



УКРАЇНА

(19) UA (11) 34825 (13) U
(51) МПК (2006)
A61K 33/18МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ІМУНОКОРЕКЦІЇ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАРОДОНТИТ, ЯКИЙ ПЕРЕБІГАЄ НА ТЛІ СИНДРОМУ ВТОРИННОЇ ІМУННОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

1

(21) u200803155

(22) 12.03.2008

(24) 26.08.2008

(46) 26.08.2008, Бюл.№ 16, 2008 р.

(72) МУДРА ВАЛЕНТИНА МИКОЛАЇВНА, UA,
ФРОЛОВ ВАЛЕРІЙ МИТРОФАНОВИЧ, UA, АНД-
РОСОВ ЄВГЕН ДМИТРОВИЧ, UA(73) МУДРА ВАЛЕНТИНА МИКОЛАЇВНА, UA,
ФРОЛОВ ВАЛЕРІЙ МИТРОФАНОВИЧ, UA, АНД-
РОСОВ ЄВГЕН ДМИТРОВИЧ, UA

(57) 1. Спосіб імуноткорекції хворих на хронічний пародонтит, який перебігає на тлі синдрому вторинної імунної недостатності (ВІН), що включає введення імуноактивного препарату поліоксидонію

2

(ПО), який відрізняється тим, що додатково вводять імуноактивний препарат нуклеїнат.

2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що нуклеїнат вводять усередину після їжі по 0,25 г 3-4 рази на день протягом 7 днів після при ВІН I ступеня, 12 днів після при ВІН II ступеня та 15 днів після при ВІН III ступеня вираженості.

3. Спосіб за пп. 1, 2, який відрізняється тим, що ПО вводять внутрішньом'язово по 6 мг 1 раз на добу протягом 3 днів після; потім через день ще 2 ін'єкції (усього 30 мг препарату) при ВІН I ступеня, 4 ін'єкції (усього 42 мг ПО) при ВІН II ступеня та 7 ін'єкцій (усього 60 мг ПО) при ВІН III ступеня вираженості.

Корисна модель відноситься до галузі медицини, а саме до стоматології та клінічної імунології і торкається способів імунореабілітації при захворюваннях парадонта, які перебігають на тлі вторинного імунодефіциту.

Актуальність предмету корисної моделі пов'язана зі значним поширенням в сучасних умовах захворювань парадонту, особливо хронічного пародонтиту (ХП), який нерідко перебігає на тлі синдрому вторинної імунної недостатності (ВІН), та тому з'являє значну резистентність до загальноприйнятого лікування таких хворих. При поглибленому вивченні патогенезу ХП було встановлено, що в сучасних умовах від 25 до 30% хворих мають чітко виражений синдром ВІН в якості фонових патологій, яка при цьому має характер коморбідності: якщо не проведено раціональне лікування хворих з обов'язковою корекцією ВІН, то ХП у таких хворих часто рецидивує та має тенденцію до прогресування. Тому імунореабілітація хворих на ХП, який перебігає на тлі синдрому ВІН, має суттєве значення для досягнення стійкої та тривалої ремісії цього захворювання.

Відомий спосіб імунореабілітації при ХП, який перебігає на тлі ВІН, шляхом введення хворим на дану патологію метілурацилу (метацила) усередину по 0,5г 3-4 рази на день протягом 20-30 днів після, а при необхідності також місцево у вигляді 5-10% метілурацилової мазі, яку закладають у пародонтальні кишечки [Лемецкая Т.И., Козловская

А.Н., Лукашева В.И. и др. Болезни пародонта: Методич. рекомендации. - М., 1985. - С.23-28].

Однак цей спосіб не забезпечує відновлення імунологічного гомеостазу при вираженому синдромі ВІН (II-III ступеня) і тому потребує подальшого удосконалення.

Був розроблений також спосіб імунореабілітації при ХП, який перебігає на тлі синдрому ВІН, шляхом введення хворим імуноактивного препарату левамизолу (декарису) по 150мг 3-5 днів після або через день [Мащенко И.С. Показатели иммунологической активности у больных пародонтитом и ее коррекция // Стоматология. - 1981. - Т. 60, №4. - С.23-25.].

Однак в подальшому було встановлено, що у частини хворих на ХП введення левамизолу викликає розвиток або активацію аутоімунних реакцій, що може негативно впливати на перебіг запального процесу у пародонті. Тому цей спосіб імунореабілітації в теперішній час вважається вже застарілим, та практично не використовується в стоматологічній практиці у зв'язку з можливістю викликати у хворих побічний ефект.

Було також запропоновано проводити імунореабілітацію при ХП, який перебігає на тлі синдрому ВІН, шляхом введення таким хворим препаратом тимуса тималіна по 5-20мг щоденно, на курс імунореабілітації від 8 до 10 ін'єкцій препарату, в залежності від досягнутого ефекту в плані нормалізації імунологічних показників [Коленко Ю.Г. Ис-

(13) U

(11) 34825

(19) UA

пользование средств иммунокоррекции в комплексном лечении генерализованного пародонтита // Современная стоматология. - 2001. - №4. - С.34-37].

