

**ВПЛИВ ПОЛІОКСИДОНІУ НА ПОКАЗНИКИ
КЛІТИННОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА
ХРОНІЧНИЙ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ,
ЯКІ ПІДЛЯГАЮТЬ ПРОВЕДЕННЮ ДЕНТАЛЬНОЇ
ІМПЛАНТАЦІЇ**

В.М. Мудра

Луганський державний медичний університет

Вступ

Відомо, що дентальна імплантація (ДІ) є найбільш ефективним методом корекції зубного ряду при адентії, оскільки поряд з практично повним відновленням функції жування, вона забезпечує також максимальне досягнення як естетичного, так і косметичного ефектів, що робить ДІ також вельми перспективною у клінічній стоматології [13, 16]. Клінічний досвід показує, що більшість хворих, які потребують проведення ДІ, мають хронічний генералізований пародонтит (ХГП), причому після здійснення ДІ патологічний процес у тканинах пародонту може ще більше посилюватися, що обумовлює виникнення запальних ускладнень імплантації - мукозитів та периімплантитів [2]. Виникнення запальних ускладнень з боку слизової оболонки ясен та пародонтальних тканин, а саме мукозитів та периімплантитів після здійснення ДІ обумовлює підвищення резорбції альвеолярної кістки навколо дентального імплантату та у зв'язку з цим сприяє дезінтеграції імплантатів, що погіршує відділені результати проведення ДІ [17, 21].

Відомо, що в патогенезі ХГП суттєве значення має наявність хронічного запально-дистрофічного процесу у тканинах пародонту на тлі порушень імунологічних показників, які охоплюють як системний, так і локальний імунний статус хворих [3, 7, 16]. Тому можна вважати перспективним у хворих на ХГП, які підлягають проведенню ДІ, здійснення корекції патологічного процесу в пародонті та організмі в цілому, з використанням препаратів, які проявляють протизапальну активність, та водночас стимулюють показники імунітету та нормалізують, таким чином, імунологічний гоме-

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

остаз [1, 9]. Це дуже важлива задача, однак її рішення потребує ретельного підбору препаратів, оскільки більшість протизапальних засобів водночас має імунодепресивний ефект, та до недавнього часу вважалося, що протизапальний та імуностимулюючий ефекти повністю виключають один одного і не можуть бути характерними для одного якого-небудь препарату.

У цьому плані винятком є імуноактивний препарат поліоксидоній, який поряд із значною імуномодулюючою дією володіє також протизапальним ефектом [10]. Поліоксидоній виявляє чітко виражену антиоксиданту дію, покращує мікроциркуляцію, посилює репаративні процеси в пошкоджених тканинах [10, 18].

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами: робота виконувалась відповідно з основним планом науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і являє собою фрагмент теми НДР: "Клініко-імунологічні підходи до оптимізації дентальної імплантації у хворих на генералізований пародонтит, імунокорекція та імуноореабілітація" (№ держреєстрації 0110U006747).

Метою роботи було вивчення динаміки показників клітинної ланки імунітету під впливом поліоксидонію у хворих на ХГП, які підлягали проведенню ДІ з приводу часткової адентії.

Матеріали та методи дослідження

Під нашим наглядом було дві групи хворих на ХГП, що у зв'язку з наявністю часткової адентії підлягали проведенню ДІ. Основна група (62 особи) отримувала додатково імуноактивний препарат поліоксидоній по 6 мг внутрішньом'язово 3-5 діб поспіль та в подальшому здійснювали ще 5-7 ін'єкцій препарату через день в залежності від досягнутого ефекту. Призначення поліоксидонію хворим на ХГП було обґрунтовано його попереднім тестуванням *in vitro* [15].

Група зіставлення (56 осіб) отримували лише загальноприйнятні препарати у середньотерапевтичних дозах. Обидві групи хворих були рандомізовані за тяжкістю перебігу ХГП, віком, статтю, загальною тривалістю захворювання на ХГП та кількістю зубів, які були втрачені. Вік хворих обох груп склав від 22 до 38 років, чоловіків в основній групі було 25 (40,3%) та в групі зіставлення - 23 (41,1%), жінок відповідно

Актуальні проблеми фармації та фармакотерапії

в основній групі 37 (59,7%) та в групі зіставлення - 33 (58,9%).

