

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ СТОМАТОЛОГІЇ ТА ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ХІРУРГІЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

БОГАТУ Світлана Ігорівна

УДК 616.311.2-002.2-06:616.98:579.842]-078-085.281

**КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЛІКУВАННЯ
ХРОНІЧНОГО КАТАРАЛЬНОГО ГІНГІВІТУ У ПАЦІЄНТІВ
НА ТЛІ АНТИХЕЛІКОБАКТЕРНОЇ ТЕРАПІЇ**

14.01.22 - стоматологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Одеса – 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Одеському національному медичному університеті МОЗ України.

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор **Шнайдер Станіслав Аркадійович**,
Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії
НАМН України», м. Одеса, директор

Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук, професор **Ковач Ілона Василівна**, Державний
заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», завідувач
кафедри дитячої стоматології

- доктор медичних наук, доцент **Пиндус Тетяна Олексіївна**, ТзОВ
«Львівський медичний інститут», завідувач кафедри дитячої стоматології

Захист відбудеться 15 жовтня 2019 р. об 11.00 годині на засіданні спеціалізованої
вченої ради Д 41.563.01 в Державній установі «Інститут стоматології та щелепно-
лицевої хірургії НАМН України» за адресою: 65026, м. Одеса, вул.
Рішельєвська,11.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Інститут
стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» (65026, м. Одеса, вул.
Рішельєвська,11).

Автореферат розісланий 13 вересня 2019 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради Г.О. Бабеня

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. На сучасному етапі розвитку медицини найбільш актуальними є питання, які знаходяться на межі декількох спеціальностей, наприклад стоматології і гастроентерології. Таке об'єднання не випадкове: пояснюється спільністю ембріонального розвитку, нейрогуморальної регуляції та морфофункціональною схожістю порожнини рота і гастродуоденальної зони (ГДЗ), крім того для сучасного пацієнта характерна поліморбідність, коли є необхідність лікування захворювань ротової порожнини на тлі загальносоматичної патології, зокрема шлунково-кишкового тракту (ШКТ) (Цепов Л.М., Николаев А.И.,2003; Горбачева И.А и соавт.,2004, 2008; Лепилин А.В. и соавт., 2008; Ерёмин О.В. и соавт.,2009; Косюга С.Ю., Варванина С.Э.,2015), що створює умови для розвитку синдрому «взаємного обтяження» при розвитку патологічного процесу в порожнині рота та органах травлення (Осипова Ю.Л., Булкина Н.В., 2011).

Однією з нагальних проблем сучасної стоматології є захворювання пародонта (ЗП), які характеризуються значною поширеністю та прогресуванням з віком, що в подальшому призводить до функціональних порушень як з боку органів ротової порожнини, так і з боку ШКТ (Чобанов Р.Э., Мамедов Р.М.,2009; Бойченко О.М., Сідаш Ю.В.,2013). Серед населення України, залежно від віку та регіону, поширеність ЗП становить до 98% за даними різних авторів (Косенко К.Н.,2003; Павленко О.В. и соавт., 2005; Борисенко А.В., 2008; Чумакова Ю.Г., 2008), при цьому більш ніж у половини обстежених виявляють супутні захворювання.

Серед пацієнтів із патологією ШКТ Запальні захворювання пародонта (ЗЗП) зустрічаються у 87,7-91,8% випадків, при цьому ступінь ураження тканин пародонта тісно корелює із важкістю та тривалістю соматичної патології (Арутюнов С.Д. и соавт., 2004; Манащук Н.В. та співавт., 2011; Лукина Г.И., 2011; Осипова Ю.Л., Булкина Н.В., 2011; Мкртчян З.Г., 2011; Проданчук А.І. та співавт., 2012; Швець І.Є.,2015).

У розвитку таких захворювань ШКТ як хронічний гастрит (ХГ), хронічний гастродуоденіт (ХГД), виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки (ДПК), МАLT-лімфоми та раку шлунку доведена роль бактерії *Helicobacter pylori* (НР) (Пиманов С.И.,2000; Шкитин В.А. и соавт.,2002; Передерій В.Г., Ткач С.М., 2009). Розповсюдженість ХГ серед захворювань ШКТ складає 35%, тоді як серед захворювань шлунку – 85%. В свою чергу ХГ типу В (асоційований із НР) переважає над іншими типами та займає до 85% у структурі хронічних гастритів (Григорьев П.Я., Яковенко А.В., 2001).

Вважали, що єдиним природнім місцем існування НР, є слизова оболонка шлунку, хоча Барі Маршал вказував на можливість існування позагастрального джерела інфекції НР, в першу чергу ротової порожнини. Численними дослідженнями доведено наявність НР в різних біотопах порожнини рота: слині, зубному нальоті, пародонтальних карманах, афтах при хронічному рецидивуючому афтозному стоматиті, гнійних виділеннях та на поверхні зубних протезів (Silva D.G. et al., 2010; Momtaz H. et al., 2012; Testerman T.L., Morris J., 2014; Shahnwaz K. et al., 2015; Gomes C.C. et al., 2016; Yee J.K.C., 2017; Krzyzek

P., Gosciniak G., 2018). Було встановлено, що після курсу антибактеріальної терапії мікроорганізми зникали зі шлунку, але виявлялись у зубному нальоті (Афанасенкова Т.Е., 2015). В зв'язку з цим ротову порожнину розглядають як перманентний резервуар бактерії НР та джерело самозараження та реінфекції у хворих після успішної ерадикації НР у шлунку (Цимбалистов А.В., Робакидзе Н.С., 2000; Базикян Э.А. и соавт., 2008; Gonzalez-Salazour F. et al., 2014, Adler I. et al., 2014; Афанасенкова Т.Е. и соавт., 2014). В останні роки обсіменіння порожнини рота НР стали враховувати як фактор, що впливає на розвиток та перебіг стоматологічних захворювань (Борисенко А.В., Линовицкая О.В., 2002; Мосеева М.В. и соавт., 2010; Орлова Е.С. и соавт., 2015).

