

УДК 616.311.2-002-053.2-085

О. І. Годованець  
О. С. Кашлакова  
Ю. Д. Годованець

Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці

## ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ “ПРОТЕФЛАЗІД” ТА “ІМУНОФЛАЗІД” У КОМПЛЕКСІ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО КАТАРАЛЬНОГО ГІНГІВІТУ В ДІТЕЙ

**Ключові слова:** діти, гінгівіт, прооксидантно-антиоксидантна система, “Протефлазід”, “Імунофлазід”.

**Резюме.** На основі вивчення клінічної картини та стану показників прооксидантно-антиоксидантної системи ротової рідини дітей в динаміці спостереження обґрунтовано доцільність використання антиоксидантних препаратів у комплексі загальноприйнятого лікування хронічного катарального гінгівіту в дітей при надмірному надходженні нітратів. Встановлено позитивний вплив препаратів “Протефлазід” та “Імунофлазід” на динаміку захворювання, що підтверджується прискоренням зворотнього розвитку його клінічних проявів та підвищенням активності системи антиоксидантного захисту ротової порожнини.

### Вступ

Проведені нами епідеміологічні дослідження показали високу розповсюдженість основних стоматологічних захворювань серед дітей, які мешкають на територіях із підвищеним рівнем нітратів у питній воді. Особливу увагу звертають на себе захворювання тканин пародонта, які діагностувалися у 80% обстежених дітей віком 12 років. У структурі захворювань тканин пародонта переважає хронічний катаральний гінгівіт (ХКГ), на долю якого припадає 90-95% випадків.

За даними літератури [3,7,8,9], а також результатами власних експериментальних та параклінічних досліджень відомо, що провідну роль у розвитку патології в дітей за умов надмірного надходження нітратів, поряд із гіпоксією, відіграє активізація процесів окиснення з розвитком оксидативного стресу. Аналіз антиоксидантної системи захисту (АОСЗ) ротової рідини дітей показав розвиток складних дезадаптуючих механізмів у середині системи з недостатністю як антипероксидної, так і антирадикальної складових, що посилюється зі зростанням ступеня тяжкості захворювання. Важливу роль метаболічних порушень у розвитку захворювань тканин пародонта при нітратному навантаженні підтверджено результатами багатofакторного кореляційного аналізу. Усе це надало змогу обґрунтувати необхідність удосконалення загальноприйнятого методу лікування ХКГ у дітей із вище зазначеного регіону шляхом проведення корекції антиоксидантного статусу як на загальному, так і на місцевому рівнях.

Серед широкого арсеналу антиоксидантних препаратів у педіатричній практиці перевага надається засобам природного походження, які мають

високу біологічну активність та низьку токсичність. Даним вимогам, на нашу думку, відповідають вітчизняні препарати “Протефлазід” та “Імунофлазід”, основною діючою речовиною яких є флавоноїдні глікозиди, одержані з диких злакових рослин *Deschampsia caespitosa* L. та *Calamagrostis epigeios* L. “Протефлазід” – це рідкий спиртовий екстракт, призначений для зовнішнього та внутрішнього застосування. “Імунофлазід” є дитячим аналогом “Протефлазиду” у формі сиропу. Специфічність антиоксидантної дії препаратів зумовлена широким спектром дії флавоноїдів, які відрізняються ступенем глюкозування та наявністю різних радикалів в ароматичній частині молекули. Не менш важливою є Р-вітамінна активність, що забезпечує регенерацію одного з ключових метаболітів тканинного обміну та складової АОСЗ – аскорбінової кислоти. Внаслідок цього здійснюється вплив на дозрівання колагенових волокон, ангіопротекторні, протигіпоксичні ефекти препаратів, що особливо актуально в умовах розвитку тканинної та гемічної гіпоксії при хронічному нітратному навантаженні. Крім того, ці засоби мають імуномодуючу та детоксикаційну дії [1].

### Мета дослідження

Проаналізувати ефективність застосування препаратів “Протефлазід” та “Імунофлазід” у комплексі лікування ХКГ у дітей.

