

Raport o wynikach badań kliniczno-laboratoryjnych stosowania leku "KamelinFlu" (Kamelin Sp. z o.o., Gruzja) w terapii pacjentów z uogólnionym zapaleniem przyzębia i niektórymi chorobami błony śluzowej jamy ustnej.

Klinika stomatologiczna EMBIES Sp. z o.o. w Tbilisi

1. Wprowadzenie

Liczne badania ostatnich lat wykazały, że w patogenezie chorób tkanek przyzębia ogromne znaczenie ma proces zapalny, który rozwija się w odpowiedzi na długotrwałe utrzymywanie się mikroflory chorobotwórczej przyzębia i powoduje kompleks reakcji mikrokrażeńiowych, hematologicznych, immunologicznych i łącznotkankowych na uszkodzenie.

Zachodzące przy tym zmiany patomorfologiczne i histochemiczne w tkankach przyzębia inicjują różnorodność obrazu klinicznego choroby i charakteru przebiegu.

Wiadomo, że czynnik bakteryjny powoduje rozkład kwasu hialuronowego przez enzym hialuronidazę, co prowadzi do uszkodzenia struktury tkanek, naruszenia procesów oddychania, zwiększenia przepuszczalności ścianek naczyń włosowatych, powstawania obrzęków, tworząc w ten sposób korzystne warunki dla agresywności mikroflory. W konsekwencji zachodzi chronizacja procesu, naruszenia procesu gojenia się tkanek.

W związku z tym oczywista jest aktualność poszukiwania dostępnych nowych leków zawierających substancje przeciwzapalne, przeciwdrobnoustrojowe oraz składniki przyczyniające się do wzmocnienia procesów regeneracyjnych.

Właśnie to spowodowało to badanie i wprowadzenie leku "KamelinFlu" spray (Kamelin Sp. z o.o., Gruzja) do leczenia chorób jamy ustnej.

2. Cele i zadania badania

Celem tego badania jest ocena skuteczności leku "KamelinFlu" (Kamelin Sp. z o.o., Gruzja) w leczeniu pacjentów z uogólnionym zapaleniem przyzębia, przerostowym zapaleniem dziąseł, nadżerkowym wrzodziejącym zapaleniem dziąseł.

Badania kliniczne przeprowadzono na 68 pacjentach obu płci, w wieku 20–65 lat.

W trakcie badania pacjenci byli badani z wykorzystaniem metod klinicznych i laboratoryjnych.

W badaniu klinicznym oceniano:

- kolor, konsystencję i kontur dziąsła i przestrzeni międzyzębowych brodawek dziąsłowych;
- indeksy PMA, Greene-Vermillion;
- obecność i głębokość kieszonek przyzębia (KP);
- krwawienie dziąseł.

Badania laboratoryjne.

Badania morfologiczne przeprowadzono na biopsjach brodawek dziąsłowych 68 pacjentów.

Badania patomorfologiczne wykonane zostały po utrwaleniu biopsji dziąsła w 10% obojętnej formalinie, standardowej obróbce i zatapianiu w parafinie. Skrawki parafinowe o grubości 7 μ m barwiono hematoksyliną i eozyną oraz wg van Giesona.

Metodami histochemicznymi na świeżo zamrożonych skrawkach kriostatowych dziąsła o grubości 10 μ m określano aktywność enzymów oksydacyjno-redukcyjnych różnych cykli metabolicznych:

- 1) oddychanie tkankowe – dehydrogenaza bursztynianowa (SDH) metodą Nachlasa i in.;
- 2) glikolizę – dehydrogenaza mleczanowa (LDH) metodą Gressa, Scarpelli i Pierce’a;
- 3) końcowe utlenianie – dehydrogenaza NAD-H (NAD-H-DG) metodą Farbera i in.

Badania kliniczne i laboratoryjne przeprowadzono w dwóch grupach pacjentów: kontrolnej i doświadczalnej.

Tabela 1.

Podział pacjentów w grupach kontrolnej i doświadczalnej

Grupy, podgrupy	Rozpoznanie	Płeć	Liczba pacjentów
Kontrolna:			
I podgrupa	UZP I-II stopnia	Mężczyzn – 3 Kobiet – 5	8
II podgrupa	nadżerkowe wrzodziejące zapalenie dziąseł	Mężczyzn – 5 Kobiet – 3	8
III podgrupa	przerostowe zapalenie dziąseł I stopnia	Mężczyzn – 4 Kobiet – 4	8
Razem:	24		
Główna:			
I podgrupa	UZP I-II stopnia	Mężczyzn – 6 Kobiet – 10	16
II podgrupa	nadżerkowe wrzodziejące zapalenie dziąseł	Mężczyzn – 8 Kobiet – 6	14
III podgrupa	przerostowe zapalenie dziąseł I stopnia	Mężczyzn – 5 Kobiet – 9	14
Razem:	44		

W grupie kontrolnej badania kliniczne przeprowadzano przed rozpoczęciem leczenia i w 14 dniu leczenia bez stosowania leku "KamelinFlu", laboratoryjne przed rozpoczęciem leczenia.

W grupie doświadczalnej badania kliniczne przeprowadzono przed rozpoczęciem leczenia i w 14 dniu leczenia (tab. 2, 3, 4, 5), laboratoryjne w 3, 7 i 14 dniu leczenia.

Pacjenci z grup kontrolnej i doświadczalnej otrzymali podstawowe leczenie polegające na usunięciu płytki nazębnej, osadów mineralnych nad i poddziąsłowych metodami mechanicznym i sprzętowym, a następnie leczeniu przeciwzapalnym, zgodnie z protokołami i wytycznymi zatwierdzonymi przez Ministerstwo Zdrowia Gruzji. Cykl leczenia we wszystkich podgrupach wyniósł 14 dni codziennego 3-krotnego przyjmowania leku "KamelinFlu" rozpylanego w jamie ustnej (przy każdej procedurze 4 rozpylania).

