

Е.В. Китаева,
ассистент кафедры терапевтической
стоматологии

Л. М. Лукиных,
д.м.н., профессор, зав. кафедрой
терапевтической стоматологии

М.И. Заславская,
доцент кафедры микробиологии
и иммунологии

ГОУ ВПО НижГМА Росздрава, Нижний
Новгород

Иммунологические аспекты применения препарата «Имудон» в комплексной терапии кариеса зубов у детей и подростков

Кариес зубов является полиэтиологичным заболеванием [3], при этом одним из ведущих факторов развития кариеса служит деятельность кариесогенных бактерий нормальной микрофлоры полости рта [2, 7]. На активность представителей микробиоценоза полости рта оказывают влияние различные факторы, в частности гуморальные компоненты орального иммунитета, такие как иммуноглобулины, лизоцим и др. [6, 11], способные сдерживать рост и размножение микроорганизмов, в том числе и кариесогенных. Активная роль факторов местного иммунитета в формировании микробиоценоза полости рта дает возможность предположить, что на данную микрофлору можно воздействовать, используя препараты, способные стимулировать функции орального иммунитета. Возможно, что использование такого рода иммуномодуляторов может опосредованно снижать агрессивность микробных резидентов ротовой полости, в частности кариесогенных бактерий [4].

В настоящее время в стоматологической практике широкое применение нашел иммуномодулятор «Имудон» («Solvay Pharma», Франция) — поливалентный комплекс антигенов, при-

готовленных из лизата бактерий — преимущественно представителей нормальной микрофлоры ротовой полости человека, включая кариесогенные *Lactobacillus spp.* и *Streptococcus spp.* До настоящего времени «Имудон» применялся для лечения и профилактики воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта и глотки у взрослых и детей, а также при парадонтопатиях [5, 8, 12].

Целью нашего исследования явилось клиничко-лабораторное обоснование применения иммуномодулятора «Имудон» для оптимизации лечебно-профилактических мероприятий при кариесе зубов у детей и подростков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании принимали участие 187 детей в возрасте 12–15 лет (учащиеся одной из общеобразовательных школ Нижнего Новгорода) с разным уровнем здоровья полости рта. У всех пациентов определяли интенсивность кариозного процесса (КПУ+кп) и гигиенический индекс (ГИ) по Федорову–Володкиной в собственной модификации (рационализаторское предложение № 1273 от 24.02.87).

Количественное определение sIgA, IgA и IgG в ротовой жидкости проводили методом радиальной иммунодиффузии (РИД) по G. Mancini [13]. Активность лизоцима смешанной слюны определяли нефелометрическим методом по В.Г. Дорофейчук [1]. Состояние местного иммунитета полости рта определяли по коэффициенту сбалансированности факторов местного иммунитета ($K_{сб}$) [10]. Формула для определения $K_{сб}$ составлена с учетом функциональных связей лизоцима и иммуноглобулинов:

$$K_{сб} = \frac{IgG \times 40}{IgA \times 0,6 \times Liz}$$

где IgA и IgG — концентрация иммуноглобулинов, г/л; Liz — активность лизоцима смешанной слюны, %; 40% — условная норма активности лизоцима у детей; 0,6 — условная норма соотношения IgG/IgA у здоровых детей.

Состояние местного иммунитета полости рта при $K_{сб}=0,1–1,0$ считали благоприятным — сбалансированность не нарушена, эти пациенты составили группу здоровых. $K_{сб}=1,1–2,0$ — пограничное состояние, неблагоприятные условия и провоцирующие факторы могут вызвать заболевание, категория этих

пациентов классифицировалась нами как группы риска. При $K_{сб}=2,1$ и более — сбалансированность нарушена, имеет место снижение защитной функции, пациенты этой категории были определены нами в группу больных.

Курс приема препарата «Имудон» в экспериментальной группе пациентов составлял 10 дней, в дозе 8 таблеток в день, сублингвально. В контрольной группе использовали плацебо. Пациентам обеих групп было проведено индивидуальное комплексное лечение кариеса, которое строилось по следующему плану:

- обучение гигиене полости рта и контроль;
- профессиональная гигиена полости рта;
- санация полости рта (лечение кариеса и его осложнений).

В клинические группы (контрольная и экспериментальная) подбирали пациентов со сходной степенью выраженности кариеса. Обе исследуемые группы не имели существенных различий по анамнестическим данным, а также не имели сопутствующих патологий.

