, Dentsply, США; хлоргексидин 0,2%; перекис водню 3%, Лістерин[®] «Джонсон и Джонсон», Італія; «Парасепт», «БелакF», Владмива). Гігієнічна фаза ППЛ 1 мала за мету створити умови для самостійної гігієни. Зняття зубних відкладень проводили машинним та мануальним способами. При інструктажі з гігієни і призначеннях: всім використовували однакові засоби (ротові ванночки «Гівалекс» - 10 днів; флосинг; зубна паста «Новый жемчуг семь трав», ополіскувач «Лесной бальзам»).

Після проведення ППЛ 1 пацієнти були розподілені на три групи клінічного дослідження по 20 осіб. 9 осіб 1-ї групи зазначали, що раніше їм проводили лікування з приводу захворювання пародонту, або вони займалися самолікуванням з певним позитивним ефектом. Всі пацієнти 2-ї та 3-ї груп раніше проходили лікування пародонтиту неодноразово, але з недостатньою ефективністю, і висували скарги щодо частих епізодів загострення ХГП.

Пацієнтам 1-ї (контрольної) групи проводили тільки місцеве комплексне пародонтологічне лікування без антибіотикотерапії; у 2-й – додатково призначали «Азицин» (ЗАО «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна) по 500 мг один раз на день, 3 дні; у 3-й – призначали «Азицин» по 500 мг один раз на день – 7 днів, далі: по 500 мг один раз на тиждень – 12 тижнів.

При погіршенні гігієни та/або посиленні запалення у тканинах пародонту проводили підтримуюче пародонтологічне лікування (ППЛ: профгігієна, ревізія ПК, іригації/інстиляції).

Об'єктивними критеріями активності локального запалення пародонту були концентрації ІЛ-1 β , активність АЛТ і АСТ у вмісті пародонтальних кишень (Yoshie H. et al., 2007). АСТ і АЛТ є неспецифічними маркерами клітинного руйнування; ІЛ-1 відображає внесок сумарних імунних процесів у запалення (Grigoriadou M.E. et

al., 2010). Статистичне порівняння між групами до початку лікування не показало достовірних відмін.

Таким чином, в результаті скринінгу, верифікації й рандомізації ми встановили діагноз, визначили ступінь тяжкості ХГП та отримали три врівноважені групи.

Суб'єктивне самопочуття пацієнтів всіх груп, в динаміці дослідження, на основі узагальнених даних візуальної аналогової шкали, загалом, залишалося на достовірно «покращеному» рівні, як це показано далі.

Аналіз динаміки клінічних індексів пацієнтів 1-ї групи показав, що через 90 днів після лікування посилення запалення тканин пародонту спостерігалось у 13 пацієнтів з 20 (65%). Середні індекси: гігієни, кровоточивості, рухомості зубів, РМА та глибина власне ПК зростали (табл. 1), порівняно із станом відразу після ППЛ 1, залишаючись менше, ніж до лікування. Індекс Рассела збільшувався достовірно, порівняно із станом до лікування, що можна розцінювати як несприятливу ознаку і втрату позитивного ефекту стандартного лікування.

Таблиця 1

**Динаміка показників пацієнтів першої контрольної групи
(пародонтологічна терапія без азитроміцину)**

Середні показники	До початку лікування	Через 30 днів після лікування	Через 90 днів після лікування	Через 180 днів спостереження	Через 360 днів спостереження
Значення візуальної шкали, мм	43,60±20,39	82,0±22,14*	61,95±29,0*, **	70,20±24,92*,**	62,0±22,94*,**
ГІ Ф.-В., бали	2,74±0,33	1,93±0,36*	2,21±0,28*, **	2,34±0,40*, **	2,46±0,35*,**, ***
ОHI-S DI, бали	2,0±0,33	0,90±0,48*	1,14±0,38*,**	1,40±0,58*, **	1,37±0,59*,**
ОHI-S CI, бали	1,45±0,67	0,13±0,31*	0,42±0,55*,**	0,57±0,53*,**	0,67±0,54*,**
РМА, %	67,60±15,97	55,70±13,77*	59,95±13,44*,**	57,85±14,71*	64,35±17,08*,** #
ІК, бали	2,11±0,62	0,74±0,63*	1,7±0,84**	1,40±0,95*,**	1,75±0,76**
ІР, бали	0,61±0,65	0,39±0,55*	0,45±0,52*	0,48±0,41	0,58±0,54
ПК, мм	1,60±0,89	1,13±0,60*	1,37±0,66*,**	1,2±0,52*	1,47±0,66**,#
РЯ, мм	1,47±0,76	1,97±0,99*	2,01±0,97*	2,27±1,08*,**, ***	2,47±1,05*,**, ***,#
РІ Рассела, бали	3,80±1,25	3,77±1,51	3,97±1,42*	4,08±1,41*,**	4,25±1,36*,**, ***,#
ІЛ-1, пг/мл	224,6±40,5	111,7±28,0*	175,7±38,0*,**, ***	254,0±53,7 **,***, #	252,9±53,3**, ***,#
АСТ, Од/л	102,4±13,7	68,2±12,2 *	94,1±13,0 **,***	111,0±17,3 **, ***,#	110,7±17,5**, ***,#
АЛТ, Од/л	89,0±11,7	61,8±16,5 *	81,6±20,0 **,***	101,7±23,7*	104,9±22,0*