Цей спосіб більш ефективний, ніж попередні, однак у частини хворих на ХП з найбільш вираженими проявами синдрому ВІН (переважно III ступеню) він забезпечує лише нетривалий ефект, після чого знову посилюються ознаки ВІН, а в клінічному плані відмічається активація запального процесу в пародонті та загострення хронічного пародонтиту.

Тому цей спосіб імунореабілітації хворих на ХП, який перебігає на тлі синдрому ВІН, був удосконалений шляхом призначення пацієнтам іншого препарату тимуса - тактивіна (Т-активіна), введення якого пропонується підшкірно 1 раз на добу, увечері, по 1мл 0,01% розчину, на курс імунореабілітації від 5 до 7 ін'єкцій тактивіну [Мащенко І.С. Болезни пародонта. - Днепропетровск: КОЛО, 2003. - С.183].

Цей спосіб імунореабілітації хворих на ХП, який перебігає на тлі синдрому ВІН, більш ефективний, ніж попередні, та забезпечує в більшості випадків позитивний ефект у плані нормалізації імунологічних показників. Однак у частини хворих він все ж таки сприяє активації аутоімунних реакцій або загостренню запального процесу в пародонті і тому потребує подальшого удосконалення. Крім того, введення тактивіну протипоказано при наявності у хворих алергічної патології, яка, в той же час, нерідко зустрічається при ХП на тлі синдрому ВІН у вигляді фонового коморбідного захворювання.

Вважаючи на недоліки існуючих способів імунореабілітації при ХП, що перебігає на тлі синдрому ВІН, був розроблений спосіб імунореабілітації хворих з даним патологічним станом, який включає введення нового синтетичного імуноактивного препарату поліоксидонію (Polyoxidonium) шляхом внутрішньом'язових ін'єкцій по 6мг 2 рази на тиждень, усього 10 ін'єкцій (60мг) на курс імунореабілітації [Шаповалов В.Д. Влияние полиоксидония на клинические показатели больных хроническим пародонтитом, протекающим на фоне вторичной иммунной недостаточности // Иммунология. - 2001. - №6. - С.34-36]. Цей спосіб найбільш ефективний з існуючих і тому обраний в якості прототипу.

До недоліків прототипу відноситься те, що у частини хворих з вихідним високим рівнем прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ФНП- α) в ясневої крові хворих та ротоглоточному секреті (РГС), що свідчить про активацію запального процесу в пародонті, введення поліоксидонію (ПО) не сприяє зниженню концентрації цих цитокінів, тобто ПО діє як імуностимулюючий препарат, однак не забезпечує імуномодуляцію і тому не призводить до нормалізації цитокінового спектру в ясенній крові та РГС, що говорить про збереження порушень з боку місцевого (регіонального) імунітету. Тому цей спосіб потребує подальшого удосконалення.

Задачею корисної моделі було удосконалення відомого способу імунореабілітації при ХП, який перебігає на тлі синдрому ВІН, а саме нормалізації

регіонального (місцевого) імунітету слизової оболонки ротоглотки (РГ) в цілому та зокрема імунного статусу тканин пародонту.

Для досягнення рішення вказаної задачі корисної моделі, нами пропонується додатково до введення ПО призначати хворим на ХП, який перебігає на тлі синдрому ВІН, також сучасний вітчизняний імуноактивний препарат нуклеінат, що посилює позитивні механізми імуноактивної дії ПО та в той же час сприяє зменшенню надмірної концентрації прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ФНП- α) у РГС та ясневої крові хворих на ХП, та сприяє ліквідації як загальних (системних), так і локальних (місцевих, регіональних) порушень з боку імунного статусу хворих на ХП.

Наша пропозиція щодо додаткового введення хворим на ХП, який перебігає на тлі синдрому ВІН, поряд з ПО нуклеінату, базується на вперше встановленій авторами корисної моделі в експерименті, та потім підтвердженій в клінічних умовах закономірності, що при сумісному введенні ПО і нуклеінату, відмічається посилення позитивного впливу обох препаратів на імунні показники, особливо на фагоцитарну реакцію макрофagів/моноцитів і нейтрофілів по типу сумарної та взаємного потенціювання імуностимулюючих спроможностей обох препаратів, і в той же час реалізується в повному обсязі протизапальна активність обох препаратів, що сприяє зменшенню інтенсивності запального процесу в пародонті, та водночас покращенню цитокінового спектру РГС та ясневої крові, а саме зменшенню надмірної концентрації прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ФНП- α) та відновленню імунологічного гомеостазу.

Отже, оскільки нами був виявлений позитивний ефект комбінації ПО та нуклеінату на імунологічні показники у хворих на ХП, який перебігає на тлі синдрому ВІН, пов'язаний із взаємним потенціюванням позитивної дії цих обох імуноактивних препаратів, це було підставою для розробки даної корисної моделі. Раніше комбінація ПО та нуклеінату у хворих на ХП, у тому числі на тлі синдрому ВІН, не використовувалася.

