

## АНОТАЦІЯ

*Фесенко Д.В. Комплексне лікування хронічного генералізованого пародонтиту у хворих на ревматоїдний артрит. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.*

*Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 221 – Стоматологія. – Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України» м. Дніпро, 2020.*

Актуальність представленого дослідження зумовлена значною поширеністю генералізованого пародонтиту серед осіб, які хворіють на ревматоїдний артрит та необхідністю підвищення ефективності його лікування, зокрема за рахунок удосконалення консервативної терапії. Звідси, питання комплексного підходу до лікування генералізованого пародонтиту на теперішній час є актуальним та практично значущим.

На першому етапі дослідження за результатами обстеження 211 осіб, хворих на серопозитивний ревматоїдний артрит, які пройшли обстеження або лікування з приводу основного захворювання та звернулись за стоматологічною допомогою. Для досягнення мети та задач дослідження серед обстежених відібрано 80 хворих на генералізований пародонтит II ступеня хронічного перебігу на фоні суглобової форми ревматоїдного артриту віком 50 (9,28) років та проведено поглиблене клініко-лабораторне обстеження. В результаті клінічного обстеження виявлено, що клінічна картина перебігу генералізованого пародонтиту у обстежених хворих відповідала активному перебігу запального процесу (папілярно-маргнально-альвеолярний індекс складав 62,4 (3,13) %, пародонтальний індекс складав 3,70 (0,25) бали). Усі досліджені мали незадовільний рівень гігієни (гігієнічний індекс за Федоровим-Володкіною складав 2,4 (2,4; 2,5)

бали) та потребували низки лікувальних та профілактичних заходів (згідно комунального пародонтального індексу потреби в лікуванні, що складав 3,40 (0,13) бали). Активний перебіг хронічного генералізованого пародонтиту виявлявся за лабораторним показником активності еластази ротової рідини (1,40 (0,18) мккат/л) та супроводжувався порушеннями у системі місцевого імунітету порожнини рота (зниження концентрації секреторного імуноглобуліну А та лізоциму в ротовій рідині до 0,3 (0,3; 0,3) г/л та 0,3 (0,3; 0,3) мкг/мл відповідно), а також активізацією умовно-патогенної мікрофлори пародонтальних кишень. Згідно результатів мікробіологічного дослідження зміни мікробіоценозу тканин пародонта проявлялись у збільшенні кількості колоній умовно патогенних *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium* spp., *Streptococcus sanguis*, *Candida* spp., *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* та зменшеною інтенсивністю колонізації пародонтопротекторними мікроорганізмами *Lactobacillus* spp.

Надалі, на другому етапі роботи, проведено експериментальне дослідження для вивчення змін у тканинах пародонта, що виникають на фоні ревматоїдного артриту та можливості їх корекції за допомогою вітчизняного мукозoadгезивного гелю Квартгіал та імуномодулятора Імудон. Експеримент проводили на 40 лабораторних білих мишах-самцях восьмижневого віку, у яких моделювали ревматоїдний артрит методом імунізації бичачим сироватковим альбуміном та пікрілхлоридом. Після формування ревматоїдного артриту, групу з 10 особин вивели з дослідження для отримання вихідної картини проявів ревматоїдного артриту у порожнині рота, а іншим застосовували запропоновані препарати та їх комбінацію. Після закінчення курсу терапії тварини виводились з експерименту з подальшим виготовленням препаратів для мікроскопічного та морфометричного дослідження. В результаті експериментального дослідження виявлено морфологічні зміни, характерні для пошкодження пародонта з розвитком супутніх запальних, дистрофічних процесів при

порушенні мікроциркуляції, метаболічних розладах, аутоімунних процесах. При системному ураженні ревматоїдним артритом в препаратах слизової оболонки ясен спостерігається скупчення клітинного інфільтрату, пошкодження мікроциркуляторного русла, зміна стану сполучної тканини, поява переважно лімфоцитарних вогнищ, збільшення відносного обсягу плазмоцитів у 8,42 рази і лімфоцитів у 4,79 рази. При цьому, порушення мікроциркуляторного русла слизової оболонки порожнини рота формується при ревматоїдному артриті з сильною кореляційною залежністю між питомою щільністю судин мікроциркуляторного русла і тяжкістю ревматоїдного артрити ( $r = 0,74$ ).

Експериментально доведено високу ефективність запропонованої комбінації препаратів для корекції порушень у тканинах пародонта, що виникають в результаті формування ревматоїдного артрити у лабораторних мишей. Зокрема, застосування запропонованої схеми терапії дозволяє поліпшити процеси мікроциркуляції (збільшити відносну щільності судин мікроциркуляторного русла в 1,6 рази), зменшити відносний об'єм грубої волокнистої сполучної тканини в 1,5 рази, зменшити склад клітинного інфільтрату в 4,21 рази, нормалізувати якісне співвідношення клітинних елементів, що можна розглядати як прояв ремісії ревматичного процесу в порожнині рота.