«Золотим стандартом» в лікуванні хелікобактер-асоційованої патології (ХАП) є застосування різних схем антихелікобактерної (ерадикаційної) терапії (АХБТ), проведення якої викликає зміну мікробного пейзажу (як за якісним, так і за кількісним складом) та призводить до розвитку дисбіозу (у кишківнику і в порожнині рота) (Маев И.В. и соавт., 2012; Бабак О.Я., Башкирова А.Д., 2015), який призводить до загострення та обтяження основних стоматологічних захворювань (Левицький А.П. зі співав., 2008; Томилина Т.В., 2013). Для усунення дисбіозу порожнини рота використовують препарати про- та пребіотиків у вигляді аплікацій на слизову оболонку порожнини рота (Левицький А.П., 2008; Левицький А.П. та співав., 2013; Поліщук Т.В., Скрипников П.М., 2013; Левицький А.П., 2014; Глазунов О.А., 2015).

Все сказане вище робить питання вивчення поєднаної патології тканин пародонта та ГДЗ, асоційованої із НР, а також профілактики ускладнень, що виникають при АХБТ, актуальним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану НДР ОНМедУ: «Особливості діагностики і клінічного перебігу захворювань пародонта та слизової оболонки порожнини рота в осіб молодого віку, сучасні методи їх профілактики та лікування». Здобувач є співвиконавцем окремих фрагментів вищевказаної теми.

Мета дослідження. Підвищити ефективність лікування хронічного катарального гінгівіту у пацієнтів із хелікобактер-асоційованою патологією шлунково-кишкового тракту, що проходять курс антихелікобактерної терапії, шляхом включення в схему базової терапії хронічного катарального гінгівіту мукозoadгезивних поліфункціональних фітогелів, до складу яких входять пребіотики, біофлавоноїди та гепатопротектори.

Завдання дослідження:

1. Вивчити клінічні особливості стану тканин порожнини рота та біохімічні показники ротової рідини у пацієнтів із хелікобактер-асоційованою патологією шлунково-кишкового тракту (хронічний гастрит та гастродуоденіт).

2. Оцінити можливість застосування діагностичних методів визначення *Helicobacter pylori* в шлунку для його ідентифікації в порожнині рота.

3. Вивчити зміни стану ротової порожнини у пацієнтів із хелікобактер-асоційованою патологією шлунково-кишкового тракту (хронічний гастрит та гастродуоденіт) після проведеної антихелікобактерної терапії за допомогою клінічних, біохімічних та молекулярно-генетичного методів та обґрунтувати

необхідність комплексного патогенетичного лікування хронічного катарального гінгівіту у даної групи пацієнтів.

4. Запропонувати схему лікування хронічного катарального гінгівіту у пацієнтів із хелікобактер-асоційованою патологією шлунково-кишкового тракту (хронічний гастрит та гастродуоденіт), що проходять курс антихелікобактерної терапії, із застосуванням мукозoadгезивних поліфункціональних фітогелів «Квертулін» та «Леквін» та оцінити її лікувально-профілактичну ефективність.

Об'єкт досліджень – хронічний катаральний гінгівіт у пацієнтів із хронічним гастритом та хронічним гастродуоденітом, асоційованими із *Helicobacter pylori*.

Предмет дослідження: обґрунтування та оцінка ефективності застосування поліфункціональних мукозoadгезивних фітогелів для лікування хронічного катарального гінгівіту у пацієнтів із хелікобактер-асоційованою патологією шлунково-кишкового тракту (хронічний гастрит та гастродуоденіт), що проходили курс антихелікобактерної терапії.

Методи дослідження: клінічні, клініко-лабораторні (біохімічні, морфологічні, молекулярно-генетичні), статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше клінічними дослідженнями встановлено, що у 60% пацієнтів з запальними захворюваннями пародонту на тлі ХАП ГДЗ відбувається рецидив захворювання після курсу АХБТ.

Вперше біохімічними дослідженнями ротової рідини у пацієнтів із хелікобактер-асоційованими хронічним гастритом та гастродуоденітом встановлено пригнічення місцевого неспецифічного імунітету (зниження активності лізоциму в 1,95-2,9 разів), посилення запальних змін у тканинах пародонту (активність еластази підвищена на 56,7%-83,3%, вміст МДА збільшений у 1,05-1,3 рази), зниження активності антиоксидантного захисту (активність каталази знижена на 10%-57%, індекс АПІ знижений на 29,2%-38,5%), посилення мікробного обсіменіння порожнини рота (активність уреазі збільшується в 1,6-5,14 разів) та як наслідок розвиток орального дисбіозу (СД збільшений у 6,8-19 разів).

Вперше показано, що у пацієнтів із хронічним катаральним гінгівітом (ХКГ), що перебігає на тлі ХАП ШКТ, відбувається розвиток орального дисбіозу, що посилюється після проведення АХБТ.

Вперше показано, що швидкий уреазний тест, який є непрямим методом діагностики інфекції НР, у порожнині рота може слугувати маркером змін загальної уреазної активності, що свідчить про зсув оральної мікробіоти у бік патогенної та умовно-патогенної.

Вперше запропоновано використання поліфункціональних мукозoadгезивних фітогелів «Квертулін» та «Леквін», до складу яких входить пребіотик інулін, біофлавоноїд кверцетин, цитрат кальцію, а також додатково лецитин у фітогелі «Леквін», в базовій терапії лікування та профілактики рецидивів ХКГ, що виникають у пацієнтів із хелікобактер-асоційованим хронічним гастритом та гастродуоденітом під час проведення АХБТ. Це дозволило знизити активність запального процесу («Квертулін» знижує

активність еластази на 36%-44,4%, «Леквін» – на 60,7%-63,5%), підвищити антиоксидантний («Квертулін» сприяє нормалізації активності каталази та індексу АПІ, «Леквін» збільшує активність каталази та індекс АПІ в 1,8 та 2,4 рази) та неспецифічний антимикробний («Квертулін» підвищує активність лізоциму у 1,6 рази, «Леквін» – в 1,9-2,32 рази) захист та як наслідок нормалізувати мікробіоценоз порожнини рота («Квертулін» сприяє зниженню СД у 1,97-1,98 рази, «Леквін» – у 3,6-4,3), а також сповільнюють ріст НР в порожнині рота (за даними ПЛР «Квертулін» знижує обсіменіння порожнини рота НР у 3,5 рази, «Леквін» – у 4,4 рази). Мукозoadгезивний фітогель «Леквін» є більш ефективним та має більш довготривалу лікувальну дію. Це покращує переносимість терапії основного захворювання та підвищує прихильність пацієнтів до лікування.