У технічному плані заявлений спосіб здійснюється таким чином. Після проведення імунологічного обстеження хворого на ХП та встановлення наявності в нього синдрому ВІН, хворому призначають ПО внутрішньом'язово по 6мг 1 раз на добу протягом 3 діб поспіль, потім через день ще 2 ін'єкції при ВІН I ступеня вираженості, 4 ін'єкції при ВІН II ступеня та 7 ін'єкцій при ВІН III ступеня (в залежності від вихідних показників імунограми) та додатково нуклеінат усередину після їжі по 0,25г (1 капсула) 3-4 рази на добу протягом 7 діб ВІН I ступеня, 12 діб при ВІН II ступеня та 15 діб поспіль при ВІН III ступеня. Вказана схема введення ПО та нуклеінату була розроблена нами досвідним шляхом при обстеженні хворих на ХП на тлі синдрому ВІН, які підлягали проведенню імунореабілітації, раніше вона не була відома, і тому ця схема також входить до формули корисної моделі.

При розробці корисної моделі авторами було обстежено клінічно та імунологічно дві групи хворих на ХП з наявністю клінічних та лабораторних ознак синдрому ВІН - основна (65 осіб) та зістав-

лення (48 осіб). В обох групах вік хворих складав від 30 до 55 років, чоловіків в основній групі було 30 та в групі зіставлення 22, жінок відповідно - 35 та 26. Обидві групи обстежених хворих були рандомізовані за віком, статтю хворих, тяжкістю перебігу ХП та вираженістю синдрому ВІН. На момент обстеження всі хворі, що знаходилися під наглядом, мали клінічно маніфестне загострення запального процесу у пародонті, що характеризувалося наявністю характерної клінічної картини загострення ХП.

Стосовно вираженості синдрому ВІН, в основній групі було 8 осіб (12,3%) з I ступенем імунних порушень, 40 осіб (61,5%) з II ступенем імунних порушень та 17 хворих (26,2%) - з III ступенем імунних порушень. В групі зіставлення з I ступенем синдрому ВІН було 6 осіб (12,5%), II ступенем синдрому ВІН - 30 осіб (62,5%) та III ступенем синдрому ВІН - 12 хворих (25,0%).

Хворі на ХП з наявністю синдрому ВІН отримували курс імунореабілітації в залежності від групи, до якої вони були віднесені: хворі основної групи відповідно до заявленого способу, та хворі групи зіставлення - відповідно до відомого способу-прототипу. В основній групі хворих в залежності від вираженості синдрому ВІН імунореабілітація проводилася: при I ступені синдрому ВІН - по 6мг ПО внутрішньом'язово 1 раз на добу протягом 3 дб поспіль, потім через день ще 2 ін'єкції (усього 30мг ПО) та нуклеїнат усередину після їжі по 0,25г 3-4 рази на добу протягом 7 дб поспіль при I ступені синдрому ВІН, 12 дб поспіль - при II ступені синдрому ВІН, та 15 дб поспіль - при III ступені синдрому ВІН.

Для оцінки ефективності імунореабілітації, що проводилася, використовували дані клінічного та

імунологічного моніторингу. В якості клінічного моніторингу оцінювали за даними дистансерного нагляду тривалість збереження досягнутої ремісії ХП, тобто відсутність загострень запального процесу в пародонті після завершення повного курсу імунореабілітації з використанням комбінації ПО та нуклеїнату (заявлений спосіб), але лише ПО (відомий спосіб-прототип). Імунологічний моніторинг мав своєю метою аналіз тривалості збереження досягнутих при проведенні імунореабілітації нормальних значень загального (системного) і локального (мукозального) імунітету, оскільки саме нормалізація імунологічних показників у патогенетичному плані була найбільш важливим фактором запобігання виникнення чергового загострення ХП, який перебігає на тлі синдрому ВІН і, виходячи з цього, попередження подальшого прогресування ХП.

До початку проведення імунореабілітації в обох групах обстежених хворих - основній та зіставлення відмічалось на тлі загострення запального процесу в пародонті погіршення показників як загального (системного), та і місцевого (мукозального) імунітету, як це видно з таблиці 1.

З таблиці 1 видно, що в обох групах обстежених хворих до початку проведення імунореабілітації відмічено суттєве зниження показників як загального (системного), так і місцевого (мукозального) імунітету слизової оболонки ротової порожнини. Так, загальна кількість Т-клітин ($CD3^+$) у відносному вимірі була знижена в середньому в 1,45 рази в основній групі ($P<0,01$) і в 1,44 рази в групі зіставлення ($P<0,01$). Абсолютна кількість Т-клітин, тобто загальної популяції Т-лімфоцитів ($CD3^+$) була в цей період обстеження нижче норми в основній групі в 1,7 рази ($P<0,001$) і в групі зіставлення в 1,69 рази ($P<0,001$).