Обсяг імунологічного дослідження обстежених хворих на ХГП, які підлягають проведенню ДІ, включав аналіз вмісту у периферійній крові Т-(CD3+), В-(CD22+) лімфоцитів, субпопуляцій Т-хелперів/індукторів (CD4+) і Т-супресорів/кілерів (CD8+) у цитотоксичному тесті за допомогою моноклональних антитіл (МКАТ). У роботі використовували комерційні МКАТ класів CD3+, CD4+, CD8+ і CD22+ фірми Ortho Diagnostic Systems Inc (США) [19]. Функціональний стан Т-клітин вивчали за допомогою реакції бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ) при її постановці мікрометодом [8]. В якості мітогену при постановці РБТЛ використовували розчин ФГА.

Статистичну обробку одержаних результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері Intel Pentium D 2,8 GHz за допомогою дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1 / prof і Statistica [11], при цьому враховували основні принципи використання статистичних методів у клінічних випробуваннях лікарських препаратів [12].

Отримані результати та їхнє обговорення

У результаті клінічних спостережень та лабораторних досліджень було встановлено, що в хворих на ХГП, які підлягають проведенню ДІ, до початку лікування у зв'язку з підготовкою хворих до ДІ відмічалися суттєві зрушення з боку вивчених імунологічних показників. Так, з боку клітинних показників імунітету виявлені зсуви, що характеризувалися Т-лімфопенією, зниженням кількості циркулюючих лімфоцитів з фенотипом CD4+ (Т-хелперів/індукторів), наявністю дисбалансу між основними субпопуляціями Т-лімфоцитів, що обумовлювало зниження імунорегуляторного індексу CD4/CD8, зменшення показника РБТЛ (таблиця 1). Дійсно, з цієї таблиці видно, що вихідний (до початку проведення лікування у зв'язку з підготовкою хворих до ДІ) рівень CD3+-лімфоцитів був нижче норми в основній групі в 1,63 рази (P<0,01) та в групі зіставлення - в 1,6 рази (P<0,01). Кількість циркулюючих Т-хелперів/індукторів (CD4+) була зменшена відповідно у 1,75 (P<0,001) та 1,7 (P<0,001) разів, та коефіцієнт CD4/

CD8 (Th/Ts) в обох групах до початку лікування у зв'язку з підготовкою хворих до ДІ був в середньому в 1,3 рази нижче норми (P<0,001). Показник РБТЛ у хворих основної групи в цей період обстеження був в 1,66 рази нижче норми (P<0,001) та в групі зіставлення - в 1,61 рази (P<0,001).

Таблиця 1

Показники клітинної ланки імунітету у хворих на ХГП, які підлягали проведенню ДІ, до початку лікування (M±m)

Імунологічні показники	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=62)	зіставлення (n=56)	
CD3+ %	69,9±1,6	50,2±1,3**	50,8±1,5**	>0,1
	Г/л 1,3±0,03	0,8±0,02**	0,81±0,02**	>0,1
CD4+ %	45,5±1,3	30,2±1,2**	30,6±1,3**	>0,1
	Г/л 0,84±0,02	0,6±0,02***	0,61±0,02	>0,1
CD8+ %	22,7±0,8	19,8±0,6	20,1±0,6	>0,1
	Г/л 0,42±0,01	0,32±0,01*	0,32±0,01*	>0,1
CD4/CD8	2,0±0,03	1,53±0,03***	1,52±0,03***	>0,1
CD22+ %	21,6±0,9	22,8±0,8	22,5±0,6	>0,1
	Г/л 0,4±0,02	0,36±0,01	0,36±0,01	>0,1
РБТЛ %	68,3±2,2	41,1±1,6***	42,3±1,7***	>0,05

Примітка: в таблицях 1 та 2 вірогідність розбіжностей відносно норми * - при P<0,05, ** - при P<0,01, *** - при P<0,001; колонка P - показник вірогідності відмінностей між основною групою та групою зіставлення.

Показово, що не було суттєвої різниці між відносними та абсолютними значеннями вивчених показників в основній групі та групі зіставлення (P>0,1 - >0,05), що дозволяє судити про ідентичність цих груп в імунологічному плані.

Після проведення курсу лікування у зв'язку з підготовкою хворих до ДІ із застосуванням поліоксидонію (тобто імунореабілітації) в основній групі хворих на ХГП, які підлягають проведенню ДІ, відмічено суттєве покращення імунологічних показників, які характеризують стан клітинної ланки імунітету, що підтверджувалося ліквідацією Т-лімфопенії, нормалізацією кількості циркулюючих у периферійній крові Т-хелперів/індукторів (CD4+) та імунорегуляторного індексу CD4/CD8, підвищенням показника РБТЛ (таблиця 2).