Примітки, тут і далі:

1. Статистична обробка методом Т-тесту для залежних величин.
- 2.* - $p < 0,05$ при порівнянні зі станом до початку лікування.
3. ** - $p < 0,05$ при порівнянні показників пацієнтів через 30 днів після лікування.
4. *** - $p < 0,05$ при порівнянні через 90 днів.
5. # $p < 0,05$ при порівнянні показників через 180 днів спостереження.

Отже, ефект ППЛ 1 тривав у 35% випадків до 90 днів у 1-й групі.

Найнижчі показники рівнів ІЛ-1, АСТ та АЛТ у ПК пацієнтів 1-ї групи були зареєстровані через 30 днів після ППЛ 1. З 90-го дня АСТ і АЛТ достовірно не відрізнялися від стану до ППЛ 1. Також починала зростати концентрація ІЛ-1. Динаміка цих показників випереджала клінічне погіршення. Далі, через півроку та через рік спостереження, в цілому для групи, середні рівні не відрізнялися достовірно від початкових (табл. 1).

Аналіз динаміки клінічних індексів у 2-й групі показав, що через 180 днів спостереження, середні індекси гігієни збільшувалися (табл. 2), хоча були менші, ніж до лікування.

Таблиця 2

**Динаміка показників пацієнтів другої досліджуваної групи
(триденний курс азитроміцину)**

Середні показники	До початку лікування	Через 30 днів після лікування	Через 90 днів після лікування	180 днів спостереження	360 днів спостереження
1	2	3	4	5	6
Значення візуальної шкали, мм	45,80±18,86	86,8±18,11*	84,85±18,10*	68,05±26,05*, **,***	57,75±23,91*, **,***
ГІ Ф.-В., бали	3,46±2,22	2,86±4,05	2,01±0,36*,**	2,29±0,43*, ***	2,35±0,29*, ***
ОНІ-S DI, бали	2,41±0,21	1,16±0,35*	1,29±0,23*	1,48±0,35*,**, ***	1,55±0,39*,**, ***
ОНІ-S CI, бали	1,42±0,77	0,02±0,07*	0,08±0,17*	0,24±0,28*,** ***	0,28±0,25*,** ***
РМА, %	66,05±19,29	51,30±14,14*	49,50±11,82*	53,45±14,56*,** ***	55,70±14,04*,**, ***
ПК, бали	2,0±0,62	0,54±0,34*	0,73±0,78*	1,17±0,92*,**	1,46±1,01*,**, ***
ІР, бали	0,73±0,52	0,4±0,34*	0,38±0,32*	0,52±0,46*,**, ***	0,54±0,43*,**, ***
ПК, мм	1,29±0,72	1,02±0,53*	1,0±0,54*	1,11±0,57*,**, ***	1,21±0,57**, ***,#
РЯ, мм	1,72±0,83	1,92±0,91	2,00±0,95*,**	2,01±1,03*	2,24±1,0*,** ***,#
РІ Рассела, бали	3,75±1,23	3,64±1,32*	3,65±1,31*	3,75±1,30**,***	3,91±1,34**, ***,#
ІЛ-1, пг/мл	227,3±45,6	66,9±14,1 *, **	99,9±27,9 *, ***	198,8±36,4**, ***, #	240,0±76,1 **, ***, #
АСТ, Од/л	95,0±23,6	44,1±17,2 *, **	72,6±18,0 *, ***	83,7±16,2 **,***	82,9±18,6 **, ***
АЛТ, Од/л	83,7±10,1	53,6±19,8 *, **	65,8±13,5 *, ***	87,5±33,7***,#	95,2±27,3 **,***, #

Аналогічна закономірність відзначена і для РМА, ІК, ІР та глибини власне ПК, $p \leq 0,05$. До значень «перед ППЛ 1» повернувся середній індекс Рассела. А середня РЯ достовірно перебільшувала стан до лікування. Посилення запалення тканин пародонту на цьому етапі дослідження, відзначено у половини пацієнтів. Клінічний ефект ППЛ 1 у поєднанні з триденним курсом азитроміцину тривав протягом 6-ти місяців у 50%.