Таблиця 1

Показники системного (загального) та місцевого (мукозального) імунітету у хворих на ХП, який перебігає на тлі синдрому ВІН, до початку проведення імунореабілітації ($M \pm m$)

Імунологічні показники	Норма	Групи обстежених		P
		основна (n=65)	зіставлення (n=48)	
$CD3^+$ %	69,2 \pm 2,1	47,6 \pm 1,8**	48,2 \pm 1,9**	>0,05
Г/л	1,3 \pm 0,04	0,76 \pm 0,03***	0,77 \pm 0,03***	>0,1
$CD4^+$ %	45,4 \pm 1,6	31,1 \pm 1,2**	31,5 \pm 1,3**	>0,1
Г/л	0,85 \pm 0,03	0,5 \pm 0,02***	0,5 \pm 0,02***	>0,1
$CD8^+$ %	22,8 \pm 1,1	17,9 \pm 1,0*	18,2 \pm 1,0*	>0,1
Г/л	0,43 \pm 0,02	0,28 \pm 0,02**	0,29 \pm 0,02**	>0,1
$CD4/CD8$	1,99 \pm 0,02	1,73 \pm 0,01**	1,73 \pm 0,01**	>0,1
$CD22^+$ %	21,2 \pm 1,0	18,6 \pm 1,2	18,4 \pm 1,3	>0,1
Г/л	0,4 \pm 0,02	0,3 \pm 0,02*	0,3 \pm 0,02*	>0,1
РБТЛ %	65,5 \pm 2,2	36,8 \pm 2,1***	36,9 \pm 2,2***	>0,1
ЦІК Г/л	1,88 \pm 0,02	3,18 \pm 0,05***	3,11 \pm 0,06***	>0,1
ФІ %	26,5 \pm 1,8	14,2 \pm 1,1***	14,6 \pm 1,1***	>0,1
ФЧ	4,0 \pm 0,02	2,5 \pm 0,03***	2,6 \pm 0,03***	>0,1
ІЛ-І β пг/мл	18,8 \pm 1,7	42,8 \pm 1,6***	41,5 \pm 1,8***	>0,1
ФНП α пг/мл	39,6 \pm 2,2	70,3 \pm 2,5***	69,2 \pm 2,1***	>0,1
slgA г/л	10,6 \pm 0,8	4,2 \pm 0,15***	4,3 \pm 0,18***	>0,1

Примітки: в таблицях 1 та 2 вірогідність розбіжностей стосовно норми: * - при $P<0,05$, ** $P<0,01$, ***- $P<0,001$, стовпчик P - вірогідність розбіжностей між відповідними показниками в основній групі та групі зіставлення.

Відносна кількість клітин з фенотипом CD4⁺ (Т-хелперів/індукторів) була в цей період обстеження нижче норми в середньому в 1,46 рази в основній групі (P<0,01) і в 1,44 рази в групі зіставлення (P<0,01). Абсолютна кількість CD4⁺-клітин була при цьому знижена в середньому в 1,7 рази у хворих основної групи (P<0,001) і також в 1,7 рази в групі зіставлення (P<0,001). Відмічалось вірогідне зниження вмісту в крові також кількості CD8⁺-лімфоцитів (Т-супресорів/кілерів). Так, в основній групі до початку проведення імунореабілітації відносна кількість CD8⁺-лімфоцитів була нижче норми в середньому в 1,27 рази (P<0,05), у групі зіставлення в 1,25 рази (P<0,05). Абсолютна кількість CD8⁺-лімфоцитів у цей період обстеження хворих складала в середньому (0,28±0,02) Г/л в основній групі, що було в 1,54 рази нижче норми (P<0,01) і (0,29±0,02) Г/л в групі зіставлення, тобто в 1,48 рази нижче норми (P<0,01). Імунорегуляторний індекс CD4/CD8 був у цей період обстеження знижений в середньому в 1,15 рази (P<0,01) як в основній групі, так і в групі зіставлення стосовно відповідного показника норми. В обох групах обстежених хворих відмічалось також помірне зменшення абсолютної кількості CD22⁺-лімфоцитів (В-клітин) - в 1,33 рази (P<0,05). Показник РБТЛ з ФГА був суттєво зменшений в обох групах - у середньому в 1,78 рази в основній групі (P<0,001) і в 1,77 рази в групі зіставлення (P<0,001). Отже отримані данні свідчать, що в обох обстежених групах хворих на ХП з наявністю синдрому ВІН до початку проведення імунореабілітації мали місце чітко виражені зсуви з боку показників клітинної ланки імунітету - як кількісних, так і функціональних, крім того, в обстежених хворих відмічено суттєве зниження показників фагоцитарної активності

макрофагів/моноцитів (ФМ). До початку проведення імунореабілітації фагоцитарний індекс (ФІ) був знижений в середньому в 1,77 рази в основній групі (P<0,001) і відповідно в 1,82 рази в групі зіставлення (P<0,001). Фагоцитарне число (ФЧ) було знижено в цей період обстеження відповідно в 1,6 рази в основній групі (P<0,001) і в 1,54 рази - у групі зіставлення (P<0,001). Вміст у сироватці крові хворих на ХП на тлі синдрому ВІН прозапальних цитокінів (ЦК), був суттєво підвищений, а саме - ІЛ-1β в 2,28 рази в основній групі (P<0,001) і в 2,2 рази в групі зіставлення (P<0,001). Вміст у сироватці крові іншого прозапального ЦК - ФНП α був підвищений в середньому в 1,8 рази в основній групі (P<0,001) і в 1,75 рази в групі зіставлення (P<0,001). Вміст у ротоглоточному секреті секретерного ІgA (sIgA) в обстежених пацієнтів був знижений в середньому в 2,52 рази в основній групі хворих (P<0,001) і в 2,47 рази - в групі зіставлення (P<0,001).

