

УДК: 616.314.17-008.1-036.1-085.37

Імунокоригуюча терапія при комплексному лікуванні запальних захворювань пародонту

Immunocorrection Therapy in the Complex Treatment of Inflammatory Diseases of the Periodontal Disease

**Ватаманюк Н.В., к.мед.н., ас.,
Токар О.М., ас.**

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці
Vatamanyuk N.V., Tokar O.M.
Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi

Адреса для кореспонденції:
Ватаманюк Наталія Вікторівна
e-mail: nataljavatamaniuk4@gmail.com

Мета: Оцінити вплив поетапної комплексної терапії з додаванням імуностимулятора на місцевий гуморальний імунний статус. **Методи:** Вивчення впливу розробленої схеми комплексного лікування проводили у 39 пацієнтів із захворюваннями пародонту. Об'єктом для імунологічних досліджень була ротова рідина. Стан місцевого секреторного імунітету визначали за рівнями вмісту в ротовій рідині SIgA, IgA, IgG і IgM. **Результати:** Під впливом проведеного комплексного лікування у хворих спостерігалася ідентична динаміка, спрямована на нормалізацію вихідних показників рівнів SIgA, IgG і IgM у ротовій рідині. **Висновки:** Запропонований комплексний метод з використанням Лікопіду був ефективним у корекції порушень цитокінового статусу у хворих з початковими проявами пародонтиту.

Ключові слова: імуномодулятор, імуноглобуліни, цитокіни, гінгівіт, пародонтит, ротова рідина, секреторний імунітет.

Purpose: To evaluate the effect of phased complex therapy with the addition of an immunostimulator on the local humoral immune status. **Methods:** the study of the developed integrated treatment scheme effect was carried out in 39 patients with periodontal disease. The object for immunological research was the oral liquid. Status of the local secretory immunity was determined by the levels of SIgA, IgA, IgG and IgM in the oral liquid. **Results:** Under the influence of the integrated treatment in patients, an identical dynamics was observed, aimed at normalizing the initial levels of SIgA, IgG and IgM in the oral fluid. **Conclusions:** the proposed method involving the use of Lycopid was effective in correcting cytokine status disorders in patients with an initial periodontitis.

Key words: immunomodulator, immunoglobulins, cytokines, gingivitis, periodontitis, oral liquid, secretory immunity.

Локальна імунна система слизової оболонки формує бар'єр, який захищає тканини ясен від патологічного впливу бактерій. При місцевому імунодефіциті створюються умови для первинного виникнення запального процесу в структурах, які оточують зуб, за типом хронічного катарального гінгівіту. Загально визнана концепція патогенезу запальних захворювань, яка ґрунтується на порушеннях імунної реактивності, як на місцевому, так і загальному рівнях. З огляду на це, зусилля багатьох учених і практикуючих лікарів протягом останніх двох десятиліть були спрямовані на вивчення ефективності

використання антибактеріальної терапії в поєднанні з різними імуностимулюючими та імуномодулюючими препаратами у комплексному лікуванні запальних захворювань пародонту. У сучасній пародонтологічній практиці почали використовувати імунокоригуючі препарати цілеспрямованої дії на макрофагально-моноцитарну ланку імунної системи – індивідуальну фазу імунної відповіді. Головним результатом цієї активації є виділення за допомогою кілінгу мікроорганізмів нейтрофілами пептидоглікану, а потім процесингу в макрофагах розщепленням пептидоглікану до високоімунно-

генних пептидів, з подальшою індукцією специфічної фази захисної відповіді. Найчастіше серед цих препаратів при лікуванні запальних захворювань використовується Лікопід і Поліоксидоній. Мета дослідження – оцінити вплив поетапної комплексної терапії з додаванням імуностимулятора на місцевий гуморальний імунний статус.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Вивчення впливу розробленої схеми комплексного лікування проводили у 39 пацієнтів із захворюваннями пародонту. Об'єктом для імунологіч-