3. Wyniki badań i ich omówienie

W badaniu wstępnym skargi pacjentów w podgrupach 1 i 1A dotyczyły uczucia bolesności i krwawienia dziąseł, wyraźnego obrzęku dziąseł, nieświeżego oddechu.

Obiektywne: błona śluzowa dziąseł jest niebieskawo przekrwiona, ciastowata, brzeg dziąseł jest obrzęknięty, nie przywiera do zębów. Głębokość kieszonek przyzębia wahała się od 4 do 6 mm, odpowiednio do ciężkości choroby. Krwawienie liniowe określono w 58,8% w grupie kontrolnej i 48,6% w grupie doświadczalnej, spontaniczne 15,6% w grupie kontrolnej i 21,2% w grupie doświadczalnej (tab. 5).

W podgrupach 2 i 2A pacjenci skarżyli się na wyraźną tkliwość dziąseł, szczególnie podczas mycia zębów i przyjmowania posiłków, krwawienie, obrzęk dziąseł, nieświeży oddech. Obiektywnie: błona śluzowa dziąseł jest przekrwiona z odcieniem cyjanotycznym, obrzękła, brzeg dziąseł jest powiększony, nabłonek w okolicy brodawek dziąsłowych jest erozyjny, bolesny przy dotykaniu. Wartości wskaźników PMA i Greene-Vermilion są dość duże (podgrupa 2: PMA – $2,46 \pm 0,04$; Greene-Vermilion – $2,52 \pm 0,02$, w podgrupie 2A: PMA – $2,46 \pm 0,04$; Greene-Vermilion – $2,56 \pm 0,04$), co wskazuje na wysoki stopień zapalenia i odpowiednio temu niski poziom higieny (tab. 3).

Pacjenci w podgrupach 3 i 3A skarżyli się na krwawienie dziąseł, powiększenie brodawek dziąsłowych, nieświeży oddech, defekt kosmetyczny. Obiektywnie: błona śluzowa dziąseł jest niebieskawo przekrwiona, brodawki dziąsłowe powiększone do 1/3 wysokości korony zęba, co odpowiada I stopniowi.

Wartości wskaźników GTMA i Greene-Vermillion są duże, co obiektywnie wskazuje na wysoki stopień zapalenia i niewystarczającą higienę jamy ustnej (tab. 4).

Tabela 2.

Wartości wskaźników klinicznych u pacjentów z uogólnionym zapaleniem przyzębia I-II stopnia przed i po leczeniu.

Dzień badań	Kontrolna (podgrupa 1)		Główna (podgrupa 1A)	
	Dzień 0	Dzień 14	Dzień 0	Dzień 14
Wskaźniki kliniczne	M ± m (n = 8)	M ± m (n = 8)	M ± m (n = 16)	M ± m (n = 16)
Głębokość kieszonek przyzębia	6,0 ± 0,16	6,0 ± 0,17	5,94 ± 0,16	5,93 ± 0,17
	P > 0,05		P > 0,05	
PMA	1,68 ± 0,04	1,01 ± 0,07	1,78 ± 0,09	0,32 ± 0,09
	P < 0,01		P < 0,01	
Greene-Vermilion	2,72 ± 0,02	0,98 ± 0,05	2,70 ± 0,02	0,83 ± 0,04
	P < 0,001		P < 0,001	

Tabela 3.

Wartości wskaźników klinicznych u pacjentów z nadżerkowym wrzodziejącym zapaleniem dziąseł przed i po leczeniu.

Dzień badań	Kontrolna (podgrupa 2)		Główna (podgrupa 2A)	
	Dzień 0	Dzień 14	Dzień 0	Dzień 14
Wskaźniki kliniczne	M ± m (n = 8)	M ± m (n = 8)	M ± m (n = 14)	M ± m (n = 14)
	2,46 ± 0,04	1,71 ± 0,06	2,46 ± 0,04	1,08 ± 0,06
PMA	P > 0,05		P < 0,001	
	2,52 ± 0,02	1,96 ± 0,02	2,56 ± 0,04	1,06 ± 0,04
Greene-Vermilion	P > 0,05		P < 0,001	

Tabela 4.

Wartości wskaźników klinicznych u pacjentów z przerostowym zapaleniem dziąseł I stopnia.

Dzień badań	Kontrolna (podgrupa 3)		Główna (podgrupa 3A)	
	Dzień 0 M ± m (n = 8)	Dzień 14 M ± m (n = 8)	Dzień 0 M ± m (n = 14)	Dzień 14 M ± m (n = 14)
Wskaźniki kliniczne				
PMA	2,34 ± 0,02	1,45 ± 0,01	2,34 ± 0,02	1,02 ± 0,05
	P > 0,05		P < 0,001	
Greene-Vermilion	2,68 ± 0,02	1,65 ± 0,02	2,46 ± 0,04	1,08 ± 0,04
	P < 0,05		P < 0,001	

Tabela 5.