Середні рівні ІЛ-1, АСТ та АЛТ у ПК пацієнтів 2-ї групи знижувалися на 30-й день ($66,9 \pm 14,1$; $44,1 \pm 17,2$; $53,6 \pm 19,8$) і достовірно не змінювалися на 90-й, $p \leq 0,05$. На час 180 днів (табл. 2) ці показники зросли і не відрізнялися від стану до ППЛ 1, так само і на кінець спостереження. Ці додаткові показники підтвердили стабільний клінічний ефект короткого курсу азитроміцину на протязі трьох місяців.

Аналіз динаміки клінічних індексів пацієнтів 3-ї групи показав, що на всіх етапах дослідження середні клінічні індекси зберігалися на достовірно покращеному, порівняно із станом до лікування, рівні. Найбільш значні клінічні ефекти тривалого застосування азитроміцину – це різке зменшення кровоточивості ясен від $1,95 \pm 0,43$ – перед ППЛ1, до $0,44 \pm 0,33^*$; $0,07 \pm 0,11^{*,**}$; $0,05 \pm 0,07^{*,**}$ і $0,06 \pm 0,09^{*,**}$, відповідно через 30, 90, 189 і 360 дні; менший рівень рецесії ясен: до ППЛ 1 – $1,23 \pm 0,71$, 30 днів – $1,53 \pm 0,89^*$; 90 – $1,49 \pm 0,87^{*,**}$, 180 – $1,52 \pm 0,88^*$, $***$, 360 – $1,55 \pm 0,90^{*,***}$). Також, стабільно низький РІ після початку лікування і до кінця спостережень (до ППЛ 1 – $3,80 \pm 1,05$, 30 днів – $3,64 \pm 1,17^*$, 90 – $3,54 \pm 1,18^{*,**}$, 180 – $3,56 \pm 1,18^{*,**}$, 360 – $3,53 \pm 1,20^{*,**}$) свідчить про слабку інтенсивність руйнування пародонту, а отже і прогресування ХГП. Навіть без підтримуючої пародонтальної терапії, гігієнічний ефект ППЛ 1 був на високому рівні у пацієнтів 3-ї групи, що свідчить про регуляцію реколонізації біоплівки поверхні зубів і ясенної борозни (Wang P.L., 2010).

Протягом всього дослідження рівні ІЛ-1, АСТ і АЛТ у ПК хворих 3-ї групи були достовірно нижче, ніж до лікування, $p \leq 0,05$.

Отже, у 3-й групі на кінець дослідження майже всі клінічні індекси характеризувалися достовірно покращеними показниками. Визначними ознаками покращення були: різке зниження кровоточивості, гігієнічний ефект, і найменший рівень рецесії ясен, порівняно з іншими групами. Посилення запалення у тканинах пародонту зареєстровано у 4-х пацієнтів (20%) на кінець дослідження. Отже, тривалий курс азитроміцину при пародонтиті дозволяє досягти стійкий клінічний ефект у 80% хворих протягом щонайменше року із задовільною переносимістю препарату. Після первинного лікування на етапах дослідження, середні рівні ІЛ-1, АСТ та АЛТ у ПК пацієнтів 3-ї групи були достовірно нижче, ніж до лікування.

При порівнянні між групами на кожному з етапів дослідження встановлено, що за даними візуальної аналогової шкали, найкраще суб'єктивне стоматологічне самопочуття визначене у 3-й групі пацієнтів, протягом всього дослідження і на його

кінець (табл. 3). Стосовно безпосередніх результатів: через 30 днів після ППЛ 1, середні показники індексних оцінок майже не відрізнялися між трьома групами. Достовірно нижчим виявився лише середній рівень рецесії ясен у третій групі ($1,53 \pm 0,89^*$).

Таблиця 3

Порівняння середніх показників між групами через 360 днів спостереження

Показники	Групи дослідження		
	1	2	3
Значення візуальної шкали, мм	62,0 \pm 22,94	57,75 \pm 23,91	82,98 \pm 17,72 * **
ГІ Ф.-В., бали	2,46 \pm 0,35	2,35 \pm 0,29	2,12 \pm 0,47 * **
ОНІ-S DI, бали	1,37 \pm 0,59	1,55 \pm 0,39	1,39 \pm 0,41
ОНІ-S CI, бали	0,67 \pm 0,54	0,28 \pm 0,25 *	0,18 \pm 0,19 *
РМА, %	64,35 \pm 17,08	55,70 \pm 14,04 *	49,80 \pm 13,96 *
ІК, бали	1,75 \pm 0,76	1,46 \pm 1,01	0,06 \pm 0,09 * **
ІР, бали	0,58 \pm 0,54	0,54 \pm 0,43	0,23 \pm 0,80 * **
ПК, мм	1,47 \pm 0,66	1,21 \pm 0,57	1,12 \pm 0,65 *
РЯ, мм	2,47 \pm 1,05	2,24 \pm 1,0	1,55 \pm 0,90 * **
РІ Рассела, бали	4,25 \pm 1,36	3,87 \pm 1,32	3,53 \pm 1,20 *
ІІ-1, пг/мл	252,9 \pm 53,3	240,0 \pm 76,1	169,0 \pm 47,7 *, **
АСТ, Од/л	110,7 \pm 17,5	82,9 \pm 18,6 *	64,4 \pm 26,9 *, **
АЛТ, Од/л	104,9 \pm 22,0	95,2 \pm 27,3	76,6 \pm 22,0 *, **