них досліджень була ротова рідина. В обстежених слину забирали методом спльовування у стерильну пробірку, натще, без стимуляції слинних залоз. Отриманий супернатант використовували для кількісного визначення рівнів концентрації основних класів імуноглобулінів і вмісту основних регуляторних цитокінів. Стан місцевого секреторного імунітету визначали за рівнями вмісту в ротовій рідині SIgA, IgA, IgG і IgM. Концентрацію імуноглобулінів встановлювали за допомогою методу простої радіальної дифузії в агарі за G. Mancini методом твердофазного імуноферментного аналізу. Щоби вивчити роль змін цитокінового статусу в прогресуванні патологічного процесу в ясенній і кістковій тканинах пародонтального комплексу нами проведено дослідження рівнів вмісту основних регуляторних цитокінів у ротовій рідині хворих на генералізований катаральний гінгівіт і у пацієнтів із початковим ступенем генералізованого гінгівіту. З огляду на це, провели дослідження основних класів імуноглобулінів (SIgA, IgG і IgM), які характеризують місцевий імунітет.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під впливом проведеного комплексного лікування в обох групах хворих спостерігалася ідентична динаміка, спрямована на нормалізацію вихідних

показників рівнів SIgA, IgG і IgM у ротовій рідині. Особливий інтерес серед показників місцевого гуморального імунітету викликала динаміка змін SIgA, оскільки його рівень до лікування у хворих I і II груп схильний до значного зниження (більш ніж удвічі), що свідчило про наявність вираженого імунодефіцитного стану і зниження бар'єрної і мікробіоцидної функції слизової оболонки порожнини рота. Після проведення комплексної терапії із застосуванням імунокоректорів Лікопиду у 43 зі 45 (95,6%) хворих досягли нормалізації показника SIgA у слині. Достовірних відмінностей у рівнях цього імуноглобуліну після завершення лікування у представників I і II груп не спостерігали. У змінах інших класів імуноглобулінів (IgG і IgM) в цей період спостережень між групами відмінностей також не встановили. Рівень IgG знизився і в середньому становив $0,61 \pm 0,04$ і $0,62 \pm 0,02$ г/л ($p > 0,05$). Позитивна динаміка початково зниженої концентрації IgM у ротовій рідині характеризувалися підвищенням її рівнів до значень практично здорових осіб після проведеного лікування у пацієнтів обох груп. Загалом, аналізуючи отримані дані, можна дійти висновку, що запропонований комплексний метод, який включає застосування Лікопиду, був ефективним у корекції порушень цитокінового статусу у хворих з початковим проявом пародонтиту.

Отже, розроблена комплексна терапія у хворих з початковими проявами хронічного генералізованого пародонтиту має виражену нормалізуючу дію на місцевий імунітет, що, безсумнівно, сприяє оптимізації антибактеріального ефекту використовуваних проти-мікробних засобів. Отримані нами дані показали, що у хворих із довготривалим хронічним генералізованим катаральним гінгівітом, надмірне накопичення ІЛ-1β у ротовій рідині фіксує початок розвитку деструктивного процесу в кісткових структурах пародонту. Тому при визначенні ефективності запропонованого лікувального комплексу особливо ретельно вивчали та аналізували динаміку змін ІЛ-1β у процесі його використання у хворих I і II груп.

ВИСНОВКИ

Запропонований комплексний метод із застосуванням Лікопиду був ефективним у корекції порушень цитокінового статусу у хворих з початковими проявами пародонтиту. З огляду на вищеведене, традиційні методи терапії у хворих із тривалим хронічним генералізованим катаральним гінгівітом не завжди успішні, оскільки у цьому випадку недостатньо простої елімінації збудників захворювання. Зважаючи на гіпоімунний стан місцевого імунітету, доцільним є проведення локальної імуномодуляції Лікопідом. Отже, висо-

Таблиця 1. Динаміка змін показників місцевого імунітету у хворих I і II груп до і після лікування (г/л, $M \pm m$)

Показники місцевого імунітету	Групи обстежуваних					
	I група (n=17)			II група (n=32)		
	До лікування	Після лікування	Через 6 місяців після лікування	До лікування	Після лікування	Через 6 місяців після лікування
SIgA, г/л	0,59±0,06	1,16±0,07*	1,24±0,03*	0,56±0,02	1,19±0,02*	1,16±0,02*
IgA, г/л	0,61±0,06	0,58±0,06*	0,62±0,04*	0,58±0,02	0,59±0,03*	0,58±0,02*
IgG, г/л	1,01±0,07	0,61±0,04*	0,63±0,04*	0,97±0,03	0,62±0,02*	0,68±0,02*
IgM, г/л	0,42±0,04	0,51±0,04*	0,53±0,02*	0,36±0,02	0,58±0,03*	0,52±0,02*