Практичне значення отриманих результатів. На підставі вивчення особливостей клінічного перебігу та спільних ланок патогенезу ХКГ та ХАП ГДЗ, а також наслідків впливу АХБТ у порожнині рота, а саме: пригнічення місцевого неспецифічного імунітету, зсуву мікробного пейзажу у бік патогенної та умовно-патогенної мікрофлори, посилення запальних змін у тканинах пародонту, зниження активності антиоксидантного захисту та значному дисбіотичному зсуві в порожнині рота, що нівелюється за рахунок створення схем лікування із використанням поліфункціональних мукозoadгезивних фітогелів «Квертулін» та «Леквін», диспансерного моніторингу хворих, визначені терміни спостереження та обсяг лікувально-профілактичних заходів.

Автором розроблено та впроваджено в практику охорони здоров'я патогенетично обґрунтований метод комплексного лікування хворих на ХКГ на тлі АХБТ патології ГДЗ. Доведено, що максимальний ефект комплексного лікування, а також профілактики прогресування захворювання досягається шляхом застосування даного курсу терапії у відповідності до клініко-біохімічних характеристик хворих.

Показано, що використання запропонованого мукозoadгезивного фітогелю «Леквін» у пацієнтів із ХКГ на тлі ХАП ШКТ (ХГ та ХГД), що проходять курс АХБТ, чинить пролонговану протизапальну (зниження активності еластази на 60,7% та 63,5%), антиоксидантну (підвищення активності каталази та індексу АПІ в 1,8 та 2,4 рази), пародонтопротекторну (зниження РМА% в 2,5 рази), мукозопротекторну, ангіопротекторну дію (індекс кровоточивості за Мюлеманном знижується в 2,2 рази), підвищує активність антимикробного захисту порожнини рота (активність лізоциму підвищується в 2,32 та 1,9 рази), зменшує прояви орального дисбіозу (СД знижується у 4,3 та 3,6 рази) як у найближчі, так і у віддалені терміни спостереження, що дозволяє досягти стабілізації процесу в тканинах пародонта, подовжити період ремісії та зменшити рецидивування, а також сприяє покращенню переносимості терапії основного захворювання та підвищенню прихильності пацієнтів до лікування.

Результати дисертаційної роботи впроваджені у практичну діяльність ДУ «ІСЦЛХ НАМН», КУ «Міська стоматологічна поліклініка №1, № 3» м. Одеси, ПП «Стоматологічна клініка «PhilDent» (Одеса), «Центр стоматології «МК» (Одеса). Матеріали дисертаційного дослідження використовуються у

навчальному і лікувальному процесі кафедри загальної стоматології ОНМедУ.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є особистою науковою роботою автора, який сумісно з науковим керівником опрацював ідею, визначив мету та завдання дослідження, здійснив розробку основних теоретичних та практичних положень. Дисертантом проведено інформаційно-патентний пошук, аналіз даних наукової літератури з проблеми, обґрунтовано напрями дослідження, виконано набір та обробку фактичного матеріалу. Особисто розроблено лікувально-профілактичні схеми. Статистична обробка результатів, їх інтерпретація, узагальнення та висновки здійснено самостійно. Власноручно написані всі розділи дисертації та основна частина в опублікованих працях. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, участь дисертанта є визначальною, матеріали та висновки належать здобувачу.

Клінічні дослідження здійснені на базі гастроентерологічного відділення КУ «Міська клінічна лікарня №10» м. Одеса та кафедри загальної стоматології ОНМедУ. Лабораторні дослідження виконано на базі віварію та лабораторії біохімії ДУ «ІСЦЛХ НАМН», морфологічні – на базі патоморфологічної лабораторії Одеського обласного онкологічного диспансеру, молекулярно-генетичні – на базі ПП «Медична лабораторія Сіместа» (Одеса).

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи були оприлюднені і обговорені на Міжвузівській конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 2016); IXth International Interdisciplinary Scientific Conference of Young Scientists and medical students «Actual problems of clinical and theoretical medicine» (Kharkiv, 2016); Міжвузівській конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 2017); Міжвузівській конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 2018); Науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 100-річчю з дня народження С.І.Корхова «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених)» (Одеса, 2018); Міжвузівській конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 2019).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових праць, із них 7 статей у наукових фахових виданнях України (в тому числі 1 огляд літератури), 1 стаття – у науковому виданні Польщі, 6 тез доповідей в матеріалах наукових конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 261 сторінці комп'ютерного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 2 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаної літератури (273 джерела, з яких 62 – англomовні) та додатку. Робота містить 38 таблиць, ілюстрована 31 рисунком.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У дисертації обґрунтовано комплекс заходів для лікування та профілактики ХКГ у пацієнтів із ХАП ШКТ (ХГ та ХГД) на тлі АХБТ, який включає в себе, крім стандартних рекомендацій, призначення додатково мукозoadгезивних

поліфункціональних фітогелів з пребіотиком та антиоксидантом «Квертулін» та з пребіотиком, антиоксидантом, мембранопротектором «Леквін».

Матеріал і методи дослідження. Проведення всіх досліджень було проведено згідно з біоетичними вимогами, збереження конфіденційності щодо особистої інформації про пацієнтів та передбачало забезпечення стандартизації й орієнтацію отриманих результатів на потреби клінічної практики.

Клінічні дослідження. Для виконання задач дисертаційної роботи дослідження проводилось у два етапи. На *першому етапі* роботи нашою метою було визначити вплив ХАП ШКТ на стан тканин пародонта, а також провести клінічний аналіз впливу АХБТ на стан тканин пародонтального комплексу у різні періоди спостереження, та обґрунтувати необхідність проведення додаткової підтримуючої терапії в порожнині рота для досягнення тривалої ремісії та попередження рецидивів захворювання. На *другому етапі* нашої роботи проводили оцінку ефективності запропонованих мукозoadгезивних поліфункціональних фітогелів з пребіотиком та антиоксидантом «Квертулін» та з пребіотиком, антиоксидантом, мембранопротектором «Леквін» клініко-лабораторними методами.