Таблиця 2

Показники клітинної ланки імунітету у хворих на ХГП, які підлягали проведенню ДІ після завершення лікування (M±m)

Імунологічні показники	Норма	Групи обстежених хворих		P	
		основна (n=62)	зіставлення (n=56)		
CD3+	%	69,9±1,6	66,5±1,5	53,4±1,6**	>0,1
	Г/л	1,3±0,03	1,2±0,03	0,88±0,03**	>0,1
CD4+	%	45,5±1,3	44,6±1,3	32,4±1,1**	>0,1
	Г/л	0,84±0,02	0,81±0,02	0,66±0,02	>0,1
CD8+	%	22,7±0,8	21,7±0,9	20,9±0,7	>0,1
	Г/л	0,42±0,01	0,39±0,02	0,34±0,01	>0,1
CD4/CD8		2,0±0,03	2,06±0,04	1,55±0,04***	>0,1
CD22+	%	21,6±0,9	21,2±0,9	22,2±0,7	>0,1
	Г/л	0,4±0,02	0,34±0,01	0,37±0,01	>0,1
РБТЛ	%	68,3±2,2	65,6±2,0	46,6±1,8***	>0,05

У той же час у групі зіставлення, яка отримувала лікування у зв'язку з підготовкою хворих до ДІ із застосуванням загальноприйнятих засобів, мала місце лише незначна тенденція до покращення імунологічних показників, тому у більшості випадків їхній рівень за період нагляду за хворими на ХГП суттєво не змінювався та залишався близьким до вихідного (P>0,05). Тому при повторному вивченні імунологічних показників встановлена суттєва різниця між кількістю CD3+-лімфоцитів (на 36,4%; P<0,05), CD4+-клітин (на 52,8%; P<0,01), рівнем коефіцієнта CD4/CD8 (32,9%; P<0,01) та показника РБТЛ (на 40,8%; P<0,01) у хворих основної групи та групи зіставлення (дивись таблицю 1). Це свідчить про ефективність поліоксидонію, оскільки введення цього препарату сприяє нормалізації вивчених показників клітинного імунітету у хворих на ХГП, які підлягають проведенню ДІ, з метою корекції зубного ряду та покращення функціонального стану зубощелепної системи.

Показово, що поряд з чітко вираженою імуномодулюючою дією поліоксидонію, що обумовлює ліквідацію вторинного імунодефіцитного стану у хворих на ХГП основної групи, у пацієнтів цієї групи відмічена також чітко виражена позитивна динаміка клінічних показників. До початку лікування реабілітації в хворих на ХГП, які підлягають проведенню ДІ, обох груп була виявлена однотипо-

ва клінічна картина захворювання: почервоніння ясен, кровоточивість при зондуванні, наявність ексудації в парадонтальних кишнях тощо. Кількість мікроорганізмів, які формували засіяність парадонтальних кишень, при вивченні по методу Н.Ф. Клемпарської складала 642±12 у хворих основної групи та 625±18 у групі зіставлення. Після завершення курсу лікування за допомогою поліоксидонію ясна в хворих основної групи набули зовні здорового вигляду: мали блідо-рожевий колір, певну еластичність і щільність в обхваті шийок зубів. Зникли або значно зменшилися гіперемія, набряклість і кровоточивість ясен. При повторному бактеріологічному обстеженні загальна засіяність мікроорганізмами епітелію парадонтальних кишень у хворих основної групи знизилася до 220±16, тобто в середньому в 2,9 рази відносно вихідного рівня (P<0,001). За даними диспансерного нагляду, після завершення курсу реабілітації добрий або задовільний клінічний та імунологічний ефекти зберігалися протягом не менше, як 6 місяців. У групі зіставлення у клінічному плані ефект був суттєво меншим, зберігався високий рівень бактеріальної засіяності парадонтальних кишень (525±22). Термін досягнутої ремісії ХГП при загальноприйнятому лікуванні був не тривалим і складав у середньому 2,2±0,3 місяці, тобто в 3 рази менше, ніж у хворих основної групи (P<0,01).

Отже, отримані дані свідчать, що включення поліоксидонію до курсу лікування хворих на ХГП, які підлягають проведенню ДІ, у зв'язку з підготовкою хворих до ДІ, сприяє відновленню імунологічного гомеостазу, а саме нормалізації показників, які характеризують стан клітинної ланки імунітету. Оскільки при цьому досягається повноцінна тривала ремісія ХГП, складаються сприятливі умови для проведення ДІ. Тому використання поліоксидонію з метою лікування хворих на ХГП перед проведенням ДІ є патогенетично обгрунтованим і клінічно доцільним та перспективним для стоматологічної практики.