Примітка: * $p < 0,05$ — достовірна відмінність щодо показників до лікування

Таблиця 2. Динаміка змін рівнів вмісту цитокінів у ротовій рідині у хворих до і після лікування (пг/мл, M±m)

Цитокіни	Групи обстежуваних					
	І група (n=17)			ІІ група (n=32)		
	До лікування	Після лікування	Через 6 місяців після лікування	До лікування	Після лікування	Через 6 місяців після лікування
ІЛ1-β, пг/мл	169,1±9,4	65,2±6,0*	68,2±3,0*	174,5±7,1	66,1±4,2*	70,4±3,8*
ФНП-α, пг/мл	76,0±10,6	46,7±5,9*	40,4±3,3*	78,8±1,0	48,3±3,9*	50,5±4,6*..
ІЛ4-, пг/мл	76,3±10,2	169,3,3±4,0*	164,9±4,2*	81,2±5,9	172,0±2,6*	170,8±3,6*..

Примітки: * $p < 0,05$ – достовірна відмінність щодо показників до лікування; ** $p < 0,05$ – достовірна відмінність з III групою хворих

ка ефективність комплексної терапії, до якої входить корекція місцевого гуморального імунного захисту Лікопідом і призначення антибактеріальних препаратів, вказує на доцільність цього підходу в лікуванні початкових стадій хронічного генералізованого пародонтиту. Очевидно, що тільки на тлі корекції змін місцевого гуморального імунітету призначення етіотропних препаратів локальної і системної дії, є доцільним, що в кінцевому підсумку впливає на оптимізацію ефективності проведеної антибактеріальної терапії у хворих з початковими проявами

хронічного генералізованого пародонтиту. Водночас із нормалізацією ланок місцевого імунітету під впливом запропонованого методу комплексного лікування хворих із початковою стадією хронічного генералізованого пародонтиту із застосуванням Лікопиду, спостерігали позитивну динаміку цитокінового статусу на всіх етапах спостереження. Включення у схему комплексного медикаментозного лікування початкових стадій хронічного генералізованого пародонтиту, проведення системної антибактеріальної терапії Амоксицином і засобами, що