На *першому етапі* роботи брали участь 43 пацієнти віком 18-35 років (15 чоловіків та 28 жінок) із захворюваннями пародонта на тлі ХАП ШКТ (група порівняння). На *другому етапі* у нашому дослідженні брало участь 45 пацієнтів віком 18-35 років (10 чоловіків та 35 жінок) із встановленим діагнозом ХКГ та супутньою ХАП ШКТ (ХГ та ХГД), які для оцінки ефективності лікувально-профілактичної дії запропонованих мукозoadгезивних поліфункціональних фітогелів були розділені на дві групи. Пацієнти всіх трьох груп отримували АХБТ (потрійна терапія за схемою, яка включала в себе два антибактеріальних препарати та інгібітори протонної помпи, а також пре- та пробіотики для загального застосування), призначену лікарем-гастроентерологом. На *першому етапі* дослідження пацієнтам групи порівняння в порожнині рота проводили базову терапію захворювань пародонта згідно із Протоколом. На *другому етапі* дослідження пацієнти 1-ї групи отримували базове стоматологічне лікування ХКГ та додатково їм проводилася місцева терапія у порожнині рота із застосуванням мукозoadгезивного фітогелю «Квертулін» (до складу якого входить пребіотик інουλін, біофлавоноїд кверцетин та цитрат кальцію); тоді як пацієнтам другої групи проводилось базове стоматологічне лікування захворювань пародонта та додатково місцева терапія у порожнині рота із застосуванням мукозального фітогелю «Леквін» (основний компонент – гепатопротектор лецитин, також до складу входять пребіотик інουλін, біофлавоноїд кверцетин та цитрат кальцію). Фітогелі застосовували у вигляді аплікацій на слизову оболонку порожнини рота щоденно двічі на день протягом двох тижнів. Після проведення професійної гігієни порожнини рота пацієнтів навчали як застосовувати мукозoadгезивний фітогель в домашніх умовах. Фітогель наносили тонким шаром (в об'ємі 0,5 мл) на ясна та слизову оболонку порожнини рота за допомогою гігієнічної палички та залишали в такому вигляді на 15-20 хв, після чого пацієнтам не можна було їсти і пити впродовж 20-30 хв. Отже, одну аплікацію фітогелю проводили в стоматологічному кріслі, другу –

пацієнти проводили самостійно в домашніх умовах ввечері, після прийому їжі та гігієнічної чистки зубів.

Для порівняння було також сформовано контрольну групу із 42 пацієнтів того ж віку без соматичної патології, в тому числі ШКТ та гепатобіліарної системи.

Клінічне обстеження проводилось в стандартних умовах стоматологічного кабінету та включало в себе зовнішній огляд пацієнта та огляд ротової порожнини (визначення стану твердих тканин зубів, тканин пародонта та слизової оболонки порожнини рота), результати якого фіксувались в картах стоматологічного обстеження порожнини рота.

Рівень гігієни порожнини рота визначали за індексами Silness-Loe (Silness J., Loe H., 1964) та Stallard (Stallard R., 1969) та зубного каменю.

Для оцінки стану тканин пародонту використовували індекси РМА в модифікації Parma (Parma C., 1960), кровоточивості (Mühlemann H.R., Son S., 1971), пробу Шиллера-Писарева (Свраков Д., Писарев Ю., 1963), визначали глибину пародонтального карману та втрату епітеліального прикріплення.

Для визначення стану кісткової тканини проводили рентгенологічне дослідження (ортопантограму) (ORTHOPHOS SL 3D).

Далі проводили збір ротової рідини для визначення функціонального стану слинних залоз за швидкістю салівації (Леонт'єв В.К., Петрович Ю.А., 1976) та подальших біохімічних досліджень. Ротову рідину пацієнтів збирали натщесерце в градуйовані пробірки без стимуляції. Швидкість салівації виражали обсягом виділеної слини за одиницю часу.

Біохімічні дослідження ротової рідини пацієнтів із ХГ та ХГД, асоційованими із НР, передбачали визначення вмісту малонового діальдегіду (МДА) (Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г., 1977), активності еластази (Visser L., Blout E.R., 1972; Левицкий А.П., Стефанов А.В., 2002), каталази (Гирич С.В., 1999), білка (Lowry O. N., 1951), уреазы (Левицкий А.П. с соавт., 2010), лізоциму (Левицкий А.П., 2005). Розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс АПІ (Левицкий А.П. з співавт., 2006) та ступінь дисбіозу (СД) (Левицкий А.П. с соавт., 2007).

Біохімічні дослідження (непрямий метод діагностики) для діагностики інфекції НР. За допомогою швидкого уреазного тесту (ШУТ) в ротовій порожнині проводили визначення інфекції НР, який проводили за допомогою тест-систем промислового виробництва «Хеппіл-тест» (ТОВ «Асоціація Медицини и Аналитики», С.-Петербург, РФ). В якості біоматеріалу використовували зубний наліт, який отримували методом зіскоба з вестибулярної поверхні молярів верхньої та нижньої щелеп за допомогою стерильної гладилки.

Морфологічні дослідження для підтвердження діагнозу хронічного гастриту та гастродуоденіту проводили із біоптатами слизової оболонки шлунку (взятих з антрального відділу та тіла шлунку) та ДПК, отриманих при прицільній біопсії під час проведення езофагофіброгастродуоденоскопії. Для проведення дослідження тканини шлунку та ДПК фіксували в 10% нейтральному забуференому за Ліллі розчині формаліну протягом 19-20 годин (Аруин Л.И. и соавт., 1993). Після цього біопсійний матеріал зневоднювали в спиртах зростаючої

концентрації, заливали у парафін та проводили виготовлення парафінових блоків. З кожного парафінового блоку на «санному» мікротомі виготовляли гістологічні зрізи товщиною 5–8 мкм, які фарбували гематоксиліном і еозином (Пальцев М.А. и соавт., 2011). Дослідження гістологічних препаратів здійснювали за допомогою мікроскопа Leica DMLS при різних збільшеннях.

Молекулярно-генетичні дослідження. Проводили полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) для виявлення бактерії НР у ротовій порожнині. Біоматеріалом для цього дослідження слугували ротова рідина та зубний наліт. ПЛР діагностика була виконана за стандартною методикою (Хомерики С.Г., Касьяненко В.И., 2011).