Висновки

1. У хворих на ХГП, які підлягають ДІ, відмічаються суттєві порушення з боку клітинної ланки імунітету, а саме Т-лімфопенія, дисбаланс субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, зменшення імунорегуляторного індексу та показника РБТЛ. Так, рівень CD3+-лімфоцитів був нижче норми в основній групі в 1,63 рази та в

групі зіставлення - в 1,6 рази. Кількість циркулюючих Т-хелперів/індукторів (CD4+) була зменшена відповідно у 1,75 та 1,7 разів, та коефіцієнт CD4/CD8 (Th/Ts) в обох групах до початку імунореабілітації був в середньому в 1,3 рази нижче норми. Показник РБТЛ у хворих основної групи в цей період обстеження був в 1,66 рази нижче норми та в групі зіставлення - в 1,61 рази.

2. При проведенні загальноприйнятого лікування ХГП у зв'язку з підготовкою хворих до ДІ відмічена лише помірна виражена позитивна тенденція до покращення як клінічних, так і імунологічних показників у обстежених хворих, однак у них зберігалися вірогідні розбіжності з показниками норми, що свідчило про наявність імунодефіцитного стану.

3. Включення поліоксидонію в комплекс лікувальних заходів у хворих на ХГП, які підлягають ДІ, дозволило забезпечити позитивний вплив на стан імунологічних показників, а саме, сприяло ліквідації Т-лімфопенії, нормалізації субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, підвищенню імунорегуляторного індексу та показника РБТЛ. Тому при повторному вивченні імунологічних показників встановлена суттєва різниця між кількістю CD3+лімфоцитів (на 36,4%), CD4+клітин (на 52,8%), рівнем коефіцієнта CD4/CD8 (32,9%) та показника РБТЛ (на 40,8%) у хворих основної групи та групи зіставлення.

4. Отримані дані дозволяють вважати доцільним та перспективним включення поліоксидонію до комплексу лікувальних заходів у хворих на ХГП, які підлягають ДІ, що буде сприяти зниженню ймовірності розвитку запальних ускладнень імплантації - мукозитів та періімплантитів.

5. У подальшому планується проведення дослідження впливу поліоксидонію на частоту розвитку запальних ускладнень при проведенні ДІ за даними диспансерного нагляду за пацієнтами після здійснення імплантації.

Література

1. Белоклицкая Г.Ф. Иммунокорректирующая подготовка больных пародонтитом к имплантации / Г.Ф. Белоклицкая, Т.Д. Центило // *Стоматологическая имплантология*.

Остеоинтеграция: материалы I Украинского международного конгрессу. - Київ, 2004. - С. 25-26.

2. *Болезни пародонта: патогенез, диагностика, лечение* / А.С. Григорян, А.И. Грудянов, Н.А. Рабухина, О.А. Фролова. - М.: МИА, 2004. - 243 с.

3. Гажва С.И. Анализ клинко-иммунологического статуса полости рта у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней степеней тяжести при использовании антибактериальных средств / С.И. Гажва, А.И. Воронина, О.В. Шкаредная // *Стоматология*. - 2010. - Т. 89. - № 3. - С. 30-33.

4. Григорович Э.Ш. Клинические показатели состояния пародонта у больных хроническим генерализованным пародонтитом с различным гистологически определяемым исходом противовоспалительного этапа лечения / Э.Ш. Григорович, Д.С. Черкашин, Р.В. Городилов // *Российский стоматологический журнал*. - 2010. - № 1. - С. 19-23.

5. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. - [3-е изд.]. - Киев: Полиграф Плюс, 2006. - 482 с.

6. Зміни мікрофлори пародонтальних кишень в процесі комплексного лікування хворих на генералізований пародонтит / А.К. Ніколішин, Т.М. Мошель, О.В. Ганчо, Н.О. Боброва // *Світ медицини та біології*. - 2010. - № 1. - С. 107-109.

7. Иммуностимулирующая терапия пародонтита у больных с хроническими вирусными и бактериальными инфекциями / Л.А. Соболева, Р.Р. Сякин, Е.Н. Блинникова [и др.] // *Стоматология*. - 2010. - Т. 89. - №3. - С. 20-22.

8. Использование микрометода для бласттрансформации лимфоцитов человека и животных / Е.П. Киселева, А.С. Цвейбах, Е.И. Гольдман, Н.В. Пигарева // *Иммунология*. - 1985. - № 1. - С. 76 - 78.

9. Коваленко Ю.Г. Клинико-иммунологическое и биохимическое обоснование особенностей комплексного лечения генерализованного пародонтита у больных с различными иммунными нарушениями / Ю. Г. Коваленко, А. Г. Димитрова, О. О. Шекера // *Современная стоматология*. - Киев: Издательство Эксперт ЛТД. - 2010. - № 1. - С. 59-63.