Таким чином, отримані дані свідчать, що до початку проведення імунореабілітації в обох обстежених групах хворих мають місце чітко виражені зсуви проаналізованих імунологічних показників як клітинної, так і гуморальної ланок імунної відповіді, а також мукозального імунітету слизової оболонки ротоглотки. Саме ці дані і були підставою для проведення імунореабілітації обстежених хворих на ХП на тлі синдрому ВІН.

При повторному імунологічному обстеженні хворих на ХП на тлі синдрому ВІН, які знаходились під наглядом, було встановлено, що заявлений спосіб імунореабілітації сприяє досягненню практично повного відновлення вивчених імунологічних показників у пацієнтів основної групи (таблиця 2).

Таблиця 2

Показники системного (загального) та місцевого (мукозального) імунітету у хворих на ХП, який перебігає на тлі синдрому ВІН, після завершення курсу імунореабілітації (M \pm m)

Імунологічні показники	Норма	Групи обстежених		P
		основна (n=65)	зіставлення (n=48)	
CD3 ⁺ %	69,2±2,1	66,9±2,0	0,2±2,0*	<0,05
Гл	1,3±0,04	1,2±0,04	0,85±0,03**	<0,05
CD4 ⁺ %	45,4±1,6	44,2±1,2	32,2±1,5**	<0,05
Гл	0,85±0,03	0,8±0,02	0,55±0,03**	<0,05
CD8 ⁺ %	22,8±1,1	21,9±1,0	20,1±1,1	>0,05
Гл	0,43±0,02	0,39±0,02	0,34±0,02*	>0,05
CD4/CD8	1,99±0,02	2,0±0,02	1,6±0,02**	<0,05
CD22 ⁺ %	21,2±1,0	21,1±0,9	19,4±0,8	>0,05
Гл	0,4±0,02	0,38±0,02	0,33±0,01*	<0,05
РБТЛ %	65,5±2,2	63,8±2,3	40,4±1,8**	<0,01
ЦІК Гл	1,88±0,02	1,95±0,03	2,56±0,04**	<0,01
ФІ %	26,5±1,8	24,8±1,4	18,1±1,5**	<0,01
ФЧ	4,0±0,02	3,9±0,05	3,0±0,05**	<0,01
ІЛ-1β, пг/мл	18,8±1,7	20,2±1,6	31,1±1,5**	<0,05
ФНП α , пг/мл	39,6±2,2	41,3±1,3	52,5±1,6**	<0,05
sIgA г/л	10,6±0,8	9,9±0,65	6,2±0,22**	<0,05

Дійсно, з таблиці 2 видно, що застосування заявленого способу імунореабілітації забезпечує

нормалізацію імунологічних показників, а саме сприяє ліквідації Т-лімфопенії, підвищенню кілько-

сті циркулюючих к периферичній крові $CD4^+$ -лімфоцитів (Т-хелперів/індукторів) і відновленню показника імунорегляторного індексу $CD4/CD8$. Нормалізувалася також загальна кількість В-клітин ($CD22^+$). Показово, що поряд з відновленням кількісних показників, які характеризують стан клітинної ланки імунітету, в обстежених хворих відмічалася чітко виражена позитивна динаміка функціонального стану Т-клітин, про що свідчить відновлення показника РБТЛ. Загальна концентрація ЦІК у сироватці крові обстежених хворих основної групи також знижалася і, виходячи з цього, у пацієнтів основної групи на момент завершення імунореабілітації концентрація ЦІК у сироватці крові відповідала верхній межі норми (дивись таблицю 2).

В основній групі хворих під впливом імунореабілітації, яка була проведена у відповідності до заявленого способу, була встановлена також нормалізація фагоцитарних показників, а саме ФЧ та ФІ. Під впливом імунореабілітації за допомогою заявленого способу відмічена також нормалізація прозапальних ЦК - ІЛ-1 β та ФНП α у сироватці крові хворих, а також концентрації IgA у РГС, що свідчить про відновлення мукозального імунітету слизової оболонки ротоглотки (дивись таблицю 2).

З таблиці 2 видно, що у хворих основної групи немає вірогідних розбіжностей з нормою стосовно усіх вивчених показників імунної реактивності ($P > 0,05$). У хворих групи зіставлення має місце вірогідна різниця низки імунних показників як відносно норми, так і відносно відповідних показників основної групи. Так, відносна кількість $CD3^+$ -лімфоцитів у периферійній крові хворих груп зіставлення на ХП на тлі ВІН після завершення курсу імунореабілітації в 1,33 рази менше аналогічного показника у хворих основної групи ($P < 0,05$), та водночас в 1,38 рази нижче відповідного показника норми ($P < 0,05$). Абсолютна кількість $CD3^+$ -лімфоцитів в групі зіставлення в цей момент обстеження складала $(0,85 \pm 0,03)$ Г/л, що було в 1,53 рази нижче норми ($P < 0,01$) та водночас в 1,41 рази нижче відповідного показника у хворих основної групи ($P < 0,05$).