Через 90 днів після ППЛ 1, клінічні показники у 2-й та 3-й групах охарактеризовані як кращі, порівняно з 1-ю, а саме: середні ГІ Ф.-В. ($2,01 \pm 0,36$ – 2-га; $1,88 \pm 0,45^*$ – 3-тя група, проти $2,21 \pm 0,28$ – у 1-й), ОНІ-S CI ($0,08 \pm 0,17^*$; $0,06 \pm 0,14^*$, проти $0,42 \pm 0,55$), РМА ($49,50 \pm 11,82^*$; $49,75 \pm 13,11^*$, порівняно з $59,95 \pm 13,44$), ІК ($0,73 \pm 0,78^*$; $0,07 \pm 0,11^*, **$, проти $1,70 \pm 0,84$), глибина ПК ($1,00 \pm 0,54^*$; $1,06 \pm 0,60^*$, проти $1,37 \pm 0,66$) і РІ Рассела ($3,65 \pm 1,31$; $3,54 \pm 1,18^*$, порівняно з 1-ю групою – $3,97 \pm 1,42$).

Через 180 днів після ППЛ 1 за рядом клінічних показників 3-я група характеризувалася кращим терапевтичним ефектом: достовірно покращеними були індекс ГІ Ф.-В. ($1,99 \pm 0,49^*, **$); ОНІ-S DI ($1,21 \pm 0,54^{**}$); ОНІ-S CI ($0,09 \pm 0,15^*$); РМА ($49,50 \pm 14,12^*$), ІК ($0,05 \pm 0,07^*, **$), ІР ($0,22 \pm 0,30^*, **$), РЯ ($1,52 \pm 0,88^*, **$) та РІ Рассела ($3,56 \pm 1,18^*$) достовірно відрізняючись від першої*, та/або від 2-ї групи**.

При порівнянні трьох груп на кінець спостереження (табл. 3), 2-га і 3-я групи характеризувалися меншою кількістю зубного каменю і меншими значеннями РМА, що відображає кращий ефект лікування, порівняно з контрольною, у якій проводили тільки стандартне лікування. Третя група характеризувалася додатковими ефектами: вираженим зменшенням кровоточивості, рухомості зубів, глибини ПК; меншою рецесією ясен і індексом Рассела (табл. 3). У цій групі середні РМА, кровоточивість, індекс Рассела зберігали стабільність, починаючи з 90-го дня, а індекс рухомості зубів і рецесія ясен – з 30-го.

Порівняння рентгенологічних даних відображене періодонтальним індексом Рассела; у одного пацієнта 1-ї групи через рік спостереження II ступінь тяжкості ХГП прогресував до III.

Через 90 днів після лікування менша кількість пацієнтів 2-ї й 3-ї груп мали посилення запалення (табл. 4); на кінець дослідження достовірно менша кількість пацієнтів 3-ї групи мала ознаки активного запалення.

Таблиця 4

Порівняння частоти загострень хронічного пародонтиту на планових візитах

Групи	1	2	3
Терміни дослідження			
До лікування	19	19	19
Через 90 днів	13	2*	1*
180 днів	9	10	5
360 днів	15	13	4* **

Примітки:

1. Статистична обробка методом χ^2 з поправкою Йейтса.
2. * – $p < 0,05$ при порівнянні з 1-ю групою; ** – з 2-ю.

Аналіз позапланових візитів з приводу загострення ХГП підтвердив достовірно меншу їх кількість у третій групі – 1 візит, порівняно з 1-ю – 10, і з 2-ю – 5.

Раніше встановлена кореляція рівнів ІЛ-1 β з руйнуванням зубоясенного прикріплення, клінічними показниками кровоточивості, відсотком ділянок із втратою пародонтального прикріплення більше 4 мм і загальною тяжкістю пародонтиту (Suwatanapongched P. et al., 2000; Miller C.S. et al., 2010). Отже, динаміка рівнів ІЛ-1 в ПК, відображає найнижчий рівень сумарного імунного запалення у тканинах пародонту при тривалій терапії азитроміцином.

Підвищення рівнів активності АСТ та АЛТ, за даними ряду авторів (Totan A. et al., 2006; Nomura Y. et al., 2006; Hannig C. et al., 2009; Gupta G., 2012), корелюють з ділянками активного перебігу пародонтиту (Yoshie H. et al., 2007), клінічною кровоточивістю, нагноєнням (Miller C.S. et al., 2010). Порівняння у динаміці показали переваги у 3-й групі вже через 14 днів після лікування. На кінець дослідження показники також були знижені: дані відображають відносно менший рівень руйнування тканин пародонту і підтверджують ефективність тривалого курсу азитроміцину.