10. Кузнецова Л.В. Полиоксидоний - иммуномодулирующий препарат нового поколения / Л.В. Кузнецова, В.М. Фролов, Е.В. Высочин // Украинський медичний альманах. - 2007. - Т. 10, № 2. - С. 195-201.

11. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - Киев: Морион, 2000. - 320 с.

12. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - Киев: Морион, 2002. - 160 с.

13. Мащенко И.С. Болезни пародонта / И.С. Мащенко. - Днепропетровск: КОЛО, 2003. - 356 с.

14. Мудрая В.Н. Рациональные подходы к оценке состояния мукозального иммунитета ротовой полости у пациентов, нуждающихся в проведении дентальной имплантации / В.Н. Мудрая // Украинський медичний альманах. - 2005. - Том 8, №5. - С. 108 - 111.

15. Определение чувствительности иммунокомпетентных клеток больных к иммунокорректирующим препаратам / А.Ф. Блюгер, Х.М. Векслер, В.М. Фролов, Н.А. Пересадин: методич. рекомендації. - Рига, 1990. - 28 с.

16. Параскевич В.Л. Дентальная имплантология: Основы теории и практики: научно-техническое пособие / В.Л. Параскевич. - Минск.: ООО "Юнипресс", 2002. - С. 289 - 293.

17. Сидельников П.В. Применение комбинированных антибактериальных препаратов на этапах хирургического лечения генерализованного пародонтита с использованием дентальной имплантации / П. В. Сидельников // Современная стоматология. - 2010. - № 1. - С. 109-111.

18. Поліоксидоній: інструкція для клінічного застосування препарату / Затверджена 10.11.2006 р. Наказом МОЗ України № 743.

19. Фролов В.М. Моноклональные антитела в изучении показателей клеточного иммунитета у больных / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин // Лабораторное дело. - 1989. - № 6. - С. 71 - 72.

20. Этиопатогенетические аспекты хронического генерализованного пародонтита / М.Н. Пузин, Е.С. Кипарисова, В.Д. Вагнер [и др.] // Российский стоматологический журнал. - 2010. - № 1. - С. 28-33

21. Carranza F.A. Clinical periodontology / F.A. Carranza. - Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1990. - 1012 p.

Резюме

Мудра В.Н. Вплив поліоксидонію на показники клітинної ланки імунітету у хворих на хронічний генералізований пародонтит, які підлягають проведенню дентальної імплантації.

У хворих на хронічний генералізований пародонтит, які підлягають проведенню дентальної імплантації відмічаються суттєві порушення з боку клітинної ланки імунітету, а саме Т-лімфопенія, дисбаланс субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, зменшення імунорегуляторного індексу та показника РБТЛ. Включення поліоксидонію до комплексу лікувальних заходів сприяє нормалізації вивчених імунних показників.

Ключові слова: дентальна імплантація, хронічний генералізований пародонтит, поліоксидоній, клітинна ланка імунітету, імунокорекція.

Резюме

Мудрая В.Н. Влияние полиоксидония на показатели клеточного звена иммунитета у больных хроническим генерализованным пародонтитом, которые подлежат проведению дентальной имплантации.

У больных хроническим генерализованным пародонтитом, которые подлежат дентальной имплантации, отмечаются существенные нарушения со стороны системного иммунитета, а именно Т-лимфопения, дисбаланс субпопуляционного состава Т-лимфоцитов, понижение иммунорегуляторного индекса и показателя реакции бласттрансформации лимфоцитов. Включение полиоксидония в комплекс лечебных мероприятий способствует нормализации изученных иммунологических показателей.

Ключевые слова: дентальная имплантация, хронический генерализованный пародонтит, полиоксидоний, клеточное звено иммунитета, иммунокоррекция.

Summary

Mudra V.M. Influence of polioxidonium on cellular immunity at the patients with generalisation parodontitis, which are subject to dental implantation.

At the patients chronic generalisation parodontitis, which are subject to dental implantation, substantial violations from the side of systems immunity are marked, namely is reduction of T-lymphocytes, immunoregular index and index of reaction blasttransformation of lymphocytes, disbalans subpopulation structure of T-lymphocytes. Including of combination of polioxidonium in the complex of medical measures are promote normalisation of the studied immunological indexes.

Key words: dental implantation, chronic generalisation parodontitis, polioxidonium, cellular immunity, immunocorrection.

Рецензент: д.мед.н., проф.Л.В.Савченкова