Статистичну обробку отриманих результатів клініко-лабораторних досліджень проводили біостатистичними методами математичної статистики з використанням t-критерію Стьюдента на персональному комп'ютері в пакетах Microsoft Excel 2010 і Statistica 6.1 (StatSoftInc.).

Результати дослідження та їх обговорення. Результати клінічного обстеження пацієнтів із ХАП ШКТ (хронічний хелікобактерний гастрит та гастродуоденіт) виявили у всіх пацієнтів зміни у тканинах пародонта запально-деструктивного характеру – у 81,4% обстежених ХКГ, в той час як у 18,6% – ХГП початкового та першого ступеню. Отже, в структурі захворювань пародонта найпоширенішим є ХКГ з наявністю симптомів кровоточивості ясен, набряку ясеневих сосочків та маргінального краю ясен, порушенням рельєфу ясен. Особливу увагу привертає переважання запального компонента над деструктивним та дистрофічним у структурі патології пародонта.

Після проведеної базової терапії ХКГ, що тривала протягом курсу АХБТ, пацієнти спочатку відзначали покращення стану тканин порожнини рота, проте вже через 1 місяць при об'єктивному обстеженні з'являлись перші ознаки захворювань пародонта, через 3 місяці пацієнти вже відзначали повернення деяких симптомів захворювань ясен таких як кровоточивість ясен, неприємний запах з рота. При огляді через 6 місяців пацієнти відзначають посилення симптомів захворювань пародонта, що підтверджується при об'єктивному обстеженні та визначенні пародонтальних індексів.

Результати динамічного спостереження за пацієнтами із ХКГ та супутньою хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ наступні. Так, гігієнічні індекси Silness-Loe, Stallard та зубного каменю через 1 місяць були нижчими у 2,87, 2,2 та 9,9 разів відповідно у порівнянні із даними до лікування, що відповідало доброму рівню гігієни порожнини рота, через 6 місяців індекси Silness-Loe, Stallard та зубного каменю збільшуються у 1,2, 1,15 та 1,45 рази у порівнянні із аналогічними даними, отриманими через 3 місяці спостереження, досягають та переважають аналогічні показники до лікування, що відповідає незадовільному рівню гігієни. Стан тканин пародонта за даними пародонтальних індексів змінювався наступним чином. Через 1 місяць індекс РМА знизився на 44,5%, через 3 місяці – збільшився у 1,1 рази у порівнянні із попередніми даними, але не досяг вихідного рівня, через 6 місяців індекс РМА збільшився у 1,5 рази у порівнянні із даними після лікування, та майже досяг вихідного рівня. Аналогічна тенденція спостерігається і з пробою Шиллера-Писарева, і з індексом

кровоточивості. Дані визначення проби Шиллера-Писарева свідчать про зниження у 1,75 рази через 1 місяць, проте вже через 6 місяців значення проби Шиллера-Писарева зростає у 1,6 разів у порівнянні із даними після лікування, досягаючи майже вихідного рівня. Індекс кровоточивості за Мюлеманном при визначенні через 1 місяць знижується майже у 2 рази, дещо зростає через 3 місяці, досягаючи максимуму через 6 місяців спостережень – зростає у 1,74 рази порівнюючи із даними після лікування.

Результати проведеного до лікування біохімічного аналізу ротової рідини у пацієнтів із поєднаною ХАП ШКТ (ХГ та ХГД), виявили наступні зміни у порожнині рота: посилення запальних процесів (у пацієнтів із ХГ та ХГД підвищена активність еластази на 56,7% та 83,3% відповідно), процесів перекисного окиснення ліпідів (вміст МДА збільшений у 1,05 та 1,3 рази відповідно), зниження активності системи антиоксидантного захисту (активність каталази знижена на 10 % та 57 % відповідно, індекс АПІ знижений на 38,5% та 29,2% відповідно), зниження місцевої неспецифічної резистентності (зниження активності лізоциму в 2,9 та 1,95 разів відповідно), та як наслідок розвиток орального дисбіозу (СД збільшений у 6,8 та 19 разів відповідно), який відіграє вирішальну роль у розвитку та погіршенні перебігу запально-дистрофічних процесів ротової порожнини, проте у пацієнтів із супутнім хелікобактер-асоційованим ХГД виявлені порушення перевищують аналогічні показники у пацієнтів із супутнім ХГ.

Після закінчення стоматологічного та гастроентерологічного лікування пацієнтам, що брали участь у дослідженні, з метою динамічного спостереження був проведений повторний біохімічний аналіз ротової рідини через 1 та 6 місяців.

Результати біохімічного аналізу, проведеного через 1 місяць, свідчать, що проведення базового стоматологічного лікування у даної групи пацієнтів сприяє зменшенню запальних процесів в тканинах пародонта. Так, у пацієнтів із хелікобактер-асоційованим ХГ та ХГД відбувається зниження активності еластази у 1,31 та 1,38 рази відповідно, а вмісту МДА – у 1,4 та 1,44 рази відповідно. Через 6 місяців біохімічний аналіз показав достовірне збільшення активності еластази в ротовій рідині у пацієнтів як з ХГ, так і з ХГД, асоційованими із НР, – у 1,64 ($p_2 < 0,01$) та 1,65 ($p_2 < 0,001$) рази відповідно у порівнянні із даними через 1 місяць, та навіть збільшеними у порівнянні із даними до лікування, а також достовірне підвищення вмісту МДА у пацієнтів із ХГ та ХГД у 2,1 рази ($p_2 < 0,001$), що у 1,25 та 1,2 рази переважало вихідні дані. Надалі вивчали стан антиоксидантної системи (АОС) порожнини рота. Проведення базової терапії ХКГ сприяло підвищенню активності каталази на 25,9% у пацієнтів із ХГ та на 84,6% у пацієнтів із ХГД; через 6 місяців відбувається достовірне зниження активності каталази: у пацієнтів із ХГ – на 35,3% ($p_2 < 0,05$), у пацієнтів із ХГД – на 54,2% ($p_2 < 0,001$) у порівнянні із даними, отриманими після лікування. Пропорційно до цього відбувається і зміни індексу АПІ. Так, визначений через 1 місяць індекс АПІ у пацієнтів із супутніми хелікобактер-асоційованими ХГ та ХГД підвищений у 2,84 та 1,45 рази відповідно, що вказує на покращення стану АОС після проведення базової терапії. Проте через 6 місяців спостерігаємо погіршення ситуації – достовірне