Раніше, у рандомізованому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні було продемонстровано, що терапевтичний ефект курсу азитроміцину у дозі 500 мг на день – 5 днів через рік після терапії за клінічними критеріями і реколонізацією «червоного» бактеріального комплексу не відрізнявся від контрольної групи, у якій

проводили лише місцеву пародонтальну терапію (Sampaio E., Rocha M., Figueiredo L.C. [et al.], 2011). У дослідженні (Schmidt E., Kaciroti N., Loesche W., 2011) було проведено три курси азитроміцину, додатково до місцевої нехірургічної пародонтальної терапії, що мало наслідком довготривалий ефект за клінічними параметрами протягом 192 тижнів. У власній роботі ми застосували азитроміцин і у антибактеріальних, і продовжили субантибактеріальними дозами, в яких він проявляє протизапальну дію, що могло б обмежити деструктивне запалення при ХГП, і це обґрунтує основну ідею роботи по перевірці ефективності довготривалого ад'ювантного курсу азитроміцину у комплексі лікування ХГП.

Отже, в роботі продемонстровано нове вирішення завдання підвищення ефективності комплексної терапії хронічного генералізованого пародонтиту I, II, III ступенів тяжкості, за допомогою системного застосування азитроміцину, що сприяло б знищенню пародонтопатогенної мікробної біоплівки та пригнічувало місцеве хронічне запалення, у т.ч. і у пацієнтів із супутніми захворюваннями, які можуть модифікувати перебіг ХГП. Пацієнтам віком від 26 до 70 років із загостреним перебігом ХГП I-III ступенів тяжкості, з анамнезом неефективного попереднього лікування, частих загострень ХГП (раз на 3 місяці і частіше), швидким прогресуванням інтерпроксимальної деструкції або з визначними генералізованими явищами активного запалення (РМА 80-100%), показано призначення тривалого курсу азитроміцину (по 500 мг 1 раз на день 7 днів, далі по 500 мг раз на тиждень 12 тижнів), додатково до місцевого лікування, з прогнозуємою ефективністю 80% на протязі щонайменше одного року, із задовільною переносимістю. За неможливості проведення тривалого курсу, раціонально призначати азитроміцин за тими ж самими показаннями по 500 мг 1 раз на день – три дні; прогнозуєма ефективність – 50% протягом до півроку.

ВИСНОВКИ

1. Оптимізація антибіотикотерапії є важливим напрямком у комплексі лікування ХГП; представник макролідів – азитроміцин є препаратом, властивості якого не обмежені звичайним кілінгом пародонтопатогенних мікроорганізмів, але режим ад'ювантної системної антибіотикотерапії азитроміцином для підвищення ефективності консервативної терапії ХГП I-III ступенів тяжкості становить не вирішене до кінця питання.

2. Поєднане визначення рівнів ІЛ-1 та АЛТ/АСТ може слугувати додатковим інформативним маркером для контролю за активністю запального процесу в тканинах пародонту. Збільшення показників ІЛ-1 понад 169,0 пк/мл та АЛТ, АСТ понад 64,4 і 76,6 Од/л, свідчить про високу активність запального процесу.

3. Короткий курс азитроміцину при ХГП має позитивний клінічний ефект у 50% хворих протягом до півроку. Клінічні переваги полягають у зниженні середніх індексів через місяць після лікування й до півроку спостережень: ГІ Федорова-Володкіної: $2,29 \pm 0,43$; ОНІ-S: $DI=1,48 \pm 0,35$; $CI=0,24 \pm 0,28$, РМА – $53,45 \pm 14,56$ %, кровоточивості – $1,17 \pm 0,92$, рухомості зубів – $0,52 \pm 0,46$) та глибини власне ПК – $1,11 \pm 0,57$ мм (ніж до лікування, $p \leq 0,05$), порівняно з контролем без азитроміцину ($p < 0,05$), який показав клінічний ефект у 35% пацієнтів протягом трьох місяців.

4. Після короткого курсу азитроміцину середні рівні ІЛ-1, АСТ, АЛТ у пародонтальних кишнях знижуються безпосередньо після лікування ($66,9 \pm 14,1$ пг/мл; $44,1 \pm 17,2$ Од/л; $65,8 \pm 13,5$ Од/л) і залишаються на зниженому рівні протягом до: ІЛ-1 – півроку ($198,8 \pm 36,4$ пг/мл), АСТ – року ($82,9 \pm 18,6$ Од/л); і АЛТ – трьох місяців ($65,8 \pm 13,5$ Од/л).