Liczba pacjentów (%) wg oznaczenia wskaźnika krwawienia przed i po leczeniu

Dzień badania Punkty	Kontrolna						Doświadczalna					
	podgrupy											
	1		2		3		1A		2A		3A	
	0	14	0	14	0	14	0	14	0	14	0	01
0	-	51,6	-	50,8	-	52,4	-	69,7	-	70,6	-	72,8
1	25,6	30,6	32,6	38,9	60,8	44,6	30,2	28,4	34,4	38,4	28,6	14,8
2	58,8	17,8	47,8	10,3	20,9	3	48,6	1,9	49,6	1,0	48,8	12,4
3	15,6	-	19,6	-	18,3	-	21,2	-	16	-	22,6	-

Badanie mikroskopowe preparatów dziąsła pacjentów przed rozpoczęciem leczenia wykazało, że zaostrenie przewlekłego zapalenia przyzębia morfologicznie objawia się ostrym naruszeniem przepuszczalności naczyń włosowatych i żyłek, obrzękiem i naciekiem ich ścian i tkanek dziąsła oraz nasileniem zmian reologicznych. Światła większości naczyń włosowatych i żyłek są rozszerzone, wypełnione elementami morfologicznymi krwi. W świetle części żyłek obserwuje się agregacja erytrocytów; światła niektórych żyłek są zamknięte luźnymi skrzeplinami. Bazofile tkankowe okołonaczyniowej tkanki łącznej są w stanie degranulacji.

W substancji międzykomórkowej tkanki łącznej wykrywane są oznaki depolimeryzacji kompleksów białkowo-polisacharydowych. Włókna kolagenowe są obrzęknięte, jednorodnego wyglądu.

W okresie zaostrzenia nasilają się procesy naciekowe, zmienia się skład nacieków (ryc. 1). Temu towarzyszy wydostanie się granulocytów obojętnochłonnych poza naczynia.

Aktywność enzymów oksydacyjno-redukcyjnych w nich jest wyższa niż w fazie remisji. Obserwuje się plazmatyzację nacieków, pojawienie się niedojrzałych form limfocytów. Aktywność metaboliczna większości komórek naciekowych jest zwiększona (ryc. 2).

Liczba fibroblastów pozostaje niewielka, mają niewiele mitoz, różnicowanie w formy dojrzałe jest spowolnione.

U pacjentów z podgrupy 2 zaostrzenie przewlekłego stanu zapalnego powoduje zwiększoną alterację komórkowych i włóknistych struktur tkanki łącznej, w związku z czym liczba fragmentów komórek w obrzęklej tkance śródmiąższowej gwałtownie wzrasta. Prowadzi to do "zabagnienia" okołonaczyniowego środowiska wymiany i zwiększenia odległości dyfuzji tlenu do komórek, a tym samym dodatkowo pogarsza trofizm tkanek przyzębia. W tym okresie wzrasta liczba mikrowylewów krwi i martwic (ryc. 3).

U pacjentów z podgrupy 3 obserwuje się zwiększony obrzęk błony podstawnej podnabłonkowej i nabłonka. W niektórych miejscach zakłócenie połączeń między błoną podstawną a komórkami zarodkowymi nabłonka któremu towarzyszy powstanie różnych rozmiarów przestrzeni wypełnionych płynem obrzękowym. Komórki nabłonkowe w swojej większości wydają się być obrzęknięte z objawami dystrofii wodniczkowej i hydropicznej. Metabolizm energetyczny w nich jest jeszcze bardziej zahamowany. Część komórek w fazie zmian nekrobiotycznych i rozpadu.



Ryc. 1. Skrawek brodawki dziąsłowej pacjentki A-i.
(przed rozpoczęciem leczenia).

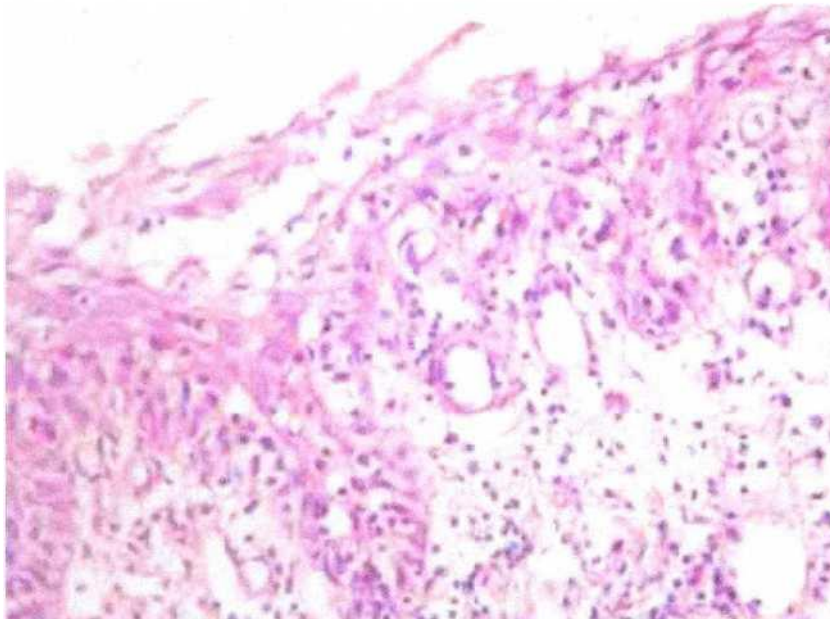
Rozproszone nacieczenie warstwy tkanki łącznej dziąsła; obrzęk i rozluźnienie komórek nabłonka; hiperkeratoza.

Barwienie hematoksyliną i eozyną. Pow.: ob. 10. ok. 10



Ryc. 2. Skrawek krioskopowy brodawki dziąsłowej pacjentki A-i.
(przed rozpoczęciem leczenia).

Obniżona aktywność SDH w komórkach nabłonka przedsionkowej powierzchni dziąsła.
Metoda Nachlasa i in. Pow.: ob. 10, ok. 10.



Ryc. 3. Skrawek brodawki dziąsłowej pacjentki D-e.
(przed rozpoczęciem leczenia).

Alteracja komórek nabłonka bruzdy dziąsłowej.
Barwienie hematoksyliną i eozyną. Pow.: ob. 20, ok. 10.