зниження індексу АПІ у пацієнтів із ХГ та ХГД – у 3,2 та 4,6 рази відповідно у порівнянні із даними, отриманими через 1 місяць, але нижче за показники, отримані на початку лікування. Стан місцевого неспецифічного імунітету та рівень мікробного обсіменіння вивчали за такими показниками як активність лізоциму та уреазі. Через два тижні після проведеного базового стоматологічного лікування активність уреазі у пацієнтів із супутнім хелікобактерним ХГ та ХГД знижується на 45,5% та 61,1% відповідно. Одночасно з цим відбувається підвищення активності одного з основних показників антимікробного захисту ротової порожнини – лізоциму. Так, через 1 місяць у пацієнтів із супутніми ХГ та ХГД, асоційованими із НР, активність лізоциму збільшується на 29,6% та 22,5% відповідно. Біохімічні дослідження, проведені через 6 місяців, свідчать про збільшення мікробного обсіменіння ротової порожнини, на що вказує зростання активності уреазі – у пацієнтів із ХГ у 2,67 рази, тоді як у пацієнтів із ХГД – у 3,5 рази у порівнянні із даними після закінчення лікування, що свідчить про зміщення рівноваги оральної мікробіоти у бік патогенної та умовно-патогенної. Результати визначення активності уреазі через 6 місяців переважають результати визначення цього показника до лікування. Одночасно відбувається зниження активності лізоциму, що вказує на зниження місцевої неспецифічної реактивності у порожнині рота. У пацієнтів із ХКГ, поєднаним із ХГ та ХГД, асоційованими із НР, через 6 місяців активність лізоциму знижується у 1,67 та 1,75 рази відповідно у порівнянні із даними через 1 місяць, та стає нижче аналогічних показників, визначених на початку лікування. Проведення базової терапії у пацієнтів із ХГ та ХГД, асоційованими із НР, через 1 місяць від початку лікування сприяло зниженню СД у 3,58 та 6 разів відповідно, тоді як при визначенні цього показника через 6 місяців відмічаємо, що у пацієнтів із ХГ СД підвищується у 4,47 рази ($p_2 < 0,001$), а у пацієнтів із ХГД – у 6,1 рази ($p_2 < 0,001$) у порівнянні із даними після закінчення лікування, та не відрізняються від вихідних високих значень ($p_1 > 0,3$).

Базове стоматологічне лікування ХКГ у пацієнтів із ХАП ШКТ, що наразі проходять курс АХБТ, не дає стійкого протизапального, антимікробного та антиоксидантного ефекту, що призводить до рецидивів захворювань пародонта та скорочення періодів ремісії.

Результати ідентифікації бактерії НР в ротовій порожнині у пацієнтів даної групи із ХАП ШКТ наступні: за даними ПЛР у ротовій порожнині бактерія ідентифікується у 45,5% випадків, за результатами ШУТ – у 86%. Після проведеної базової терапії ХКГ та курсу АХБТ через 1 місяць у ротовій порожнині за результатами ПЛР НР був виявлений у 27,3% обстежених, в той же час ШУТ був позитивним у 85,3% пацієнтів даної групи. Через 3 місяці за результатами ПЛР НР був виявлений у 35,0% пацієнтів, за результатами ШУТ позитивний результат був отриманий у 90,3% випадках. Через 6 місяців за результатами ПЦР оральний НР був виявлений у 44,4% обстежених, ШУТ був позитивним майже у 100 % випадків. Отримані результати ШУТ свідчать про те, що порожнина рота є резервуаром бактерії НР, та, незважаючи на проведену АХБТ, досягти повної елімінації бактерії в різних біотопах порожнини рота не вдається, що підтверджується нашими дослідженнями, проведеними в динаміці,

та узгоджується із даними літератури.

Таким чином, для лікування ХКГ у даної групи пацієнтів недостатньо проведення лише базової терапії захворювань пародонта, тому доцільно додатково проводити підтримуючу терапію в порожнині рота для досягнення тривалої ремісії та попередження рецидивів захворювання.

Нами було запропоновано включити додатково в схему лікування антидисбіотичні засоби патогенетичної дії для місцевого застосування у ротовій порожнині, до складу яких входять пребіотики, біофлавоноїди та гепатопротектор, – це мукозoadгезивні поліфункціональні фітогелі: фітогель «Квертулін» (перша група) та фітогель «Леквін» (друга група), клінічну ефективність яких оцінювали на наступному етапі дисертаційної роботи, а також порівнювали ефективність цих гелів між собою. В результаті клінічного спостереження за пацієнтами 1-ї та 2-ї групи отримали наступні результати.

У пацієнтів 1-ї групи, які додатково до базової терапії ХКГ застосовували аплікації фітогелю «Квертулін» протягом курсу АХБТ, показники дентальних індексів достовірно знизились вже після закінчення лікування та зберігались на досягнутому рівні протягом періоду спостереження. Так, через 6 місяців гігієнічні індекси Silness-Loe, Stallard та зубного каменю у порівнянні із даними до лікування були нижчими у 1,15, 1,12 та 2,6 рази відповідно, що підтвердилось клінічно покращенням гігієнічного стану та відповідало задовільному рівню гігієни порожнини рота. Стан тканин пародонта також покращився вже після закінчення лікування, що підтверджувалось суб'єктивно, клінічно та даними визначення пародонтальних індексів, при цьому впродовж періоду спостереження показники пародонтальних індексів поступово знижувались. Так, індекс РМА через два тижні після закінчення лікування достовірно зменшився у 1,77 рази, через 3 місяці – достовірно знизився у 1,83 рази, через 6 місяців індекс РМА виявився майже у 2 рази нижчим у порівнянні із даними до лікування. Аналогічна ситуація спостерігалась і з результатами визначення проби Шиллера-Писарева та індексу кровоточивості. Протягом півроку від початку лікування значення проби Шиллера-Писарева поступово зменшувалось, досягши нормальних показників через 6 місяців – достовірно нижчі у 1,8 разів у порівнянні із вихідними даними. Індекс кровоточивості за Мюлеманном через два тижні після закінчення лікування знизився у 1,6 рази, поступово продовжуючи знижуватися протягом наступних місяців та через 6 місяців був достовірно знижений у 1,84 рази у порівнянні із даними до лікування.