5. Тривалий курс азитроміцину при ХГП дозволяє досягти стійкий позитивний клінічний ефект у 80% хворих протягом року із задовільною переносимістю. Клінічні переваги полягають у зниженні середнього індексу кровоточивості (0,06); зниженні індексу рухомості зубів (0,23), меншому рівні рецесії ясен (1,55 мм), гігієнічному ефекті ($GI=2,12$), ($p < 0,05$) за безпосередніми (1 міс.) й віддаленими результатами (1 рік), та достовірно меншій кількості загострень ХГП.

6. Ефективність тривалого курсу азитроміцину підтверджена зниженими середніми рівнями ІЛ-1, АСТ, АЛТ у пародонтальних кишнях за безпосередніми і віддаленими результатами ($34,0 \pm 19,5$ пк/мл; $63,7 \pm 21,7$ Од/л; $76,6 \pm 22,0$ Од/л, відповідно), порівняно з контролем та коротким курсом ($p < 0,05$).

7. Ефективність тривалого курсу азитроміцину переважає над коротким за рахунок покращених клінічних індексів, що спостерігалися вдвічі довше (рік – для тривалого, півроку – для короткого), за достовірно нижчими значеннями біомаркерів (з 3-го місяця до року спостереження; ІЛ-1 - $169,0 \pm 47,7$ пг/мл, АСТ - $64,4 \pm 26,9$ Од/л, АЛТ - $76,6 \pm 22,0$ Од/л, $p < 0,05$), та за вдвічі меншою кількістю загострень ХГП ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Пацієнтам віком від 26 до 70 років із загостреним перебігом ХГП I-III ступенів тяжкості, з анамнезом неефективного попереднього лікування, частих загострень ХГП (раз на 3 місяці і частіше), швидким прогресуванням інтерпроксимальної деструкції або з визначними генералізованими явищами активного запалення (РМА 80-100%), показано призначення тривалого курсу азитроміцину (по 500 мг 1 раз на день 7 днів, далі по 500 мг раз на тиждень 12 тижнів), додатково до місцевого лікування.

2. За неможливості проведення тривалого курсу (відносно протипоказання, відмова пацієнта), раціонально призначати азитроміцин за тими ж показаннями по 500 мг 1 раз на день – три дні.

3. Рекомендований додатковий моніторинг лікування за допомогою поєднаного визначення у пародонтальних кишнях рівнів ІЛ-1, АСТ, АЛТ через 1, 3, 6 та 12 місяців після початку прийому азитроміцину при тривалому курсі, і через 1, 3 та 6 місяців – після триденного. Зростання показників на 60% від попередніх значень свідчить про втрату позитивного ефекту терапії і потребує додаткових заходів терапії ХГП.

4. Для узагальнення скарг і об'єктивізації суб'єктивного стоматологічного самопочуття пацієнта доцільно застосовувати візуальну аналогову шкалу.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Непокупна-Слободянюк Т.С. Ефективність консервативного лікування хронічного генералізованого пародонтиту із застосуванням короткого курсу азитроміцину / Т.С. Непокупна-Слободянюк // Вісник проблем біології та медицини. – 2013. – Вип.4, Т. 2 (105). – С.292-297.

2. Скрипников П.М. Концентрація аланін- та аспартатамінотрансфераз у пародонтальних кишнях як маркер активності запалення при консервативному лікуванні хронічного генералізованого пародонтиту із застосуванням азитроміцину / П.М. Скрипников, Т.С. Непокупна-Слободянюк, В.І. Шинкевич // Проблеми екології та медицини. – 2013. – Т.17. – № 5-6. – С.46-55. *Особистий внесок - автором проведено клініко-лабораторне обстеження та пародонтологічне лікування хворих, проаналізовано результати.*

3. Скрипников П.М. Взаємозв'язок концентрації інтерлейкіну-1 бета в пародонтальних кишнях з клінічними результатами нехірургічного лікування хронічного генералізованого пародонтиту із застосуванням ад'ювантної антибіотикотерапії азитроміцином / П.М. Скрипников, Т.С. Непокупна-Слободянюк, В.І. Шинкевич // Український стоматологічний альманах. – 2014. – № 1. – С.16-21. *Особистий внесок - автором проведено клініко-лабораторне обстеження та пародонтологічне лікування хворих, проаналізовано результати.*

4. Непокупна-Слободянюк Т.С. Ефективність консервативного лікування хронічного генералізованого пародонтиту із застосуванням довготривалого курсу азитроміцину / Т.С. Непокупна-Слободянюк // Світ медицини та біології. – 2014. – №1(43). – С.66-70.

5. Непокупная-Слободянюк Т.С. Клиническая эффективность длительного курса азитромицина при хроническом генерализованном пародонтите / Т.С. Непокупная-Слободянюк, П.Н. Скрипников // Медицинские новости Грузии. – 2014.