W wyniku rozwoju spongiozy i, rzadziej akantolizy znacznie zakłócone zostają połączenia międzykomórkowe; charakterystyczny jest naciek nabłonka przez mikroorganizmy i leukocyty. Procesy rogowacenia często nie dochodzą do końca, a powierzchniowe warstwy nabłonka składają się ze spłaszczonych komórek jądrzastych.

Największym zmianom ulega nabłonek bruzdy dziąsłowej. W okresie zaostrzenia dochodzi w nim do śmierci całych pól komórkowych, nasila się nacieczenie przez NG i elementy flory ziarenkowców.

Tak więc wyniki badania wykazały, że w zaostrzonym przebiegu uogólnionego zapalenia przyzębia proces zapalny wiąże się z ostrym naruszeniem przepuszczalności mikronaczyń, obrzękiem tkanki łącznej i jej degradacją chemiczną.

Podczas badania pacjentów z głównej grupy w podgrupach 1A, 2A, 3A w dniu 3 stosowania leku "KamelinFlu" stwierdzono zmniejszenie skarg i nieznaczną poprawę stanu błony śluzowej jamy ustnej. Pacjenci odnotowali zmniejszenie bolesności dziąseł, zmniejszenie obrzęku, brak nieprzyjemnych odczuć (smak, nieprzyjemny zapach) podczas przyjmowania leku. W obiektywnym badaniu odnotowano zmniejszenie objawów zapalenia.

W podgrupie 2A 26,5% pacjentów odnotowało poprawę stanu dziąseł, zmniejszenie bolesności podczas jedzenia, zmniejszenie obrzęku dziąseł. Obiektywnie odnotowane zostało zmniejszenie liczby nadżerek, zmniejszenie obrzęku, przekrwienia. Jednak u 56,7% pacjentów występuje duża liczba nadżerek, bolesne odczucia podczas badania palpacyjnego.

Pacjenci z podgrupy 3A odnotowali zmniejszenie uczucia rozsadzania dziąseł, nieznaczne zmniejszenie defektu kosmetycznego w wyniku zmniejszenia objętości brodawek dziąsłowych i marginalnej krawędzi dziąsła. U 63,4% pacjentów z tej podgrupy dolegliwości pozostały takie same (te same skargi).

Morfologiczne badanie biopsji dziąsła w trakcie kompleksowego leczenia lekiem "KamelinFlu" pozwoliło ustalić następujące zmiany w dziąśle.

3 dni po rozpoczęciu leczenia mikroskopijne zmiany dziąsła wykazywały niewielką tendencję do zmniejszania zmian metabolicznych i strukturalnych w nabłonku i podłożu łącznotkankowym spowodowanych zaostrzeniem procesu zapalnego. Objawiało się to początkowymi zmianami w naczyniach układu hemomikrokrążeniowego, szczególnie w naczyniach włosowatych i żyłkach, w których zaobserwowano tendencję do zmniejszania stopnia obrzęku i rozluźnienia wyściółki śródbłonkowej, błony podstawnej podśródbłonkowej i okołonaczyniowej tkanki łącznej. W nabłonku zaobserwowano tendencję do zmniejszania obrzęku komórkowego i międzykomórkowego.

Jeśli chodzi o metabolizm energetyczny w nabłonku dziąsła, to nie stwierdzono statystycznie istotnych zmian w porównaniu z okresem przed rozpoczęciem leczenia (tab. 6).

Podczas badania pacjentów z grupy głównej po 7 dniach stosowania leku "KamelinFlu" stwierdzono znaczne zmniejszenie skarg w podgrupie 1A, pacjenci której zwrócili uwagę na zmniejszenie obrzęku dziąseł, nieświeżego oddechu, zmniejszenie krwawienia dziąseł, co potwierdzono zostało obiektywnymi danymi. Tak 71,2% pacjentów zauważyło nieznaczne zapalenie, łagodne krwawienie przy dotykaniu, a w 5,7% przypadków stwierdzono ostre zapalenie, obecność obrzęku i skłonność do samoistnego krwawienia.

Pacjenci z podgrupy 2A w 7 dniu leczenia zwrócili uwagę na znaczne zmniejszenie bolesności dziąseł, krwawienia. W 74,2% przypadków w obiektywnym badaniu odnotowano znaczne zmniejszenie powierzchni erozyjnych,

wyraźne zwiększenie pokrycia nabłonkiem błony śluzowej, brak krwawienia przy dotykaniu.

Pacjenci z podgrupy 3A w większości (57,3%) odnotowali znaczną poprawę stanu dziąseł: zmniejszenie objętości brodawek dziąsłowych i krawędzi dziąsła, obecność niewielkiego krwawienia przy dotykaniu, zmniejszenie defektu kosmetycznego. Pierwsze znaczące wyniki leczenia lekiem "KamelinFlu" na poziomie morfologicznym uzyskuje się w 7 dniu po rozpoczęciu leczenia. Morfologiczne badanie stopnia regeneracji struktur dziąsła po przeprowadzeniu kursu terapii wykazało istotne zmiany metaboliczne i strukturalne w tkankach dziąsła. Przede wszystkim należy zwrócić uwagę na znaczące zmiany w naczyniach układu hemomikrokrążeniowego, ujawniające się zarówno w warstwie brodawkowej, jak i siatkowej dziąsła. Metabolizm energetyczny komórek śródbłonna wielu naczyń włosowatych i żyłek dziąsła pozostał zmniejszony na skutek hamowania aktywności enzymów oddechowych. Świadczy o tym zmniejszenie liczby ziaren diformazanu, nierównomierność ich wielkości i pojawienie się nieznacznej reakcji tła zauważone podczas wykrywania aktywności SDH. Wykryty wzrost aktywności LDH w śródbłonku tych naczyń najwyraźniej nie jest w stanie w pełni zrekompensować utraconą aktywność, co objawia się zmniejszeniem aktywności NAD-N-DH.