Число $CD4^+$ -лімфоцитів у хворих групи зіставлення у відносноному відношенні був після завершення імунореабілітації в межах $(32,2 \pm 1,5)\%$, що було в середньому в 1,37 рази нижче, ніж в основній групі обстежених пацієнтів та водночас в 1,41 рази нижче ніж відповідний показник норми ($P < 0,01$). Абсолютна кількість $CD4^+$ -лімфоцитів (Т-хелперів/індукторів) на момент завершення імунореабілітації складав в середньому $(0,55 \pm 0,03)$ Г/л, що було вірогідно нижче норми - в 1,55 рази ($P < 0,01$) та водночас в 1,45 рази ($P < 0,05$) нижче аналогічного показника у хворих основної групи. Абсолютна кількість $CD8^+$ -лімфоцитів була в групі зіставлення в цей період обстеження в середньому в 1,26 рази нижче норми ($P < 0,05$). Імунорегляторний індекс $CD4/CD8$ у хворих групи зіставлення на момент завершення курсу імунореабілітації складав в середньому $1,6 \pm 0,02$, що було в 1,24 рази нижче норми ($P < 0,05$) та водночас в 1,25 рази нижче, ніж у пацієнтів основної групи ($P < 0,01$). Абсолютна кількість $CD22^+$ -лімфоцитів складала у

групі зіставлення на момент завершення імунореабілітації в середньому $(0,33 \pm 0,01)$ Г/л, що було в середньому в 1,2 рази нижче норми ($P < 0,05$) та водночас в 1,15 рази нижче, ніж у хворих основної групи ($P < 0,05$). Показник РБТЛ з ФГА в групі зіставлення на момент завершення курсу імунореабілітації складав в середньому $(40,4 \pm 1,8)\%$, що було в 1,62 рази нижче відповідного показника норми ($P < 0,01$) та водночас в 1,58 рази нижче, ніж у пацієнтів основної групи.

Рівень ЦІК у сироватці крові хворих на ХП, який перебігає на тлі синдрому ВІН, групи зіставлення складав на момент завершення імунореабілітації $(2,56 \pm 0,04)$ г/л, що було в середньому в 1,36 разів вище норми ($P < 0,01$) та в 1,31 рази вище аналогічного показника у хворих основної групи ($P < 0,01$). При аналізі показників ФАМ встановлено, що ФІ в групі зіставлення в цей період обстеження був в середньому в 1,46 разів нижче норми ($P < 0,01$) та водночас в 1,37 разів нижче відповідного показника в основній групі ($P < 0,01$). Рівень ФЧ в групі зіставлення на момент завершення імунореабілітації складав в середньому $3,0 \pm 0,05$, що було в 1,33 рази нижче норми ($P < 0,01$) та водночас в 1,3 рази нижче відповідного показника у хворих основної групи.

Концентрація прозапальних ЦК на момент завершення курсу імунореабілітації у хворих групи зіставлення також була вірогідно нижче норми та водночас вище відповідних показників у хворих основної групи (дивись таблицю 2). Дійсно, в цей період обстеження рівень ІЛ-1 β сироватці крові хворих групи зіставлення складав в середньому $(31,1 \pm 1,5)$ пг/мл, що було в 1,65 рази вище норми ($P < 0,01$) та водночас в 1,54 рази вище відповідного показника у хворих основної групи ($P < 0,05$). Відповідно до цього концентрація ФНП α у хворих групи зіставлення в цей період обстеження складала в середньому $(52,5 \pm 1,6)$ пг/мл, що було в 1,33 рази вище норми ($P < 0,01$) та водночас в 1,27 рази вище відповідного показника у хворих основної групи ($P < 0,05$). Вміст IgA в РГС хворих групи зіставлення складав в цей період обстеження в середньому $(6,2 \pm 0,22)$ г/л, що було в 1,7 рази нижче норми ($P < 0,01$) та в 1,6 рази нижче відповідного показника у хворих основної групи ($P < 0,05$).

Таким чином, отримані дані свідчать про наявність переваг заявленого способу імунореабілітації хворих на ХП, який перебігає на тлі синдрому ВІН стосовно відомого способу-прототипу, оскільки при застосуванні заявленого способу відмічається більш ефективна позитивна динаміка проаналізованих імунологічних показників та відновлення імунного гомеостазу в цілому. При застосуванні відомого способу-прототипу - відмічається лише часткове відновлення імунологічних показників, тому залишаються вірогідні розбіжності між рівнем імунологічних показників у хворих групи зіставлення та нормою, а також вірогідна різниця між відповідними показниками у хворих основної групи та групи зіставлення.

Приводимо конкретні приклади використання заявленого способу.