– № 11(236). – С.27-31. *Особистий внесок - автором проведено клініко-лабораторне обстеження та пародонтологічне лікування хворих, описано та проаналізовано результати.*

6. Патент України на корисну модель № 88041, МПК А61К 6/00 А61 Р 31/04. Спосіб системної антибіотикотерапії при нехірургічному лікуванні хронічного генералізованого пародонтиту /Т.С. Непокупна-Слободянюк, П.М. Скрипников; заявник ВДНЗУ «УМСА». – № u201312072; заявл.15.10.2013; опубл. 25.02.2014, Бюл. № 4. *Особистий внесок - автором проведена розробка формули патенту, апробація, впровадження.*

7. Непокупна-Слободянюк Т.С. Ефективність тривалого курсу ад'ювантної антибіотикотерапії азитроміцином при хронічному генералізованому пародонтиті / Т.С. Непокупна-Слободянюк // Інноваційні технології в стоматології: мат. IV наук.-практ. конф., 26 вересня 2014 р., м. Тернопіль // Клінічна стоматологія. – 2014. – №3. – С.50.

АНОТАЦІЯ

Непокупна-Слободянюк Т.С. Комплексна терапія хворих на хронічний генералізований пародонтит із застосуванням короткочасної та довготривалої антибіотикотерапії азитроміцином. - На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія. – Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», Полтава, 2015.

Дисертація присвячена розробці комплексної терапії хронічного генералізованого пародонтиту з використанням системної антибіотикотерапії азитроміцином шляхом дослідження режимів його призначення для покращення ефективності лікування та його віддалених наслідків.

Проаналізовані результати лікування 60 пацієнтів 26-70 років, з ХГП I, II та III ступенів тяжкості, врівноважено розподілених на три групи, у яких проводили стандартне консервативне пародонтологічне лікування, короткий курс азитроміцину і тривалий курс, у динаміці, протягом 1 року. На підставі порівняння клінічних результатів і динаміки рівнів ІЛ-1, АЛТ, АСТ в пародонтальних кишнях доведено, що у пацієнтів із загостреним перебігом хронічного пародонтиту I-III ступенів тяжкості із супутніми захворюваннями, які можуть модифікувати перебіг пародонтиту, доцільним є застосування тривалого курсу азитроміцину, додатково до місцевого лікування, з прогнозуємою ефективністю 80% протягом щонайменше одного року із задовільною переносимістю. За неможливості проведення тривалого курсу раціонально призначати азитроміцин по 500 мг 1 раз на день – три дні, з прогнозуємою ефективністю 50% на протязі до півроку.

Ключові слова: хронічний генералізований пародонтит, системна антибіотикотерапія, азитроміцин, інтерлейкін-1 бета, аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза.

АННОТАЦІЯ

Непокупная-Слободянюк Т.С. Комплексная терапия больных хроническим генерализованным пародонтитом с использованием кратковременной и длительной антибиотикотерапии азитромицином. - На правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – стоматология. – Высшее государственное учебное заведение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава, 2015.

Диссертация посвящена разработке комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита (ХГП) с использованием системной антибиотикотерапии азитромицином путем исследования режимов его назначения для улучшения эффективности лечения и отдаленных результатов.

Проанализированы результаты лечения 60 пациентов 26-70 лет, с ХГП I, II и III степенями тяжести, уравновешенных в три группы наблюдения после местного стандартного пародонтологического консервативного лечения: в 1-й группе проводили только местное лечение, во 2-й – дополнительно назначали азитромицин по 500 мг 1 раз в день, 3 дня. В 3-й - азитромицин по 500 мг 1 раз в день, 7 дней, далее, по 500 мг 1 раз в неделю, 12 недель. Повторное обследование проводили через 14±3, 30, 90, 180 и 360±5 дней. Регистрировали: субъективное стоматологическое самочувствие пациентов, состояние гигиены, индексы: гигиенические Федорова-Волокиной, Грина-Вермильона, РМА, кровоточивости, подвижности зубов, рецессии десны, глубину ПК и периодонтальный Рассела; внеплановые визиты при обострении ХГП; уровень активности в пародонтальных карманах ферментов цитолиза – АСТ, АЛТ и концентрацию провоспалительного цитокина ИЛ-1β.

Основные результаты показали, что исследование уровней АЛТ, АСТ и ИЛ-1 в пародонтальных карманах является чувствительным методом определения активности неспецифического и суммарного иммунного воспаления при ХГП в конкретных отделах. Средние уровни АЛТ, АСТ, ИЛ-1 возрастали с опережением клинического ухудшения. Субклинический контроль активности ХГП можно осуществлять с помощью динамического определения этих показателей через 1 месяц с начала курса азитромицина; в дальнейшем – через 6 месяцев после короткого курса азитромицина, и через 12 месяцев – после длительного курса, в

одних и тех же пародонтальных карманах. Относительное повышение значений при отсутствии клинической кровоточивости и/или экссудации из пародонтальных карманов свидетельствует о необходимости поддерживающей пародонтологической терапии или повторного курса лечения.