W zmienionych naczyniach włosowatych i żyłkach nadal obserwuje się rozszerzenie przestrzeni międzysródbłonkowych, zmianę podśródbłonkowej błony podstawnej. Wydaje się ona być nierównomiernie pogrubiona, rozluźniona, co wskazuje na jej obrzęk, któremu towarzyszy akumulacja glikoprotein pochodzenia osocznego.

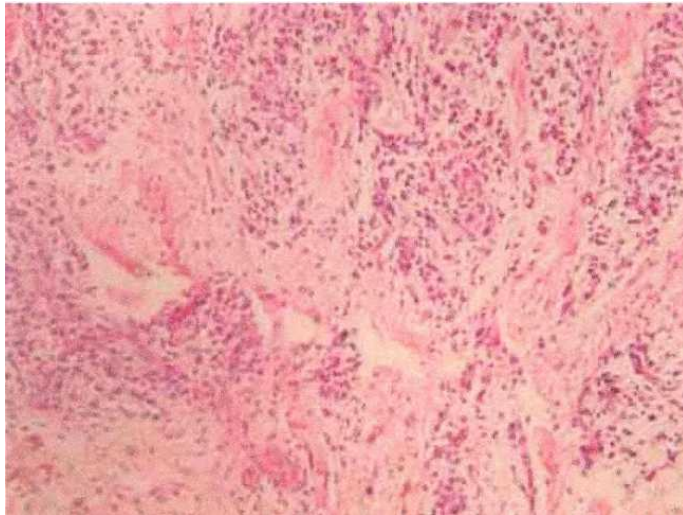
Wraz ze zmianami ścian naczyń włosowatych i żyłek obserwuje się nierównomierne rozszerzenie światła naczyń ogniwa żyłkowego oraz zaburzenia reologiczne w postaci lokalnej agregacji erytrocytów, tworzenia mieszanych skrzepów krwi.

W okołonaczyniowej tkance łącznej wykrywane są częściej ogniskowe i, rzadziej, rozproszone nacieki okrągłokomórkowe z niewielką domieszką granulocytów obojętnochłonnych (ryc. 4). Te ostatnie mają niską aktywność enzymów oddechowych i nieco wyższą glikolizy.

Większość komórek naciekowych stanowią małe limfocyty o umiarkowanej aktywności enzymów oksydacyjno-redukcyjnych, zwłaszcza szlaku glikolitycznego. W naciekach wykrywano również niestałą liczbę komórek plazmatycznych z cytoplazmą zasadochłonną. W okołonaczyniowej tkance łącznej występują bazofile tkankowe z granulkami o różnym stopniu dojrzałości; niektóre są w fazie degranulacji.

Podnabłonkowa błona podstawna jest nierównomiernie pogrubiona, rozluźniona. Komórki nabłonkowe o umiarkowanej aktywności enzymów cyklu Krebsa i zmniejszonej aktywności LDH (ryc. 5).

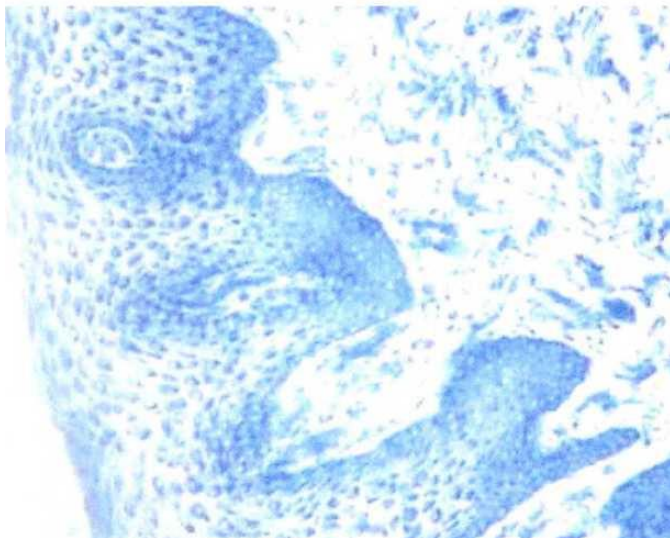
Stopień uszkodzenia komórek jest niejednoznaczny, nawet w granicach tej samej warstwy. Pojedyncze komórki nabłonkowe w fazie zmian nekrobiotycznych; niektóre z nich są całkowicie zniszczone. Zwraca na siebie uwagę niedokończone rogowacenie, w związku z czym powierzchnia warstwy nabłonkowej jest utworzona przez komórki jądrzaste; charakterystyczne są procesy akantocyty. Połączenia międzykomórkowe są uszkodzone w związku z powstaniem rozszerzonych przestrzeni międzykomórkowych. W niektórych obszarach obserwuje się nacieki powłoki nabłonkowej przez leukocyty. Jednak zakres tych wszystkich zmian jest mniejszy niż przed leczeniem.



Ryc. 4. Skrawek brodawki dziąsłowej pacjentki G-i

Zmniejszenie stopnia nacieku tkanki łącznej podstawy dziąsła. Ogniskowe nacieki okrągłokomórkowe przeplatają się z pasmami włókien kolagenowych.

Barwienie hematoksyliną i eozyną. Pow.: ob. 20, ok. 10



Ryc. 5. Skrawek krioskopowy brodawki dziąsłowej pacjentki G-e (7 dni od rozpoczęcia leczenia).

Podwyższona aktywność SDH w komórkach nabłonka przedsionkowej powierzchni dziąsła.