Приклад 1

Хворий С, інженер, 39 років. Хворіє на ХП про-

тягом останніх 8 років, знаходиться на диспансерному обліку у стоматолога-пародонтолога. Загострення запального процесу у пародонті відмічає 3-4 рази на рік, за останні 2-3 роки частота загострень хронічного запального процесу у пародонті збільшилася. Неодноразово лікувався амбулаторно, однак лікування було не завжди ефективним. Вже втратив 8 зубів.

Останнє загострення ХП почалося тиждень тому. У зв'язку з недостатньою ефективністю місцевого лікування, що проводилося стоматологом-пародонтологом, збереження ознак загострення хронічного запального процесу, був консультований клінічним імунологом. Встановлена наявність виражених порушень з боку імунограми: Т-лімфопенія ($CD3^+$ - 50%, тобто 0,81Г/л), зниження кількості циркулюючих $CD4^+$ -лімфоцитів - 31%, тобто 0,496Г/л, помірне зменшення також лімфоцитів з фенотипом $CD8^+$ - 18% (0,288Г/л), зменшення імунорегуляторного індексу $CD4/CD8$ (1,72), помірне зменшення абсолютної кількості В-лімфоцитів ($CD22^+$) - до 0,29Г/л (18%), суттєве зниження показника РБТЛ з ФГА - 35% (тобто в 1,87 рази нижче норми), збільшення концентрації ЦІК у периферійній крові до 3,18г/л (тобто в 1,69 рази вище норми), зниження показників ФАМ - ФІ (14%, тобто в 1,89 рази стосовно норми) та ФЧ (2%, тобто в 2 рази нижче норми), був збільшений вміст показників прозапальних ЦК у крові хворого С, а саме ІЛ-1 β до 42,5пг/мл (в 2,26 рази стосовно норми) та ФНП α - до 70,2пг/мл (в 1,77 рази стосовно норми), відмічено також зниження вмісту IgA у РГС до 4,15г/л, що свідчить про пригнічення мукозального імунітету.

З урахуванням клінічних даних та результатів імунологічного обстеження хворого С встановлений діагноз: ХП II - III стадія у фазі загострення, синдром ВІН II ступеню.

Виходячи з отриманих даних, хворому С. було крім стандартного стоматологічного (пародонтологічного) лікування призначено проведення імунореабілітації за допомогою ПО з введенням даного препарату внутрішньом'язово по 6мг 1 раз на добу протягом 3 діб поспіль, потім через день ще 4 ін'єкції ПО, та додатково нуклеїнат усередину після вживання їжі по 0,25г (1 капсулі) 3 рази на день протягом 12 діб поспіль. Таким чином, хворому С. здійснювалася імунореабілітація у відповідності до заявленого способу.

В клінічному плані при проведенні відповідного стоматологічного (пародонтологічного) лікування у сполученні з імунореабілітацією була досягнута ремісія запального процесу у пародонті. При повторному імунологічному обстеженні після завершення курсу імунореабілітації у відповідності до заявленого способу була встановлена чітко виражена позитивна динаміка з боку вивчених імунологічних показників, при чому більшість з них досягло меж норми. Так, у хворого С. лікувалася Т-лімфопенія (кількість $CD3^+$ -лімфоцитів на момент завершення імунореабілітації складала 68%, тобто в абсолютному вимірюванні - 1,23Г/л), збільшилася кількість циркулюючих $CD4^+$ -лімфоцитів до 45%, тобто до 0,81Г/л та $CD8^+$ -клітин - до 22%, тобто до 0,4Г/л. Значення імунорегуляторного ін-

дексу $CD4/CD8$ при цьому зросло до 2,05, тобто цей показник повністю нормалізувався. Водночас у хворого С. відмічено підвищення кількості В-лімфоцитів ($CD22^+$ -клітин) до 22% (0,4Г/л), тобто повна нормалізація даного показника. Під впливом імунореабілітації, що проводилася, відмічено також підвищення показника РБТЛ з ФГА до 64%, тобто до меж норми. Водночас відмічалася зниження вмісту ЦІК у периферичній крові хворого С. до 1,96г/л, тобто до верхньої межі норми, а також нормалізація показників ФАМ - ФІ (25%) та ФЧ (4,0). Під впливом курсу імунореабілітації вмісту сироватки крові прозапальних ЦК суттєво зменшився - ІЛ-1 β до 20,2пг/мл та ФНП α - до 40,5пг/мл, тобто до верхньої межі норми. Показово, що при цьому відмічено також підвищення вмісту IgA у РГС до 10,2г/л, що свідчить про відновлення показників мукозального імунітету хворого С.

Таким чином, здійснення імунореабілітації у хворого С. відповідно до заявленого способу забезпечило практично повну нормалізацію вивчених імунологічних показників. Проведення імунологічного моніторингу протягом 6 місяців дозволило встановити достатню витривалість досягнутих результатів проведення імунореабілітації. Ніяких побічних ефектів від застосування заявленого способу імунореабілітації у хворого С. не відмічалася. Отже, на цьому клінічному прикладі видно ефективність заявленого способу імунореабілітації.