З метою підвищення ефективності лікування хронічного генералізованого пародонтиту у хворих на ревматоїдний артрит нами запропоновано застосування гелю Квартгіал та Імудона в складі комплексної терапії патології пародонта.

На третьому етапі дослідження проведено клінічну апробацію запропонованої лікувальної схеми, рекомендованої для застосування хворим на генералізований пародонтит, що перебігає на фоні ревматоїдного артрити.

До апробації включено 80 хворих на генералізований пародонтит II ступеня, хронічного перебігу на фоні суглобової форми серопозитивного

ревматоїдного артриту, з яких, залежно від додаткових лікувальних заходів з приводу генералізованого пародонтиту, було сформовано чотири дослідні групи, рівнозначні за віком, статтю, а також клінічною картиною.

До складу комплексної терапії пацієнтів групи 1 призначали імуномодулятора Імудон, групи 2 – Квертгіал, групи 3 – комбінацію цих препаратів. Групу 4 склали пацієнти, які отримували традиційну терапію хронічного генералізованого пародонтиту. З метою профілактики загострень пародонтиту, хворим груп 1, 2 та 3 призначали повторення курсу додаткової терапії через 3 місяці після закінчення основного курсу лікування.

Поглиблене обстеження хворих проводили до лікування, через 20 днів після початку лікування, та через 6 місяців після закінчення основного курсу лікування.

Застосування запропонованої комбінації препаратів Квертгіал та Імудон у складі комплексного лікування хронічного генералізованого пародонтиту дозволила досягти більш вираженого поліпшення стану навколорубних тканин у безпосередній та віддалений термін після лікування порівняно з традиційною схемою лікування за результатами індексної оцінки та даними лабораторних досліджень дослідження. Так, папілярно-маргінально-альвеолярний індекс безпосередньо після лікування зменшився у групі 3 на 53,12 (54,76 – 51,48) відсотків, в той час, як у групі 4 зменшення сягало 41,4 (43,85 – 38,94) відсотків ( $p < 0,001$ ). Через 6 місяців після проведеного лікування показники даного індексу зменшились на 52,31 (54,45 – 50,18) та 35,42 (37,73 – 33,12) відповідно ( $p < 0,001$ ).

Значне зниження пародонтального індексу безпосередньо після лікування реєструвалось у групі, де застосовували комплексну схему лікування до складу якої входив Квертгіал та Імудон – 2,20 (0,06) бали, що мало статистично значущі розбіжності порівняно з усіма іншими групами ( $p < 0,05$ ). Через півроку після проведеного лікування темпи зростання індексу були найбільші у групі з

традиційною схемою лікування, а у групі з комплексним лікуванням зростання не було суттєвим ( $p > 0,05$ ).

За результатами дисперсійного аналізу ANOVA повторних вимірів показника активності еластази ротової рідини у досліджуваних групах виявлено, що серед груп дослідження найбільш вдалою за впливом на даний маркер як в безпосередньому, так і у віддаленому періоді спостереження були групи з комплексною схемою лікування, до складу якої входив Квертгіал та його комбінація з Імудоном.

Рівень лізоциму ротової рідини через 20 днів лікування підвищився найбільшою мірою у групі 3 (на 215,8% відносно початкового рівня), в той час як у групі з традиційним лікуванням показник зріс лише на 108,7%. Через 6 місяців після проведеного лікування групи, де застосовували Імудон, статистично значуще не розрізнялися за рівнем лізоциму ротової рідини ( $p > 0,05$ ), а показники в них були найбільшими порівняно з іншими групами ( $p < 0,001$ ).

Зростання рівню sIg A ротової рідини через 20 днів лікування у пацієнтів групи 3 сягало 397,5 % ( $p < 0,001$ ), в той час як у групі з традиційною схемою лікування цей показник зріс лише на 77,2 % ( $p < 0,001$ ). Через 6 місяців після проведеного лікування залишилися його суттєві переваги порівняно з початковим рівнем ( $p < 0,001$ ) та найбільші значення у групі, в якій до складу комплексної терапії входила запропонована комбінація препаратів.

Аналіз залежності динаміки показників мікробіологічного дослідження від безпосередніх результатів комплексного лікування показав, що у хворих усіх груп ступінь обсіменіння тканин пародонту мікроорганізмами з високим ступенем патогенності зменшувались. Концентрації *Candida spp.*, *Streptococcus sanguis*, *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli* достовірно зменшувались найбільшою мірою на фоні

комплексного лікування з застосуванням препаратів Імудон та Квартгіал на 92,1 %, 93,0 %, 44,4 %, 100 % відповідно ( $p < 0,001$ ).