### Матеріал і методи

Для оцінки ефективності запропонованого нами методу було проведено лікування та динамічне спостереження протягом 2 років за 52 дітьми віком 12 років із клінічними ознаками ХКГ, які

мешкають на нітратно забруднених територіях. Із них 26 осіб (група I) з легким ступенем тяжкості ХКГ та 26 (II група) – із середнім ступенем тяжкості захворювання. Для вивчення ефективності запропонованого методу лікування з використанням антиоксидантних препаратів були сформовані групи спостереження (IA та IIA) та порівняння (IB та IIB) при різних ступенях тяжкості захворювання (по 13 чоловік у кожній групі).

Діти груп порівняння одержували загальноприйняте лікування, що включало санацію, професійну гігієну ротової порожнини з навчанням гігієнічних навичок, антисептичну та протизапальну терапію. У групах спостереження, окрім вище вказаних заходів, проводили корекцію антиоксидантного статусу: препарат “Протефлазид” застосовували місцево у вигляді полоскань ротової порожнини три рази на день до клінічного ефекту видуження (20 крапель препарату на 100 мл кип’яченої води); “Імунофлазид” – усередину, згідно існуючих рекомендацій, відповідно до віку дітей (з 1-го по 3-й день по 5 мл 2 рази на день, з 4-го дня – по 6 мл 2 рази на день протягом 14 днів).

Оцінка стану тканин пародонта вивчалася за даними клінічних індексів і проб: індексу гігієни порожнини рота ОІН-S (J.C. Green, J.R. Vermillion, 1964), гінгівального індексу РМА (С. Parma, 1960), індексу кровоточивості (Н.Р. Muhlemann, S.Son, 1971), проби Шиллера-Писарєва.

Для оцінки стану прооксидантно-антиоксидантної системи тканин пародонта в дітей проводили дослідження ротового секрету. Забір матеріалу для параклінічного дослідження проводився двократно до та після лікування. Стан прооксидантної системи визначався за рівнем малонового альдегіду (МА) за методом Стальної Н.Д., 1977 [5] та рівнем дієнових кон’югатів (ДК), які визначали за методом Гаврилова В.Б., 1983 [5]. Для вивчення стану системи антиоксидантного захисту визначали активність каталази за методом Королюк М.А., 1988 [5]; активність супероксиддисмутази (СОД) за методом Чеварі С., 1985 [5]; вміст HS-груп за допомогою реактиву Елмана, 2002 [4]; рівень відновленого глутатіону (Г-SH) за методом Травіної О.В., 1955 [5]; активність глутатіон-S-трансферази (Г-ST) за методом Nabig W. H. et al., 1974 [5]; активність глутатіонредуктази (ГР) за методом Pinto R.E., Bartley V., 1969 [5]; активність глутатіонпероксидази (ГП) за методом Геруша І.В., Мецишена І.Ф., 1998 [2]. Для підтвердження хронічної дії нітратів на дитячий організм проводилось визначення рівня одного із основних стабільних метаболітів нітратів в організмі – нітрит-іону в ротовій рідині спектрофотометричним методом [6]. Статистична обробка даних

проведена методом варіаційної статистики з використанням критерію Стюдента за допомогою комп’ютерної програми “STATGRAPHICS” (2001).

### Обговорення результатів дослідження

Динаміка змін показників гігієнічних та пародонтальних індексів у процесі комплексної терапії та катамнестичного спостереження дітей представлена в табл. 1.

Аналіз цифрових даних таблиці дає підстави говорити про певний позитивний результат як у групі спостереження, так і в групі порівняння. Однак, наявність вірогідної відмінності між більшістю показників на всіх етапах спостереження свідчить про суттєву різницю між методами лікування.

Застосування препаратів “Протефлазид” та “Імунофлазид” у комплексі лікування ХКГ привело до швидкого зворотнього розвитку клінічної симптоматики. Так, у дітей IA підгрупи вже на 3-4 добу лікування спостерігалася тенденція до зникнення ознак запалення. Поряд із цим, у IB підгрупі явища гіперемії, набряку та кровоточивості піддавалися регресії, починаючи з 4-5 доби. Середня тривалість місцевого лікування в підгрупі спостереження становила  $4,46 \pm 0,27$  дні проти  $8,00 \pm 0,36$  днів у групі порівняння ( $p < 0,05$ ).