Metoda Nachlasy i in. Pow.: ob. 40, ok. 10

Analiza uzyskanych danych wskazuje, że w 7 dniu po rozpoczęciu kompleksowego leczenia lekiem "KamelinFlu" mikroskopowo wykrywa się istotną poprawę metabolizmu energetycznego tkanek dziąsła, spowodowaną wzrostem aktywności SDH przy jednoczesnym zmniejszeniu aktywności procesów glikolitycznych. Jednocześnie obserwuje się jednoznaczną tendencję do zwiększania poziomu enzymów utleniania końcowego, o czym świadczy zwiększona w porównaniu z okresem "przed" leczeniem aktywności NAD-N-DG do $2,00 \pm 0,02$ jednostek aktywności (tab. 6).

Taka dynamika metabolizmu energetycznego wskazuje na poprawę zaopatrzenia tkanek w tlen i zmniejszenie stopnia niedotlenienia tkanek. Można to połączyć ze stwierdzonym zmniejszeniem stopnia uszkodzenia wszystkich gałęzi układu hemomikrokrążeniowego, zmniejszeniem stopnia przepuszczalności jego ścianek, zmniejszeniem obrzęku okołonaczyniowej tkanki łącznej i tendencją do poprawy metabolizmu kompleksów białkowo-węglowodanowych.

Po zakończeniu (w dniu 14) pacjenci ze wszystkich trzech podgrup grupy głównej odnotowali znaczną poprawę stanu dziąseł, brak bolesności i nieprzyjemnego zapachu oraz komfortowy stan jamy ustnej. U 69,7% pacjentów z podgrupy 1A stwierdzono znaczną poprawę: zanik krwawienia i obrzęku dziąseł, obecność jasnoróżowego koloru błony śluzowej. U 28,4% pacjentów z tej podgrupy występują objawy łagodnego zapalenia w postaci łagodnego przekrwienia i braku krwawienia po dotknięciu. Odnotowano tendencję spadkową wskaźników wartości PMA ($p < 0,001$) i indeksu Greene-Vermillion ($p < 0,001$) (tab. 2).

Przez cały czas stosowania leku "KamelinFlu" pacjenci nie zauważali nieprzyjemnych lub bolesnych odczuć.

Należy jednak zauważyć, że pomimo znacznego spadku wskaźników PMA u pacjentów z podgrup 1 oraz 1A pod koniec leczenia, najbardziej wyraźny spadek zaobserwowano w podgrupie 1A (po zastosowaniu leku "KamelinFlu"). Nie stwierdzono istotności we wskaźnikach głębokości kieszeni przyzębia u pacjentów z podgrup 1 i 1A ($p > 0,05$) (tab. 2).

Większość pacjentów z podgrupy 2A (70,6%) odnotowała znaczną poprawę stanu dziąseł: brak bolesności dziąseł podczas jedzenia, dotykaniu szczoteczką do zębów, poprawę wyglądu błony śluzowej dziąseł, brak krwawienia. Obserwuje się spadek wartości wskaźników indeksu PMA ($p < 0,001$) i indeksu Greene-Vermillion ($p < 0,001$). Podczas analizy uzyskanych danych, zwraca uwagę fakt, że u pacjentów z podgrupy 2A spadek wskaźników ma wyższy stopień istotności niż w podgrupie 2, gdzie istotność nie jest znacząca statystycznie ($p > 0,05$) (tab. 3).

Nie występowało krwawienia dziąseł u 70,6% pacjentów z podgrupy 2A, a krwawienie w postaci kropli podczas sondowania stwierdzono u 38,4%, u 50,8% pacjentów z podgrupy 2 krwawienia nie było, a u 38,9% – występowało w postaci kropli podczas sondowania (tab. 5). Znaczące pozytywne zmiany występują również u pacjentów w podgrupie 3A. Pacjenci odnotowali znaczne zmniejszenie wielkości brodawek dziąsłowych, poprawę wyglądu dziąseł, brak krwawienia w 72,8% przypadków, obecność łagodnego obrzęku krawędzi dziąseł, nieznaczne zwiększenie objętości brodawek dziąsłowych oraz krwawienie w postaci kropli podczas sondowania występowały u 14,8% pacjentów. U pacjentów tej podgrupy istnieje również istotna tendencja do wiarygodnego spadku wskaźników ($p < 0,001$), indeksu Greene-Vermillion ($p < 0,001$), w porównaniu z podgrupą 3, w której odnotowano poziom ufności $p < 0,05$ (tab. 4).

Przedłużenie czasu leczenia chorób tkanek przyzębia za pomocą leku "KamelinFlu" do 14 dni prowadzi do istotnej poprawy metabolizmu energetycznego w tkankach dziąsła. Świadczy o tym poziom aktywności enzymów oddychania tkankowego, glikolizy i końcowego utleniania w nabłonku dziąsła (tab. 6).

Tabela 6.

Histochemiczne wskaźniki aktywności enzymów oksydacyjno-redukcyjnych komórek warstwy zarodkowej nabłonka dziąsła pacjentów w dynamice kompleksowego leczenia lekiem "KamelinFlu" (jednostki aktywności; $M \pm m$; P)

Obserwowane grupy	ENZYMY			P
	SDH	LDH	NAD-N-DH	
I przed leczeniem ($n = 5$)	$1,83 \pm 0,01$	$2,56 \pm 0,02$	$1,92 \pm 0,03$	
II 1 dzień od rozpoczęcia leczenia ($n = 5$)	$1,84 \pm 0,01$	$2,53 \pm 0,03$	$1,93 \pm 0,02$	* < 0,05
III 3 dni od rozpoczęcia leczenia ($n = 5$)	$1,86 \pm 0,02$	$2,51 \pm 0,02$	$1,94 \pm 0,01$	** < 0,05
IV 7 dni od rozpoczęcia leczenia ($n = 5$)	*** $1,96 \pm 0,02$	*** $2,43 \pm 0,01$	$2,00 \pm 0,02$	*** < 0,05
V 14 dni od rozpoczęcia leczenia ($n = 5$)	**** $2,40 \pm 0,01$	**** $2,39 \pm 0,02$	**** $2,20 \pm 0,01$	**** < 0,05