Результати клінічної апробації дозволили нам рекомендувати запропонований комплекс препаратів для лікування хронічного генералізованого пародонтиту у хворих на ревматоїдний артрит в поєднанні зі стандартними лікувальними заходами для практичного застосування.

Отримані дані дослідження дали змогу нам запропонувати спосіб прогнозування довготривалого ефекту від лікування хронічного генералізованого пародонтиту у хворих на ревматоїдний артрит, захищений патентом України на корисну модель. Метод базується на оцінці змін лабораторних показників стану місцевого імунітету порожнини рота після проведеного лікування хронічного генералізованого пародонтиту, що дає змогу прогнозувати перебіг захворювання та необхідність у додаткових лікувальних заходах протягом наступних 6 місяців.

*Ключові слова:* генералізований пародонтит, ревматоїдний артрит, секреторний імуноглобулін А, лізоцим, мікробіоценоз пародонтальних кишень, Квартгіал, Імудон.

## ANNOTATION

*Fesenko D.V. Complex treatment of chronic generalized periodontitis in patients with rheumatoid arthritis. – Qualifying scientific work on the manuscript.*

*Thesis for the Doctor's of Philosophy degree in specialty 221 – Stomatology. – State Institution “Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine”, Dnipro, 2020.*

The relevance of the present study is due to the high prevalence of generalized periodontitis in patients with rheumatoid arthritis and the need to improve the effectiveness of its treatment, in particular by enhancing conservative therapy. Hence, the issue of a comprehensive approach to the treatment of generalized periodontitis is currently relevant and practically significant.

In the first phase of the study, we present the results of the survey of 211 patients who were examined or treated for seropositive rheumatoid arthritis and sought dental care. To achieve the aim and objectives of the study, 80 patients with chronic generalized periodontitis of the II degree and concomitant rheumatoid arthritis aged 50 (9.28) years were selected for detailed clinical and laboratory examination. As a result of clinical examination we established that the clinical presentation of chronic generalized periodontitis corresponded to the active phase of the inflammatory process (papillary-marginal-alveolar index was 62.4 (3.13)%, periodontal index was 3.70 (0.25) points). All subjects had unsatisfactory level of oral hygiene (hygienic index according to Fedorov-Volodkina was 2.4 (2.4; 2.5) points) and required treatment and prevention measures (according to the communal periodontal index of treatment needs, which was 3.40 ( 0.13) points). The active phase of chronic generalized periodontitis was detected by the level of oral elastase activity (1.40 (0.18)  $\mu\text{cat} / \text{l}$ ), and accompanied by disturbances in the local immune system of the oral

cavity (reduction of secretory immunoglobulin A and lysozyme in the oral fluid to 0.3 (0.3; 0.3) g/l and 0.3 (0.3; 0.3)  $\mu\text{g} / \text{ml}$ , respectively). Activation of opportunistic pathogens of periodontal pockets was detected as well. According to the results of microbiological testing, changes in the microbiota of periodontal tissues were manifested by an increase in the number of colonies of opportunistic bacteria *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium* spp., *Streptococcus sanguis*, *Candida* spp.

An experimental research to study the changes in periodontal tissues that occur in rheumatoid arthritis and the possibility of their correction using native mucosa adhesive gel Quertgial and immunomodulator Imudon was conducted as a second phase of our work. The experiment was performed in 40 laboratory white eight-week-old male mice, with rheumatoid arthritis, simulated by immunization with bovine serum albumin and picryl chloride. After the development of rheumatoid arthritis, we examined 10 mice to obtain initial manifestations of rheumatoid arthritis in the oral cavity, and the rest were treated with proposed medications and their combination. At the end of the treatment period, the animals were removed from the experiment with the subsequent manufacture of specimens for microscopic and morphometric study. As the result of experimental research, morphological changes typical for periodontal damage were identified: development of concomitant inflammatory, dystrophic processes in microcirculation, metabolic disorders, and autoimmune processes. Accumulation of cellular infiltrates, microvascular damage, changes in a condition of connective tissue, emergence of mainly lymphocytic centers, increase in relative volume of plasma cells in 8,42 times and lymphocytes in 4.79 times were observed in microslides of the oral cavity mucous membranes as a systemic effect of rheumatoid arthritis. At the same time, microvascular damage of a mucous membrane of gums in rheumatoid arthritis is formed with a strong correlation between the specific gravity of the vessels of the microcirculatory tract and the severity of rheumatoid arthritis ( $r = 0.74$ ). The high efficiency of the



proposed combination of medications for the correction of disorders in periodontal tissues resulting from the formation of rheumatoid arthritis in laboratory mice has been experimentally proven. In particular, the proposed therapeutic approach improves the microcirculation (increase in relative vascular density of the microcirculatory tract by 1.6 times), reduces the relative volume of fibrous connective tissue by 1.5 times, reduces the cellular infiltrate by 4.21 times, normalizes qualitative ratio of cellular elements, which can be considered as remission of the rheumatic process in the oral cavity.