Оцінка клінічної ефективності застосування препаратів “Протефлазид” та “Імунофлазид” при середньому ступені захворювання показала початок редукції симптомів запалення в IIA підгрупі на 3-4 добу, тоді як у підгрупі IIB зворотній розвиток патологічного процесу починався з 4-5 доби. Середня тривалість місцевого лікування у дітей групи спостереження становила  $6,62 \pm 0,18$  днів проти  $9,62 \pm 0,40$  днів у підгрупі порівняння.

Підтвердженням встановлених клінічних змін стали результати параклінічного дослідження ротової рідини дітей до і після проведеної корекції (табл. 2). Виявлено вірогідні відмінності між усіма показниками підгруп спостереження до та після лікування. Стан вільнорадикального окиснення та АОСЗ у дітей IA та IIA підгруп наприкінці лікування був ідентичний контрольному, у той час, як у дітей IB і IIB підгруп характеризувався значно гіршими даними, які вірогідно відрізнялися від контрольних. Показники в підгрупі порівняння після проведеної терапевтичної корекції також мали позитивну динаміку змін біохімічного складу ротової рідини, однак значно відрізнялися від даних підгрупи спостереження ( $p < 0,05$ ). Одержані дані вказують на неповне відновлення нормального функціонування прооксидантно-антиоксидантної системи ротової порожнини при загальноприйнятому методі лікування та свідчить на користь розробленого методу комплексної терапії.

Таблиця 1

Індексна оцінка стану тканин пародонта дітей із ХКГ легкого ступеня тяжкості, М±m

Показники	Групи дітей	До лікування (n=13)	Після лікування (n=13)	Через 1 місяць (n=13)	Через 6 місяців (n=13)	Через 12 місяців (n=13)	Через 24 місяці (n=13)
Гігієнічний індекс, ОНІ-S	Спостереження	1,47±0,09a	0,37±0,05 •	0,44±0,04	0,72±0,07 #	0,56±0,07	0,48±0,03
	Порівняння	1,33±0,10	0,37±0,06 •	0,54±0,06	0,79±0,09 #	0,67±0,06	0,65±0,07
	Спостереження	19,66±1,46	0 •	1,41±0,57 ▲	7,39±0,82 #	3,95±1,05 §	4,39±,87
Індекс РМА, %	Порівняння	19,44±1,05	3,96±1,05 ••	7,02±0,85 *▲	12,07±1,34 *#	8,65±0,78 *§	10,45±1,23 *
	Спостереження	0,93±0,07	0 •	0,10±0,03 ▲	0,33±0,03 #	0,16±0,04 §	0,19±0,03
	Порівняння	0,99±0,07	0,16±0,04 *•	0,38±0,05 *▲	0,60±0,07 *#	0,54±0,06 *	0,59±0,06 *
Індекс кровоточивості, бали	Спостереження	0,96±0,07	0 •	0,07±0,03 ▲	0,33±0,03 #	0,15±0,05 §	0,27±0,05
	Порівняння	0,93±0,08	0,16±0,04 *•	0,39±0,05 *▲	0,54±0,07 *#	0,48±0,07 *	0,51±0,06 *

Індексна оцінка стану тканин пародонта дітей із ХКГ середнього ступеня тяжкості, М±m

Показники	Групи дітей	До лікування (n=13)	Після лікування (n=13)	Через 1 місяць (n=13)	Через 6 місяців (n=13)	Через 12 місяців (n=13)	Через 24 місяці (n=13)
Гігієнічний індекс, ОНІ-S	Спостереження	1,87±0,14	0,42±0,05 •	0,59±0,07	0,98±0,09 #	0,85±0,06	0,74±0,07
	Порівняння	1,75±0,12	0,43±0,05 •	0,61±0,06 ▲	0,93±0,07 #	0,84±0,05	0,73±0,06
	Спостереження	41,13±1,79	1,08±0,39 •	4,62±0,61 ▲	8,86±0,99 #	5,21±0,75 §	5,34±0,75
Індекс РМА, %	Порівняння	44,97±1,59	5,22±0,75 *•	9,46±0,66 *▲	27,77±1,91 *#	24,99±1,66 *	35,79±3,41 *
	Спостереження	1,51±0,07	0,12±0,04 •	0,35±0,04 ▲	0,50±0,07	0,39±0,04	0,41±0,03
	Порівняння	1,67±0,07	0,38±0,05 *•	0,60±0,05 *▲	1,21±0,06 *#	1,15±0,06 *	1,25±0,07 *
Індекс кровоточивості, бали	Спостереження	1,34±0,10	0 •	0,20±0,06 ▲	0,39±0,05 #	0,29±0,05	0,32±0,03
	Порівняння	1,44±0,08	0,29±0,05 *•	0,60±0,07 *▲	1,13±0,07 *#	1,04±0,06 *	1,19±0,17 *