Статистическая обработка клинико-экспериментальных данных проводилась общепринятым методом [9]. Достоверность различий средних величин оценивали с помощью критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На предварительном этапе нами была изучена взаимосвязь уровня иммуноглобулинов и лизоцима в ротовой жидкости и стоматологическим статусом у пациентов. Результаты показали наличие обратной корреляции между интенсивностью кариеса, гигиеной полости рта с уровнем секреторного иммуноглобулина sIgA в слюне. Так, у обследованных пациентов более высокие значения КПУ+кп и ГИ всегда сочетались с более низким содержанием sIgA (табл. 1).

Содержание мономерной формы иммуноглобулина IgA, а также IgG в ротовой жидкости, напротив, увеличивалось при суб- и декомпенсированной форме кариеса. Это было связано, по-видимому, с увеличением антигенной нагрузки в полости рта при выраженном кариозном процессе, что могло способствовать формированию экссудата

и попаданием в ротовую жидкость иммуноглобулинов из плазмы крови.

Активность лизоцима у пациентов с кариесом была ниже, чем в группе детей со здоровой полостью рта и зависела от выраженности кариозного процесса. Так, при компенсированном стоматологическом статусе (КПУ+кп=1—4, ГИ=1,6—2,5) активность лизоцима уменьшалась незначительно: в 1,1 раза (см. табл. 1). Суб- и декомпенсированный уровень здоровья ротовой полости (КПУ+кп=5 и более, ГИ=2,6 и более) характеризовался более низкой активностью лизоцима по сравнению с его содержанием у здоровых и составлял $32,0 \pm 0,57\%$ от нормы (см. табл. 1).

Для характеристики состояния местного иммунитета полости рта был рассчитан коэффициент сбалансированности факторов местного иммунитета ($K_{сб}$). При исследовании пациентов с разным уровнем стоматологического здоровья было выявлено, что данный показатель напрямую зависит от интенсивности кариеса и гигиенического состояния полости рта: увеличение $K_{сб}$ всегда коррелировало с повышением КПУ+кп и ГИ (табл. 2). Таким образом, наши результаты показали универсальность данного показателя ($K_{сб}$) в оценке стоматологического статуса пациентов.

На следующем этапе мы исследовали влияние иммуномодулятора «Имудон»

на стоматологический статус пациентов, используя в качестве основного критерия эффективности терапии уровень $K_{сб}$.

Исходный уровень КПУ+кп и ГИ был сходным в контрольной (плацебо) и экспериментальной (препарат «Имудон») группах пациентов и выражался в приблизительно одинаковом уровне $K_{сб}$ ($p > 0,05$) (табл. 3). После санации полости рта и лечения кариеса наблюдалось снижение $K_{сб}$ в обеих группах пациентов в течение 6 мес, что указывало на снижение антигенной (микробной) нагрузки в ротовой полости и выраженное угасание воспалительного процесса. Интересно отметить, что в группе с применением препарата «Имудон» данная положительная динамика усиливалась со временем и сохранялась в течение 1,5 лет. $K_{сб}$ в данной группе пациентов через 1 и 1,5 года был на уровне показателя, характерного для здоровых людей, и составлял $1,01 \pm 0,65$ и $0,98 \pm 0,53$ усл. ед. соответственно, достоверно отличаясь от полученного результата до комплексной терапии — $3,57 \pm 1,47$ усл. ед. ($p < 0,05$). В то же время в контрольной группе (без иммунотерапии) уже через 1 год $K_{сб}$ возвращался к исходному уровню.

Оценка стоматологического статуса показала, что через 6 мес после профессиональной гигиены полости рта ГИ составлял в среднем $1,5 \pm 0,1$ балла в группе,

ТАБЛИЦА 1. СОДЕРЖАНИЕ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ И ЛИЗОЦИМА В РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗНЫМ УРОВНЕМ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА

КПУ+кп/ГИ	sIgA, мг/мл	IgA, мг/мл	IgG, мг/мл	Лизоцим, %
0/1—1,5	$0,584 \pm 0,020$	$0,031 \pm 0,003$	$0,030 \pm 0,005$	$39,0 \pm 4,30$
1—4/1,6—2,5	$0,347 \pm 0,022^*$	$0,033 \pm 0,003$	$0,038 \pm 0,005^*$	$37,2 \pm 0,58$
5 и более / 2,6 и более	$0,284 \pm 0,037^*$	$0,042 \pm 0,003^*$	$0,050 \pm 0,005^*$	$32,0 \pm 0,57^*$

* Достоверные отличия с группой здоровых (КПУ+кп=0), $p < 0,05$.