* – $P < 0,05$ między I a II grupą;

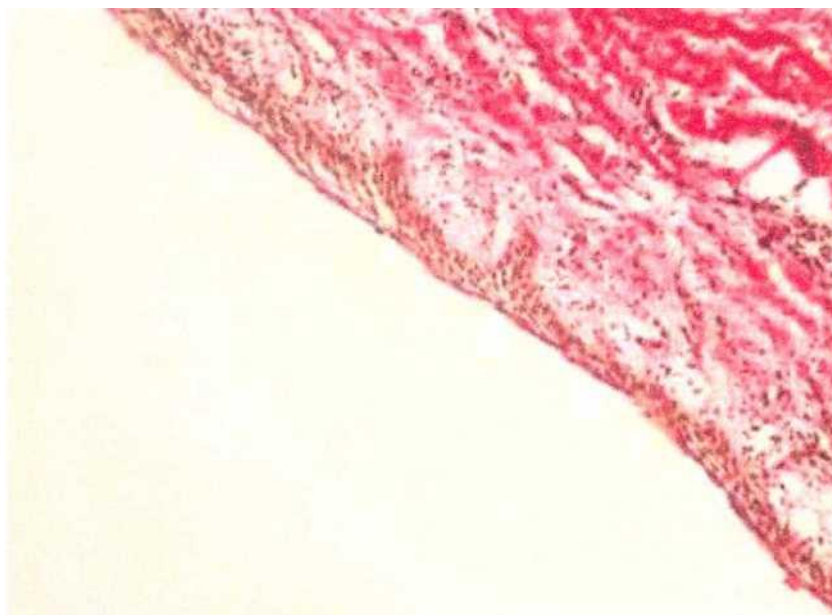
** – $P < 0,05$ między I a III grupą;

*** – $P < 0,05$ między III a IV grupą;

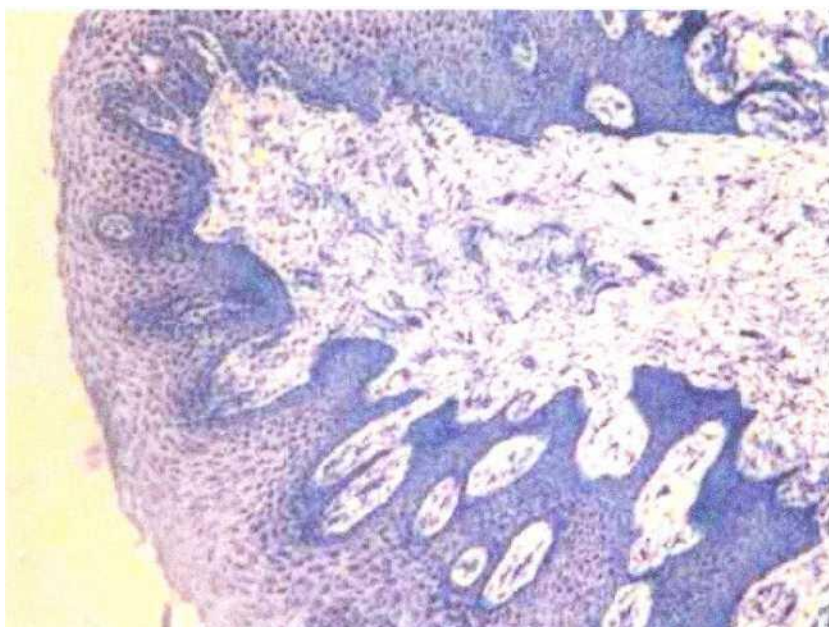
**** – $P < 0,05$ między IV a V grupą;

***** – $P < 0,05$ między V a VI grupą;

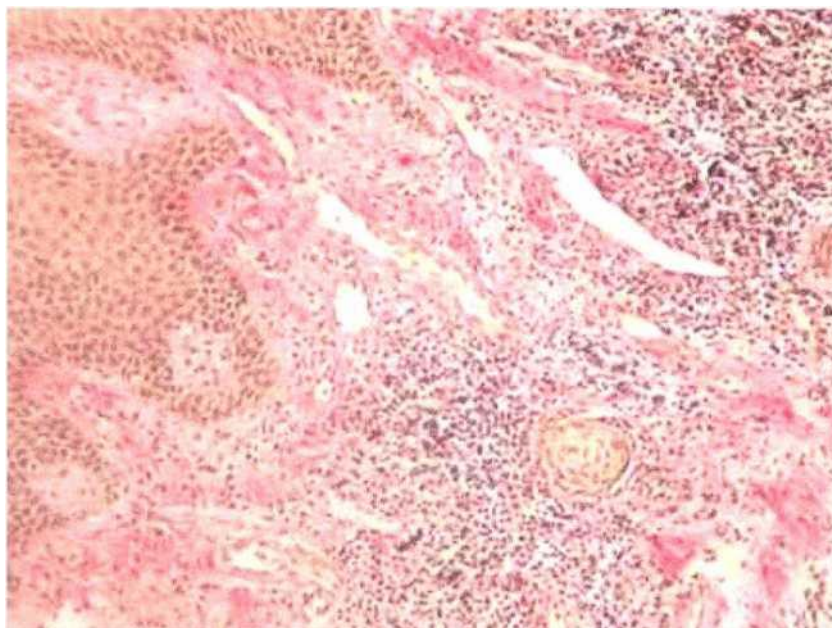
Pod wpływem leczenia miejscowego u pacjentów z grupy podstawowej w podgrupach 1A, 2A, 3A odnotowano istotny spadek wskaźników charakteryzujących nasilenie zmian zapalnych w tkankach przyzębia. Samopoczucie pacjentów znacznie się poprawiło.