**Примітка.** 1. \* - вірогідна відмінність показників між групами спостереження та порівняння; 2. • - вірогідна відмінність показників у групах до та після лікування; 3. ▲ - вірогідна відмінність показників у групах після лікування та через 1 місяць; 4. # - вірогідна відмінність показників у групах через 1 та 6 місяців після лікування; 5. § - вірогідна відмінність показників у групах через 6 та 12 місяців після лікування (p<0,05)

Таблиця 2

Стан прооксидантно-антиоксидантної системи ротової рідини дітей до та після лікування, М±m

Показники	Група контролю (n=30)	IA група (n=13)		IB група (n=13)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Нітрит-іон, мкмоль/л	31,70±2,60	98,66±7,37 *	34,66±1,21 ^	91,79±6,44 *	43,28±1,05 *•#
Загальний білок, г/л	4,23±0,23	11,51±0,43 *	4,88±0,17 ^	11,12±0,25 *	6,45±0,30 *•#
МА, мкмоль/мг білка	141,73±9,40	200,39±16,72 *	143,00±5,23 ^	241,85±19,11 *	193,00±8,65 *•#
ДК, нмоль/мг білка	0,73±0,02	1,03±0,01 *	0,74±0,01 ^	1,03±0,02 *	0,85±0,02 *•#
HS-групи, пмоль/мл	155,63±7,71	62,23±2,99 *	159,15±5,82 ^	64,00±5,67 *	98,31±4,22 *•#
Г-SH, пмоль/мл	135,93±8,83	31,69±2,61 *	135,69±11,76 ^	27,38±2,30 *	85,15±8,45 *•#
Г-ST, нмоль/хвмг білка	84,68±5,54	18,50±1,79 *	87,07±8,65 ^	18,74±1,77 *	48,41±4,01 *•#
ГР, нмоль/хвмг білка	21,01±1,01	11,52±0,87 *	21,26±0,92 ^	11,93±0,71 *	15,15±0,90 *•#
ГП, нмоль/хвмг білка	803,88±75,58	1422,45±141,53 *	707,31±66,26 ^	1499,62±142,71 *	869,15±57,23 #
СОД, ОД/хвмг білка	0,90±0,05	0,50±0,04 *	0,88±0,03 ^	0,54±0,05 *	0,66±0,02 *•#
Катапаза, мкмоль/хвмг біл.	8,71±0,41	2,01±0,12 *	8,09±0,17 ^	2,39±0,23 *	5,62±0,23 *•#
<b>Показники</b>		<b>IIA група (n=13)</b>		<b>IIB група (n=13)</b>	
Нітрит-іон, мкмоль/л	31,70±2,60	106,60±3,56 *	35,68±1,18 ^	100,27±4,83 *	46,40±0,77 *•#
Загальний білок, г/л	4,23±0,23	12,26±1,00 *	5,25±0,28 *^	13,84±0,79 *	7,06±0,29 *•#
МА, мкмоль/мг білка	141,73±9,40	278,54±24,77 *	152,85±6,02 ^	261,46±21,61 *	205,62±5,64 *•
ДК, нмоль/мг білка	0,73±0,02	1,10±0,02 *	0,74±0,01 ^	1,11±0,02 *	0,93±0,02 *•#
HS-групи, пмоль/мл	155,63±7,71	36,77±3,46 *	150,15±7,02 ^	35,31±3,40 *	93,54±3,52 *•#
Г-SH, пмоль/мл	135,93±8,83	19,69±1,30 *	126,62±12,41 ^	16,08±1,20 *	78,54±7,38 *•#
Г-ST, нмоль/хвмг білка	84,68±5,54	12,13±1,13 *	83,55±8,17 ^	12,97±1,05 *	45,69±3,46 *•#
ГР, нмоль/хвмг білка	21,01±1,01	10,52±1,01 *	21,61±1,63 ^	10,82±1,00 *	13,82±0,65 *•#
ГП, нмоль/хвмг білка	803,88±75,58	1374,06±104,28 *	681,50±67,97 ^	1273,43±105,57 *	954,10±68,49 #
СОД, ОД/хвмг білка	0,90±0,05	0,50±0,05 *	0,92±0,04 ^	0,44±0,03 *	0,65±0,02 *•#
Катапаза, мкмоль/хвмг біл.	8,71±0,41	2,93±0,28 *	7,87±0,13 ^	2,68±0,19 *	5,82±0,30 *•#