коригують порушення імунного і цитокінового статусу, дозволяє досягти одужання та стійкого усунення клінічних, мікробіологічних, імунологічних і біохімічних ознак захворювання у 96,4% хворих. Моніторинг біоценозу ясен IgA, ІЛ-1β і маркера резорбції β-Cross-Laps дозволяє ефективно визначати сутність запального і запально-деструктивного процесу в тканинах пародонту, що надає широкі можливості клініцисту в ранньому прогнозуванні переходу гінгівіту в пародонтит і своєчасному проведенні патогенетичного лікування і профілактики.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Гаджава С.И. Клиническая эффективность консервативного лечения хронического генерализованного пародонтита различными препаратами / С.И. Гаджава, К.И. Пиллипенко, О.В. Шкарденя, Ю.В. Меньшикова // Клинич. стоматология. – 2011. – №3 (59). – С. 34–36.
- Чувилкин В.И. Особенности тактики этиотропного лечения при одонтогенных воспалительных процессах / В.И. Чувилкин, А.М. Панин, В.Н. Царев и др. // Клинич. стоматология. – 2011. – № 2. – С. 60–64.
- Калинин А.А. Комплексное лечение пародонтита с использованием антибактериальной терапии ровамицином: автореф. дис... канд. мед. наук. А.А. Калинин. Москва. – 2008. – С. 25.
- Даревский В.И. Применение лекарственного препарата «Амоксицил» в комплексной терапии аликального периодонтита / В.И. Даревский, А.С. Солоневич // Стоматолог. Минск. – 2012. – №4. – С. 39–39.
- Володина Е.В., Багдасарян В.А. Анализ чувствительности микробных ассоциаций, выделенных у пациентов с пародонтитом, к антибиотикам // Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке». – 2014. – Т. 16. – №12.
- Мамедов А.М. Фармакотерапия в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / А.М. Мамедов, Ф.Ю. Мамедов // Аллергология и иммунология. – 2011. – Т. 1. – № 1. – С. 130.
- Максимовский Ю.М. Новый подход к планированию и проведению противомикробной терапии у больных воспалительными заболеваниями пародонта / Ю.М. Максимовский, Е.В. Володина, В.А. Багдасарян // Институт стоматологии. – 2008. – №2. – С. 32–35.
- Chondros P. Photodynamic therapy as adjunct to non-surgical periodontal treatment in patients on periodontal maintenance: a randomized controlled clinical trial / P. Chondros, D. Nikolidakis, N. Christodoulides, R. Rössler, N. Gutknecht, A. Sculean // Lasers in medical science. – 2009. – №24 (5). – P. 681–688.
- Goyal G. Current nanotechnological strategies for an effective delivery of drugs in treatment of periodontal disease / G. Goyal, T. Garg, G. Rath, A.K. Goyal // Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems. – 2014. – P. 31.
- Climo M.W. The effect of daily bathing with chlorhexidine on the acquisition of methicillin-resistant Staphylococcus aureus, vancomycin-resistant Enterococcus, and healthcare-associated bloodstream infections: results of a quasi-experimental multicenter trial / M.W. Climo, K.A. Sepkowitz, G. Zuccotti // Critical care medicine. – 2009. – Т. 37. – №. 6. – P. 1858–1865.
- Царев В.Н. Экспериментальное обоснование применения биополимерных пленок, содержащих препараты иммуномодулирующего и антибактериального действия, для лечения заболеваний пародонта / В.Н. Царев, Е.Н. Николаева, Д.С. Арутюнов // Пародонтология. – 2010. – №15(1). – С. 57–60.
- Локтионов А.Л. Иммунные и оксидантные нарушения в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта / А.Л. Локтионов, А.И. Конопля, М.А. Лунев, А.В. Караулов // Иммунология. – 2015. – С. 36(5).

13. Shuhtina I.N. Development of dysbiosis and inflammation in rats treated with anti-helicobacter pylori therapy and prevention using antidysbiotic drug "quertulidon" / I.N. Shuhtina, A.A. Petrenko, O.E. Uspensky, A.I. Gozhenko, V.V. Shuhtin, L.M. Bobrik, R.N. Boris // Journal of education, health and sport. – 2015. – P. 5(11).
14. Караулов А.В. Иммуномодуляторы: от прошлого к будущему / А.В. Караулов // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – №27. – С. 4–5.
15. Перова Н.Ю. Изучение иммуотропного эффекта препарата Липоквид в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / Н.Ю. Перова, Е.Л. Виниченко, Н.А. Бондаренко // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 3–4. – С. 639–642.
16. Перова Н.Ю. Иммуномодулирующая терапия липоквидом в комплексном лечении генерализованного пародонтита / Н.Ю. Перова, Е.Л. Виниченко, Н.А. Бондаренко // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 3. – С. 231–239.
17. Цепов Л.М. Хронический генерализованный пародонтит: ремарки к современным представлениям / Л.М. Цепов, Е.А. Михеева, Н.А. Голева, М.М. Нестерова // Пародонтология. – 2010. – №15(1). – С. 3–7.