Клинические преимущества длительного курса азитромицина заключаются в стабильном снижении среднего ИК на 90-й день (до 0,07) и в дальнейшем (0,05; 0,06); стабильном снижении индекса подвижности зубов (0,23), меньшем уровне рецессии десны (1,55) и гигиеническом эффекте (ГИ=2,12) ($p < 0,05$) в конце исследования. Длительный курс азитромицина позволяет достичь стойкий положительный клинический эффект у 80% больных в течение 360 дней с удовлетворительной переносимостью. Эффективность длительного курса подтверждена снижением средних уровней ИЛ-1, АСТ, АЛТ в пародонтальных карманах с 90-го дня до конца исследования ($71,2 \pm 37,1$; $157,6 \pm 37,6$; $169,0 \pm 47,7$ пг/мл; $25,3 \pm 14,2$; $52,1 \pm 20,1$; $64,4 \pm 26,9$; $34,0 \pm 19,5$; $63,7 \pm 1,7$; $76,6 \pm 22,0$ Ед/л, соответственно) ($p < 0,05$) по сравнению с контролем и коротким курсом.

Первичная пародонтологическая терапия при ХГП I-III степеней тяжести, включающая ирригацию пародонтальных карманов 0,2% хлоргексидином, профессиональную гигиену, снятие зубных отложений, полировку, наложение пародонтальной повязки, коррекцию травматической окклюзии и реставраций, обеспечила устойчивый терапевтический эффект у 35% больных в течение 90 дней.

Трехдневный курс азитромицина при ХГП позволяет достичь стойкий терапевтический эффект у 50% больных в течение до 180 дней с достоверным снижением средних показателей ИЛ-1 в пародонтальных карманах с 30-го до 180-го дня ($66,9 \pm 14,1$, $99,9 \pm 27,9$ и $198,8 \pm 36,4$ пг/мл, соответственно), АСТ – с 30-го до конца исследования ($44,1 \pm 7,2$, $72,6 \pm 18,0$, $83,7 \pm 16,2$ и $82,9 \pm 18,6$ Ед/л, соответственно); и АЛТ - на 90-й день ($65,8 \pm 13,5$ Ед/л) по сравнению с контролем.

У пациентов с обострением ХГП I, II и III степеней тяжести с сопутствующими заболеваниями, которые могут модифицировать течение пародонтита, целесообразно применение длительного курса азитромицина, дополнительно к местному лечению, с прогнозируемой эффективностью 80% в течение не менее одного года, с удовлетворительной переносимостью. При невозможности проведения длительного курса, рационально назначать трехдневный курс азитромицина с прогнозируемой эффективностью 50% в течение до полугода.

Ключевые слова: хронический генерализованный пародонтит, системная антибиотикотерапия, азитромицин, интерлейкин-1 бета, аланинаминотрансфераза, аспаргатаминотрансфераза.

ANNOTATION

Nepokupna-Slobodyanuk T.S. Combined therapy of patients with chronic generalized periodontitis with short-term and long-term antibiotic azithromycin. -A manuscript.

A thesis in search for the degree of a Candidate of medical sciences on the speciality 14.01.22 – stomatology. – Higher state educational institution of Ukraine «Ukrainian Medical Stomatological Academy», Poltava, 2015.

The thesis is devoted to elaboration of complex therapy for chronic generalized periodontitis (CGP) with systemic azithromycin by examining modes of its appointment, to improve treatment effectiveness and long-term results. There were analyzed treatment results in dynamics for 1 year from 60 patients 26-70 years old with CGP I, II and III severity, which were randomly distributed into three groups with standard conservative periodontal treatment, short and long course of azithromycin, respectively.

Based on clinical results and dynamics of IL-1, ALT, AST levels in periodontal pockets it was shown appropriate use of long azithromycin course in addition to local treatment, with expected efficiency 80% for at least one year with well tolerability in patients with CGP exacerbation and with or without systemic diseases that can modify periodontitis progression. In case of long course impossibility it is rational to use azithromycin by three days with expected efficiency of 50% for up to 6 months.

Key words: chronic generalized periodontitis, systemic antibiotic, azithromycin, interleukin-1 beta, alaninaminotransferase, aspartataminotransferase.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЛТ – аланінамінотрансфераза

АСТ – аспартатамінотрансфераза

ГІ Ф.-В. – гігієнічний індекс Федорова-Володкіної

ІК – індекс кровоточивості

ІЛ-1 – інтерлейкін 1 бета

ІР – індекс патологічної рухомості зубів

ПК – пародонтальна кишеня

ППЛ – підтримуюча пародонтальна терапія

ППЛ 1 – первинна пародонтальна терапія

РЯ – рецесія ясен

ХГП – хронічний генералізований пародонтит

ОHI-S=DI+CI – індекс Грін-Вермільона= індекс м'якого нальоту+калькулюс індекс

PI – Russell Periodontal Index, періодонтальний індекс Рассела