**Примітка.** 1. \* - вірогідна відмінність показників груп дослідження з групою КІ; 2. • - вірогідна відмінність показників IVA та IVB груп після лікування; 3. •• - вірогідна відмінність показників IVA та IVB груп до та після лікування в IVB групі (p<0,05); 4. ^ - вірогідна відмінність показників до та після лікування в IVA групі; 5. # - вірогідна відмінність показників до та після лікування в IVB групі (p<0,05)

Проведені клінічні огляди дітей груп дослідження через 1 місяць показали наступні результати. При легкому ступені тяжкості ХКГ у дітей, які отримували антиоксидантну терапію, рецидиви захворювання у формі початкових запальних явищ без ознак кровоточивості спостерігалися у 38,46%, а при середньому ступені тяжкості – у 53,85%. Поряд із цим, у групах порівняння рецидиви ХКГ відмічались у 100% обстежених.

Огляд дітей через 6, 12 та 24 місяці показав рецидивування ХКГ у всіх дітей груп дослідження. Однак, ступінь ураження тканин пародонта в дітей груп спостереження та порівняння був різним (табл. 1). Зокрема, при легкому ступені тяжкості ХКГ у дітей, які отримували препарати “Протефлазид” та “Імунофлазид”, стан пародонту, за даними індексів та проб, був приблизно в 2 рази краще, ніж у дітей груп порівняння, а при середньому ступені тяжкості – у 3 рази. Крім того, встановлена відсутність різниці між рівнем кровоточивості у групах порівняння з відповідними даними до лікування.

Динаміка зміни гігієнічного індексу в усіх групах була однотипна: значне покращення стану гігієни ротової порожнини одразу після завершення лікування та послідовне погіршення показників із часом. Це безумовно, свідчить про недостатній рівень санітарно-просвітницької роботи в області.

## Висновки

Таким чином, як при середньому, так і при легкому ступенях тяжкості хронічного катарального гінгівіту виявляється мала ефективність загальноприйнятого методу лікування внаслідок відсутності патогенетичного впливу на основні ланки розвитку захворювання за умов нітратного навантаження. Введення в комплекс лікування заходів корекції антиоксидантного статусу значно покращує результати лікування і ще раз підтверджує важливу роль оксидативного стресу в розвитку запального процесу в яснах за даних умов. Незважаючи на покращення стану гігієни ротової порожнини в підгрупах дослідження, яке зберігається в динаміці спостереження, патологічний процес в яснах у дітей підгруп порівняння відновлювався, що підтверджує другорядну роль місцевих чинників гінгівіту в дітей, які мешкають на нітратно забруднених територіях. Наявність рецидивів захворювання, на нашу думку, у першу чергу пов'язана з продовженням надходження ксенобіотика, зумовлюючи хронічний негативний вплив на організм дитини.

## Перспективи подальших досліджень

Враховуючи специфіку розвитку захворювання, вважаємо за потрібне подальше вивчення даної проблеми та розробку диференційованих методів профілактики та лікування.