REFERENCES

1. Gadzhva, S.I., Pillipenko, K.I., Shkaredneja, O.V., & Men'shikova Ju.V. (2011). Klinicheskaja jeffektivnost' konservativnogo lechenija hronicheskogo generalizovannogo parodontita razlichnymi preparatami. *Klinich. stomatologija*, no. 3 (59), s. 34–36 (in Russian).
2. Chuvilkin, V.I., Panin, A.M., Carev, V.N. & dr. (2011). Osobennosti taktiki jetiotrofnogo lechenija pri odontogennyh vospalitel'nyh procesah. *Klinich. stomatologija*, no. № 2, s. 60–64 (in Russian).
3. Kalinin, A.A. (2008). Kompleksnoe lechenie parodontita s ispol'zovaniem antibakterial'noj terapii rovamycinom: avtoref. dis... kand. med. nauk. A.A. Kalinin. Moskva, s. 25 (in Russian).
4. Darevskij, V.I., & Solomevich, A.S. (2012). Primenenie lekarstvennogo preparata «Amoksislav» v kompleksnoj terapii apikal'nogo periodontita. *Stomatolog. Minsk*, no. 4, s. 39–39 (in Russian).
5. Volodina, E.V., & Bagdasarjan, V.A. (2014). Analiz chuvstvitel'nosti mikrobnih asociacij, vydelennyh u pacientov s parodontitom, k antibiotikam. *Jelektronnyj nauchno-obrazovatel'nyj vestnik «Zdorove i obrazovanie v XXI veke»*, t. 16, no. 12 (in Russian).
6. Mamedov, A.M., & Mamedov, F.Ju. (2011). Farmakoterapija v kompleksnom lechenii vospalitel'nyh zabolevanij parodontita. *Allergologija i immunologija*, t. 1, no. 1, s. 130 (in Russian).
7. Maksimovskij, Ju.M., Volodina, E.V., & Bagdasarjan, V.A. (2008). Novyj podhod k planirovaniju i provedeniju protivomikrobnaj terapii u bol'nyh vospalitel'nymi zabolevanijami parodontita. *Institut stomatologii*, no. 2, s. 32–35 (in Russian).
8. Chondros, P., Nikolidakis, D., Christodoulides, N., Rössler, R., Gutknecht, N., Sculean, A. (2009). Photodynamic therapy as adjunct to non-surgical periodontal treatment in patients on periodontal maintenance: a randomized controlled clinical trial. *Lasers in medical science*, no. 24 (5), p. 681–688 (in English).
9. Goyal, G., Garg, T., Rath, G., & Goyal, A.K. (2014). Current nanotechnological strategies for an effective delivery of drugs in treatment of periodontal disease. *Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems*, p. 31 (in English).
10. Climo, M.W., Sepkowitz, K.A., & Zuccotti, G. (2009). The effect of daily bathing with chlorhexidine on the acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant *Enterococcus*, and healthcare-associated bloodstream infections: results of a quasi-experimental multicenter trial. *Critical care medicine*, t. 37, no. 6, p. 1858–1865 (in English).
11. Carev, V.N., Nikolaeva, E.N., & Arutjunov, D.S. (2010). Jeksperimental'noe obosnovanie primenenija biopolimernyh plenok, sodержashhih preparaty immunomodulirujushhego i antibakterial'nogo dejstvija, dlja lechenija zabolevanij parodontita. *Parodontologija*, no. 15 (1), s. 57–60 (in Russian).
12. Loktionov, A.L., Konoplja, A.I., Lunev, M.A., & Karaulov, A.V. (2015). Immunnye i oksidantnye narushenija v patogeneze vospalitel'nyh zabolevanij parodontita. *Immunologija*, s. 36(5) (in Russian).
13. Shuhtina, I.N., Petrenko, A.A., Uspensky, O.E., A.I. Gozhenko, V.V. Shuhtin, L.M. & Bobrik, R.N. (2015). Boris Development of dysbiosis and inflammation in rats treated with anti-helicobacter pylori therapy and prevention using antidysbiotic drug "quertulidon". *Journal of education, health and sport*, p. 5 (11) (in English).
14. Karaulov, A.V. (2013). Immunomoduljatory: ot proshlogo k budushhemu. *Jeffektivnaja farmakoterapija*, no. 7, s. 4–5 (in Russian).
15. Perova, N.Ju., Vinichenko, E.L., & Bondarenko, N.A. (2015). Izuchenie immunotropnogo jeffekta preparata Likopid v kompleksnom lechenii vospalitel'nyh zabolevanij parodontita. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij*, no. 3–4, s. 639–642 (in Russian).
16. Perova, N.Ju., Vinichenko, E.L., & Bondarenko, N.A. (2014). Immunomodulirujushhaja terapija likopidom v kompleksnom lechenii generalizovannogo parodontita. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij*, no. 3, s. 231–239 (in Russian).
17. Cepov, L.M., Miheeva, E.A., Goleva, N.A., & Nesterova, M.M. (2010). Hronicheskij generalizovannyj parodontit: remarki k sovremennym predstavlenijam. *Parodontologija*, no. 15 (1), s. 3–7 (in Russian).

Стаття надійшла в редакцію 12 лютого 2019 року