In order to increase the effectiveness of treatment of chronic generalized periodontitis in patients with rheumatoid arthritis, we proposed the use of Quertgial and Imudon as part of complex therapy of periodontal pathology.

In the third phase of the study, we conducted a clinical trial of the proposed treatment regimen in patients with chronic generalized periodontitis, with rheumatoid arthritis.

The trial included 80 patients with chronic generalized periodontitis of the II degree, and concomitant seropositive rheumatoid arthritis. Four groups of patients, equivalent in age, sex, and clinical presentation, were formed, depending on additional treatment measures regarding chronic generalized periodontitis.

As part of the complex therapy, patients of group 1 received immunomodulator Imudon, group 2 – local treatment with mucoadhesive gel Quertgial, group 3 – a combination of these medications. Group 4 consisted of patients receiving traditional treatment for chronic generalized periodontitis. In order to prevent exacerbations of periodontitis, for patients in groups 1, 2 and 3 we prescribed repeated courses of the treatment under study in 3 months after the end of the main course.

Detailed clinical examination of patients was performed before treatment, 20 days after the start of treatment, and 6 months after the end of the main course.

The use of the proposed combination of Quertgial and Imudon, as a part of complex treatment of chronic generalized periodontitis, allowed us to achieve a

stronger immediate and long-term impact on a condition of periodontal tissues compared with the traditional treatment regimen based on the results of index assessment and laboratory research data. Thus, the papillary-marginal-alveolar index immediately after treatment decreased in group 3 by 53.12 (54.76 - 51.48) percent, while in group 4 the decrease reached 41.4 (43.85–38.94) percent ( $p < 0.001$ ). In six months after treatment, the values of the papillary-marginal-alveolar index decreased by 52.31 (54.45 - 50.18) and 35.42 (37.73 - 33.12), respectively ( $p < 0.001$ ).

A significant decrease in the periodontal index immediately after treatment was registered in the group 3, which included Quertgial and Imudon – 2.20 (0.06) points, reaching statistically significant difference compared to all other groups ( $p < 0.05$ ). Six months after treatment, the growth rate of the index growth was the highest in the group with the traditional treatment regimen, and in the group with complex treatment – was not significant ( $p > 0.05$ ).

According to the results of ANOVA analysis of repeated measurements of oral elastase activity in the study groups, we established that the most successful, in terms of influence on this marker both in the immediate and long-term follow-up, were the groups with a comprehensive treatment regimen, which included Quertgial and its combination with Imudon.

The level of oral lysozyme after 20 days of treatment increased the most in group 3 (215.8% relative to baseline). Meanwhile, in the group with traditional treatment, the value increased by only 108.7%. Six months after treatment, the groups, where Imudon was used, did not differ significantly by the level of oral lysozyme ( $p > 0.05$ ), and their values were the highest compared to other groups ( $p < 0.001$ ).

The increase in the level of sIg A in oral fluid after 20 days of treatment in patients of group 3 reached 397.5% ( $p < 0.001$ ), while in the group with the traditional treatment, this value increased by only 77.2% ( $p < 0.001$ ).

We detected significant advantages in six months after the treatment, compared to the initial level ( $p < 0.001$ ) with the highest values in the complex combined treatment group.

Analysis of the dependence of the dynamics of microbiological studies on the direct results of complex treatment showed that in patients of all groups the degree of contamination of periodontal tissues with microorganisms with a high degree of pathogenicity decreased. Concentrations of *Candida* spp., *S. sangius*, *Bacteroides fragilis*, and *E. coli* significantly decreased by 92.1%, 93.0%, 44.4%, 100%, respectively ( $p < 0.001$ ), predominantly in the group of complex treatment with Imudon and Quertgial.

The results of our clinical trial allowed us to recommend the proposed complex treatment of chronic generalized periodontitis in patients with rheumatoid arthritis in combination with standard treatments for practical use.

The obtained research data allowed us to offer a prediction model of the long-term effect of treatment of chronic generalized periodontitis in patients with rheumatoid arthritis, protected by a patent of Ukraine for a utility model. The method is based on the assessment of changes in laboratory parameters of local immunity of the oral cavity after treatment of chronic generalized periodontitis, which allows to predict the course of the disease and the need for additional treatment over the next 6 months.

*Key words:* generalized periodontitis, rheumatoid arthritis, secretory immunoglobulin A, lysozyme, microorganisms of periodontal pockets, Quertgial, Imudon.