У пацієнтів 2-ї групи із ХКГ та супутньою ХАП ШКТ, які додатково до базової терапії ХКГ застосовували фітогель «Леквін», значення гігієнічних та пародонтальних індексів знизилися одразу після закінчення лікування. Так, індекси Silness-Loe, Stallard та зубного каменю у порівнянні із даними до лікування достовірно знизились у 3,4, 2,3 та 4,3 рази відповідно, що свідчить про хороший рівень гігієни, та знаходились на одному рівні протягом періоду динамічного спостереження. Стан пародонтальних тканин за результатами клінічного обстеження значно покращився, що підтверджується даними визначення пародонтальних індексів у різні періоди спостереження. Так, індекс РМА через 1 місяць достовірно знизився у 1,94 рази, через 6 місяців – у 2,5 рази у

порівнянні із даними до лікування. Аналогічна ситуація спостерігалась і з результатами визначення проби Шиллера-Писарєва та індексу кровоточивості. Показники проби Шиллера-Писарєва через 1 місяць знизились у 1,6 разів, через 3 місяці – у 1,7 разів, через 6 місяців спостережень значення проби Шиллера-Писарєва було у 1,9 рази нижчим за вихідні дані у цій групі пацієнтів. Індекс кровоточивості за Мюлеманном через два тижні після закінчення лікування знизився у 1,63 рази, поступово продовжуючи знижуватися протягом наступних місяців та через 6 місяців був достовірно знижений у 2,2 рази у порівнянні із даними до лікування.

Результати біохімічних досліджень корелюють із даними клінічного обстеження та підтверджують поліфункціональну дію фітогелів. Так, у пацієнтів із супутнім хелікобактерним ХГ застосування «Квертуліну» та «Леквіну» дозволило через 6 місяців знизити активність запального процесу (зниження активності еластази у пацієнтів 1-ї та 2-ї групи на 36% та 60,7% відповідно, у останніх вдалося досягти відповідних показників соматично здорових пацієнтів та одночасно достовірно нижчих, ніж у пацієнтів 1-ї групи), сприяло нормалізації стану АОС порожнини рота (нормалізація активності каталази та індексу АПІ, через 6 місяців достовірних відмінностей між групами немає), дозволило підвищити місцевий антимікробний захист (у пацієнтів 1-ї групи активність лізоциму через 1 місяць збільшується у 1,71 рази у порівнянні із даними до лікування, тоді як через 6 місяців його активність дещо знижується та переважає вихідні дані у 1,6 разів; у пацієнтів 2-ї групи через 1 місяць вдалося досягти збільшення активності лізоциму у 2,2 рази, через 6 місяців – у 2,32 рази, порівнюючи із даними до лікування), знизити ступінь мікробного обсіменіння (застосування «Квертуліну» знижує активність уреазы через 1 та 6 місяців у 1,5 та 1,2 рази відповідно у порівнянні із даними до лікування, тобто активність уреазы дещо збільшується через 6 місяців спостереження, тоді як застосування «Леквіну» сприяє зниженню активності уреазы у 1,64 рази через 1 місяць та у 2 рази через 6 місяців) та як наслідок нормалізувати мікробіоценоз порожнини рота, що наочно відображає СД, розрахований за А.П.Левицьким (у пацієнтів 1-ї групи через 1 місяць СД знижений у 2,69 рази у порівнянні із вихідними даними та у 1,97 разів через 6 місяців, тоді як у пацієнтів 2-ї групи через 1 місяць від початку лікування СД знижений у 3,76 рази, а через 6 місяців – у 4,3 рази у порівнянні із вихідними даними) (табл.1).

За результатами біохімічного аналізу ротової рідини застосування фітогелів «Квертулін» та «Леквін» у пацієнтів із супутнім ХГД, асоційованим із НР, дозволило через 6 місяців знизити активність запального процесу, на що вказує зниження активності еластази (через 1 місяць на 38,1% та 46%, через 6 місяців – на 44,4% та 63,5% відповідно) та вмісту МДА (на 11,3 % та 14,3 % відповідно), покращити стан АОС порожнини рота (у пацієнтів 1-ї групи, які додатково застосовували «Квертулін», через 1 місяць активність каталази та індекс АПІ зростають в 1,8 та 2,0 рази відповідно, та вже через 6 місяців знижуються до вихідного рівня; в 2-й групі, пацієнти якої застосовували «Леквін», через 1 місяць активність каталази та індекс АПІ зростають у 2,0 та 2,4 рази відповідно, та через 6 місяців спостереження залишилися на тому ж рівні).

Динаміка змін біохімічних показників ротової рідини пацієнтів із ХКГ на тлі ХГ після базової терапії та лікування гелями «Квертулін» і «Леквін» у динаміці спостереження

Показник, що вивчається	Група пацієнтів	Терміни спостереження		
		До лікування	Через 1 місяць	Через 6 місяців
1	2	3	4	5
Вміст МДА, ммоль/л	Група порівняння (базова терапія (БТ))	0,21±0,01	0,15±0,02 *#	0,31±0,02 **^
	Перша група (БТ+«Квертулін»)	0,21±0,03	0,27±0,04	0,30±0,04 #
	Друга група (БТ+ «Леквін»)	0,21±0,03	0,28±0,03	0,23±0,05
Активність еластази, мк-кат/л	Група порівняння	0,47±0,03 *	0,36±0,05	0,59±0,04 **^
	Перша група (БТ+ «Квертулін»)	0,61±0,05 *	0,42±0,03*#	0,39±0,05 #
	Друга група (БТ+ «Леквін»)	0,61±0,05 *	0,35±0,04 #	0,24±0,04 #^
Активність каталази, мкат/л	Група порівняння	0,27±0,04	0,34±0,04	0,22±0,03 *
	Перша група (БТ+ «Квертулін»)	0,41±0,04 *	0,44±0,04*	0,41±0,03 *
	Друга група (БТ+ «Леквін»)	0,41±0,04 *	0,45±0,04*	0,32±0,02 *^
Індекс АПІ	Група порівняння	8,0±0,4 *	22,7±1,9 *#	7,1±0,3 **
	Перша група (БТ+ «Квертулін»)	19,6±0,5 *	16,3±0,4*#	13,7±1,2 **
	Друга група (БТ+ «Леквін»)	19,6±0,5 *	16,0±0,2 *#	14,0±1,6 #
Активність уреаз, нкат/л	Група порівняння	11±3	6±1	16±4 *
	Перша група (БТ+ «Квертулін»)	18±2 *	12±3	15±2 *
	Друга група (БТ+ «Леквін»)	18±2 *	11±3 #	9±2 #^
Активність лізоциму, од/л	Група порівняння	27±6 *	35±4 *	21±5 **
	Перша група (БТ+ «Квертулін»)	31±5 *	53±5 *#	49±3 *#
	Друга група (БТ+ «Леквін»)	31±5 *	67±6 #^	72±8 #^
Ступінь дисбіозу	Група порівняння	6,8±2,3 *	1,9±0,4 *#	8,5±1,7 **
	Перша група (БТ+ «Квертулін»)	4,7±0,4 *	1,75±0,2 *#	2,39±0,31 *#
	Друга група (БТ+ «Леквін»)	4,7±0,4 *	1,25±0,1 #^	1,09±0,01 #^