Приклад 2

Хвора П., 40 років, викладач технічного вузу. Хворіє на ХП вже протягом 12 років, знаходиться на диспансерному обліку у стоматолога-пародонтолога. Загострення запального процесу у пародонті відмічаються до 4-6 разів на рік, за останні роки - більш частіше. За цей період втратила вже 12 зубів, тому підлягає дентальній імплантації. Останнє загострення запального процесу у пародонті почалося 5 діб тому, після емоційного стресу (неприємності на кафедрі, де хвора П. працює).

При стоматологічному огляді - типова картина загострення хронічного запального процесу у пародонті, у вигляді ХП II - III ступеня у фазі загострення.

У зв'язку з недостатньою ефективністю за останній рік стандартного стоматологічного (пародонтологічного) лікування, що проводилося, а також наявністю тенденції до більш частого, ніж раніше, виникнення загострень ХП, була консультована клінічним імунологом.

При цьому були виявлені суттєві зсуви збоку показників імунограми у вигляді Т-лімфопенії (47% $CD3^+$ -лімфоцитів, тобто 0,75Г/л), зниження кількості циркулюючих $CD4^+$ -лімфоцитів (31%, тобто 0,496Г/л), зменшення також вмісту $CD8^+$ -клітин (18%, тобто 0,288Г/л), зниження імунорегуляторного індексу $CD4/CD8$ до 1,72, зменшення кількості $CD22^+$ -клітин (18%, тобто 0,288Г/л) та показника РБТЛ з ФГА (35%), підвищення вмісту ЦІК у сироватці крові (3,22г/л), зменшення показників ФАМ, а саме ФІ (13%) та ФЧ (2%). Виявлено також суттєве підвищення концентрації прозапальних ЦК у сироватці крові: ІЛ-1 β (до 43,6пг/мл, тобто в 2,3 рази

стосовно норми) та ФНП α (до 72,3пг/мл, тобто в 1,83 рази стосовно норми). Вміст IgA у ротоглоточному секреті був знижений до 3,9г/л, що свідчило про пригнічення мукозального імунітету.

Виходячи з даних імунограми, зроблено заключення про наявність у хворої П. синдрому ВІН III ступеня. У зв'язку з цим хворій П. було призначено проведення імунореабілітації у відповідності до заявленого способу, а саме внутрішньом'язове введення ПО по 6мг 1 раз на добу протягом 3 днів поспіль, потім ще 7 ін'єкцій ПО через день та додатково нуклеїнат по 0,25г (1 капсулі) 4 рази на добу протягом 15 днів поспіль.

Під впливом імунореабілітації, що проводилася у відповідності до заявленого способу, виявлена чітко виражена позитивна динаміка вивчених імунологічних показників. Водночас застосування стандартного стоматологічного (пародонтологічного) лікування сприяло досягненню ремісії хронічного запального процесу у пародонті.

При повторному здійсненні імунологічного обстеження після завершення курсу імунореабілітації згідно до заявленого способу, встановлена практично повна нормалізація імунологічних показників, а саме - ліквідація Т-лімфоцитопенії (68% CD3⁺, тобто 1,26Г/л), підвищення кількості периферійної крові CD4⁺-лімфоцитів (46%, тобто 0,83Г/л), нормалізація вмісту CD8⁺-лімфоцитів у крові (23%, тобто 0,41Г/л), а також імунорегуляторного індексу CD4/CD8 (2,0). Водночас у хворої П. було виділено нормалізацію кількості В-клітин

(CD22⁺) - 21% (0,38Г/л) та показника РБТЛ з ФГА (65%), зниження вмісту ЦІК у сироватці крові (1,92г/л), нормалізація показників ФАМ, а саме ФІ (26%) та ФЧ (4,0). Концентрація прозапальних ЦК у сироватці крові хворої П. знизилася до норми, а саме ІЛ-І β - до 19,6пг/мл та ФНП α - до 40,2пг/мл. Водночас відмічено підвищення концентрації IgA у РГС - 9,8г/л.

Таким чином, отримані дані свідчать про відновлення вивчених імунологічних показників у хворої П. внаслідок проведеного курсу імунореабілітації. Здійснення імунологічного моніторингу протягом 6 місяців після завершення імунореабілітації свідчило про стійкість досягнутих результатів імунореабілітації. За цей же період диспансерного нагляду не було виявлено загострень хронічного запального процесу у парадонті.

Отже, отримані дані свідчать про ефективність заявленого способу імунореабілітації хворих на ХП, який перебігає на тлі синдрому ВІН, та наявність його суттєвих переваг стосовно відомого способу-прототипу. Оскільки при цьому також зменшується імовірність виникнення в подальшому загострень ХП, заявлений спосіб можна вважати корисним для клінічної практики стоматолога-пародонтолога. Умовний економічний ефект від використання заявленого способу складає біля 186грн. на 1 хворого. Спосіб корисний, не викликає небажаних побічних ефектів та ускладнень і тому може бути рекомендований для використання в стоматологічній (пародонтологічній) практиці.