ТАБЛИЦА 2. КОЭФФИЦИЕНТ СБАЛАНСИРОВАННОСТИ ИММУНИТЕТА ПОЛОСТИ РТА У ПАЦИЕНТОВ С РАЗНЫМ УРОВНЕМ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА

КПУ+кп / ГИ	$K_{сб}$, усл. ед.
0/1—1,5	$1,67 \pm 0,030$
1—4/1,6—2,5	$2,05 \pm 0,005^*$
5 и более / 2,6 и более	$2,47 \pm 0,023^*$

* Достоверные отличия с группой здоровых (КПУ+кп=0), $p < 0,05$.

ТАБЛИЦА 3. КОЭФФИЦИЕНТ СБАЛАНСИРОВАННОСТИ ИММУНИТЕТА ПОЛОСТИ РТА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ КАРИЕСА

Время от начала терапии	Имудон	Плацебо
Начальный уровень (до терапии)	$3,57 \pm 1,47$	$2,25 \pm 1,33$
Через 6 мес	$1,68 \pm 0,72$	$1,98 \pm 1,43$
Через 1 год	$1,01 \pm 0,65^*$	$2,36 \pm 1,43$
Через 1,5 года	$0,98 \pm 0,53^*$	$2,15 \pm 1,03$

* Достоверные отличия от начального уровня $K_{сб}$ ($p < 0,05$)

где использовался Имудон, что соответствовало значениям, характерным для здоровой полости рта. В контрольной группе ГИ был выше — $2,0 \pm 0,1$ балла ($p < 0,05$). При этом ГИ оставался практически неизменным в группе, где применялся Имудон, в течение 1,5 лет — $1,4 \pm 0,1$ балла. В то же время ГИ повышался со временем в контрольной группе до $2,5 \pm 0,2$ балла.

Таким образом, клинико-лабораторные исследования с использованием критериев $K_{сб}$ и ГИ показали, что сублингвальное применение препарата «Имудон» способствует восстановлению баланса факторов местного иммунитета ротовой полости, что в свою очередь стабилизирует гигиеническое состояние полости рта детей и подростков в течение 1,5 лет. Поскольку $K_{сб}$ и ГИ отража-

ют динамические изменения стоматологического статуса при кариесогенезе, то уменьшение или стабилизация данных показателей снижает риск развития кариеса. С этой точки зрения применение препарата «Имудон», приводящее к достоверному снижению $K_{сб}$ и ГИ, целесообразно использовать в комплексных лечебно-профилактических мероприятиях при кариесе зубов.

ЛИТЕРАТУРА:

- 1. Дорофейчук В.Г.** Определение активности лизоцима нефелометрическим методом / Лабораторное дело.— 1968.— № 1.— С. 28—30.
- 2. Зеленова Е.Г., Заславская М.И., Салина Е.В., Рассанов С.П.** Микрофлора полости рта: норма и патология: Учебное пособие. Лекции для студентов стоматологического факультета.— Н. Новгород: НГМА, 2004. — 158 с.
- 3. Леонтьев В.К., Мамедова Л.А.** Эволюция представлений о причинах возникновения кариеса зубов / Стоматология.— 2000.— № 1.— С. 68—72.
- 4. Лукиных Л.М.** Эффективность использования препарата Имудон в комплексе профилактических и лечебных мероприятий при кариесе зубов у детей / Вопросы современной педиатрии.— 2002.— Т. 1, № 2.— С. 80—83.
- 5. Маркова Т.П., Чувиров Д.Г.** Клинико-иммунологическое обоснование применения Имудона у длительно и часто болеющих детей / Детский доктор.— 2001.— № 3.— С. 23—27.
- 6. Маянский А.Н.** Патогенетическая микробиология. — Н. Новгород: НГМА, 2006. — 520 с.
- 7. Миллер В.Д.** Руководство консервативного зубопротезирования. — СПб: Практическая медицина, 1898. — 368 с.
- 8. Рабинович И.М., Рабинович О.Ф.** Опыт клинического применения Имудон при лечении заболеваний слизистой оболочки полости рта / Клиническая стоматология.— 2000.— № 3.— С. 64—65.
- 9. Реброва О.Ю.** Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. — М.: МедиаСфера, 2003. — 312 с.
- 10. Толкачева Н.И.** Особенности взаимодействия факторов местного иммунитета в системе пищеварения у детей: Автореф. дис. ... канд. биол. наук.— М., 1987.— 22 с.
- 11. Чепель Э., Хейни М., Мисбах С., Сновден Н.** Основы клинической иммунологии. — М.: Гэотар-медиа, 2008. — 416 с.
- 12. Шумский А.В.** Имудон в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта / Стоматология.— 2000. — Т. 79, № 6.— С. 53—54.
- 13. Mancini G., Carbonaro A.O., Heremans I.J.** Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion / Immunochemistry. — 1965. — Vol.2, N. 3.— P. 235—254.