Ryc. 6. Skrawek krioskopowy brodawki dziąsłowej pacjentki K-i.
(14 dni od rozpoczęcia leczenia).
Podwyższona aktywność SDH w komórkach nabłonka przedsionkowej powierzchni dziąsła.
Metoda Nachlasa i in. Pow.: ob. 10, ok. 10



Ryc. 7. Skrawek brodawki dziąsłowej pacjentki K-i
(14 dni od rozpoczęcia leczenia).
Odtworzenie struktury nabłonka bruzdy dziąsłowej.
Barwienie wg van Giesona. Pow.: ob. 10, ok. 10



Ryc. 8. Skrawek brodawki dziąsłowej pacjentki K-i (14 dni od rozpoczęcia leczenia).

Ogniskowy naciek okrągłokomórkowy warstwy siateczkowej; w warstwie brodawkowej nie ma procesów naciekowych.

Barwienie wg van Giesona. Pow.: ob. 10, ok. 10.

Wykryty wzrost aktywności SDH przy jednoczesnym zmniejszeniu LDH i wzrost NAD-N-DH dokumentuje poprawę zaopatrzenia tkanek przyzębia w tlen (ryc. 6). W tym przypadku stosunek różnych szlaków metabolicznych w procesach oksydoredukcyjnych ma tendencję podobieństwa do procesów w zdrowym dziąśle: aktywność enzymów oddychania tkankowego (SDH) dominuje nad glikolizą (LDH).

Poprawie metabolizmu energetycznego towarzyszy znaczące zmniejszenie stopnia procesów zapalnych i destrukcyjnych w wielowarstwowym nabłonku płaskim dziąsła, zmniejszenie stopnia obrzęku i rozluźnienia warstwy nabłonkowej (ryc. 7), poprawa struktury międzykomórkowych kontaktów desmosomalnych i poziomu procesów rogowacenia powierzchniowych komórek nabłonkowych. Jednocześnie stabilizuje się struktura podnabłonkowej błony podstawnej. Wszystko to wskazuje na pozytywny efekt terapeutyczny leku "KamelinFlu" stosowanego w kompleksowym leczeniu uogólnionego zapalenia przyzębia. Należy szczególnie zauważyć, że u pacjentów leczonych tą metodą poprawia się metabolizm i struktura zarówno nabłonka pokrywającego powierzchnię przedsionkową dziąsła, jak i nabłonka wyściełającego kieszenie przyzębia. Ze względu na pozytywną dynamikę metabolizmu i struktury nabłonka i podnabłonkowej błony podstawnej istnieją obiektywne powody zwiększenia jego funkcji ochronnej, co może zapewnić zmniejszenie stopnia patogennego wpływu mikroflory płytki nazębnej na tkanki przyzębia i ogólnie jamy ustnej.

W tkance łącznej dziąsła w 14 dniu od rozpoczęcia leczenia lekiem "KamelinFlu" stopień ostrych zmian zapalnych jest prawie całkowicie zmniejszony: w składzie nacieków komórkowych dominują małe i średnie limfocyty z domieszką plazmacytów, niewielką liczbą komórek tucznych i pojedynczymi granulocytami obojętnochłonnymi (ryc. 8). Znacznie zmniejszony jest stopień obrzęku i rozluźnienia głównej substancji międzykomórkowej i

włókien kolagenowych okołonaczyniowej tkanki łącznej warstwy brodawkowatej i siateczkowej. Struktura ścianek wszystkich gałęzi układu hemomikrokrążeniowego i stopień ich przepuszczalności odpowiadają obserwowanym przy uogólnionym zapaleniu przyzębia w fazie remisji. Analizując dane badań klinicznych i morfologicznych dotyczących skuteczności stosowania leku "KamelinFlu", uzyskano istotne zmniejszenie ilościowych wskaźników klinicznych i patologicznych objawów procesu zapalnego w tkankach przyzębia z wyraźną tendencją i gojeniem się we wszystkich 3 podgrupach pacjentów z grupy głównej.

4. Podsumowanie.

Badanie przeprowadzone w celu zbadania leku "KamelinFlu" (spray 10 ml, wyprodukowany przez LLC "Kamelin", Gruzja) w leczeniu pacjentów z uogólnionym zapaleniem przyzębia i niektórymi chorobami błony śluzowej jamy ustnej pozwala wyciągnąć następujące wnioski:

- 1) Lek "KamelinFlu" ma wyraźne działanie przeciwzapalne i regeneracyjne, optymalizuje wyniki leczenia.
- 2) Lek "KamelinFlu" zmniejsza zwiększony stopień przepuszczalności mikronaczyń, poprawiając zaopatrzenie tkanek w tlen, zmniejszając w ten sposób poziom niedotlenienia tkanek, normalizując metabolizm energetyczny, struktury nabłonka dziąsła i wzmacniając jego funkcję ochronną.
- 3) Zaleca się: wprowadzenie leku "KamelinFlu" do planu kompleksowego leczenia pacjentów z uogólnionym zapaleniem przyzębia i innymi chorobami błony śluzowej jamy ustnej w postaci codziennego 3-krotnego stosowania. Cykl leczenia 14 dni.

Dyrektor kliniki

M. Bakradze (М. Бакрадзе)

Odpowiedzialny badacz I. Kaczakacziszwili (И. Качкачишвили)