**Література.** 1. Атаманюк В.П. Протефлазид: Інформаційні матеріали по свойствам и методикам применения / В.П. Атаманюк, А.М. Новик. - Киев, 2002. - 68с. 2. Геруш І.В. Стан глутатионової системи крові за умов експериментального вираженого ураження гастродуоденальної зони та дії настійки ехінацеї пурпурової / І.В. Геруш, І.Ф. Мецишен // Вісн. проблем біол. і мед. – 1998. - №7. - С.10-15. 3. Горішна О.В. Клініко-патогенетичні механізми формування порушень стану здоров'я дітей в умовах нітратного забруднення навколишнього середовища та шляхи їх профілактики і реабілітації: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук: спец. 14.01.10 “Педіатрія” / О.В. Горішна.-Київ, 2002.-32с. 4. Мецишен І.Ф. Метод кількісного визначення HS-груп у крові / І.Ф. Мецишен, Н.П. Григор'єва // Бук. мед. вісник. – 2002. – Т.6, №6. – С.109-192. 5. Сучасні методи експериментальних та клінічних досліджень Центральної науково-дослідної лабораторії БДМА / [Магалас В.М., Міхєєв А.О., Роговий Ю.Є. та ін.]. – Чернівці: БДМА, 2001. – 42с. 6. Green L.C. Analysis of nitrate and N-15nitrate in biological fluids / L.C. Green, D.A. Wanger, T.J. Gvolowski // Ann. Biochem. – 1982.–Vol.126, №1. – P.131-138. 7. Guzik T.J. Nitric oxide and superoxide in inflammation and immune regulation / T.J. Guzik, R. Korbut, T. Adamek-Guzik // JPP.-2003.-Vol.54, №4.-P.469-487. 8. Kelm M. Nitric oxide metabolism and breakdown / M. Kelm // Biochim. Biophys. Acta.-2007.-Vol.1411.-P.273-279. 9. Wink D.A. Chemical biology of nitric oxide: insight into regulatory, cytotoxic and cytoprotective mechanisms of nitric oxide / D.A. Wink, J.B. Koppenol // Free Radical Biol. Med.-2008.-Vol.25.-P.434-456.

## ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТОВ “ПРОТЕФЛАЗИД” И “ИММУНОФЛАЗИД” В КОМПЛЕКСЕ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО КАТАРАЛЬНОГО ГИНГИВИТА У ДЕТЕЙ

О. И. Годованец, О. С. Кашлакова, Ю. Д. Годованец

**Резюме.** На основании изучения клинической картины и состояния показателей прооксидантно-антиоксидантной системы ротовой жидкости детей в динамике наблюдения обоснована целесообразность использования антиоксидантных препаратов в комплексе общепринятого лечения хронического катарального гингивита у детей при избыточном поступлении нитратов. Установлено положительное влияние препаратов “Протефлазид” и “Имунофлазид” на динамику заболевания, что подтверждается ускорением обратного развития его клинических признаков и увеличением активности системы антиоксидантной защиты полости рта.

**Ключевые слова:** дети, гингивит, прооксидантно-антиоксидантная система, “Протефлазид”, “Имунофлазид”.

## THE LATE FATE OF USING “PROTEFLAZID” AND “IMMUNOFLAZID” MEDICATIONS IN THE HOLIATRY OF CHRONIC CATARRHAL GINGIVITIS IN CHILDREN

О. I. Hodovanets', O. S. Koshlakova, Y. D. Hodovanets'

**Abstract.** The expediency of using antioxidant preparations in a complex of conventional treatment of chronic catarrhal gingivitis in children upon excessive nitrate entry has been substantiated on the basis of studying the clinical picture and the state of the indices of the prooxidant-antioxidant system in children's oral fluid in the dynamics of case monitoring. A positive effect of “Proteflazidum” and “Immunoflazidum” preparations on the course of the disease has been established and that is corroborated by an accelerated involution of its clinical manifestations and an enhanced activity of the system of the antioxidant protection of the oral cavity.

**Key words:** children, gingivitis, prooxidant-antioxidant system, “Proteflazid”, “Immunoflazid”.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2009.- Vol.8, №3.-P.14-18.

Надійшла до редакції 20.09.2009

Рецензент – проф. О. Б. Бєліков

© О. I. Годованец, О. С. Кашлакова, Ю. Д. Годованец, 2009