Примітка: показник достовірності * - $p < 0,05$ в порівнянні із контролем; # – $p_1 < 0,05$ в порівнянні з показником до лікування; * - $p_2 < 0,05$ в порівнянні із показником, отриманим через 1 місяць; ^ – $p_3 < 0,05$ достовірність відмінностей між показниками в першій та другій групі

Також вдалося підвищити активність місцевого неспецифічного імунітету (у пацієнтів 1-ї групи активність лізоциму через 1 місяць збільшується у 1,7 разів, тоді як через 6 місяців його активність дещо знижується, але переважає вихідні дані у 1,6 разів; у пацієнтів 2-ї групи через 1 місяць вдалося досягти збільшення активності лізоциму у 1,8 разів, через 6 місяців – 1,9 разів, порівнюючи із даними до лікування), знизити ступінь мікробного обсіменіння (застосування «Квертуліну» знижує активність уреаз через 1 та 6 місяців у 1,31 та 1,23 рази відповідно у порівнянні із даними до лікування, тобто через 6 місяців відбувається дещо збільшення активності уреаз, тоді як застосування «Леквіну» дозволяє досягти зниження активності уреаз у 1,9 рази через 1 місяць, підтримувати на такому рівні та сприяє подальшому зниженню у 2,7 рази через 6 місяців спостереження) та як наслідок нормалізувати мікробіоценоз порожнини рота, що наочно відображає СД (у пацієнтів 1-ї групи через 1 місяць СД знижений у 2,3 рази у порівнянні із вихідними даними та у 1,98 разів через 6 місяців, тоді як у пацієнтів 2-ї групи через 1 місяць СД знижений у 3,4 рази, а через 6 місяців – у 3,6 рази у порівнянні із даними до лікування) (табл.2).

Динаміка змін біохімічних показників ротової рідини пацієнтів із ХКГ на тлі ХГД після базової терапії та лікування гелями «Квертулін» і «Леквін» у динаміці спостереження

Показник, що вивчається	Група пацієнтів	Терміни спостереження		
		До лікування	Через 1 місяць	Через 6 місяців
Вміст МДА, ммоль/л	Група порівняння (базова терапія (БТ))	0,26±0,02	0,18±0,02 #	0,38±0,02 *#*
	Перша група (БТ+ «Квертулін»)	0,28±0,03	0,25±0,03	0,28±0,03
	Друга група (БТ+ «Леквін»)	0,28±0,03	0,24±0,04	0,21±0,02 *#^
Активність еластази, мк-кат/л	Група порівняння	0,55±0,07 *	0,40±0,03 *#	0,66±0,05 **
	Перша група (БТ+ «Квертулін»)	0,63±0,04 *	0,39±0,04 *#	0,35±0,03 *#
	Друга група (БТ+ «Леквін»)	0,63±0,04 *	0,34±0,05#	0,23±0,02 *#^
Активність каталази, мкат/л	Група порівняння	0,13±0,02 *	0,24±0,03#	0,11±0,02 **
	Перша група (БТ+ «Квертулін»)	0,15±0,03 *	0,27±0,03#	0,19±0,02 **
	Друга група (БТ+ «Леквін»)	0,15±0,03 *	0,30±0,04#	0,27±0,03 #^
Індекс АПІ	Група порівняння	9,2±0,2 *	13,3±1,6#	2,9±0,5 *#*
	Перша група (БТ+ «Квертулін»)	5,31±0,2 *	10,63±0,4*#	6,55±0,81 *#*
	Друга група (БТ+ «Леквін»)	5,31±0,2 *	12,5±0,5*#* x	12,85±1,47 #^
Активність уреаз, нкат/л	Група порівняння	36±8 *	14±2 *#	49±7 **
	Перша група (БТ+ «Квертулін»)	38±4 *	29±4*	31±5 *
	Друга група (БТ+ «Леквін»)	38±4 *	20±4#	14±2 #^
Активність лізоциму, од/л	Група порівняння	40±4 *	49±6 *	28±4 **
	Перша група (БТ+ «Квертулін»)	42±3 *	72±6 #	67±5 *#
	Друга група (БТ+ «Леквін»)	42±3 *	75±7 #	80±7 #
Ступінь дисбіозу	Група порівняння	19,2±3,5 *	3,2±0,9 *#	19,4±1,8 **
	Перша група (БТ+ «Квертулін»)	6,15±0,5 *	2,7±0,30 *#	3,10±0,40 *#
	Друга група (БТ+ «Леквін»)	6,15±0,5 *	1,80±0,20 *#* x	1,70±0,30 *#^

Примітка: показник достовірності * - $p < 0,05$ в порівнянні із контролем; # – $p_1 < 0,05$ в порівнянні з показником до лікування; * - $p_2 < 0,05$ в порівнянні із показником, отриманим через 1 міс; ^ – $p_3 < 0,05$ достовірність відмінностей між показниками в першій та другій групі.

Підсумовуючи отримані результати біохімічних досліджень ротової рідини пацієнтів із ХКГ та із різною ХАП ШКТ – ХГ та ХГД, можна сказати наступне. Біохімічні показники ротової рідини такі як вміст білка, вміст маркерів запалення, показники АОС, фактори неспецифічного місцевого імунітету та мікробного обсіменіння ротової порожнини, а також показник орального дисбіозу у пацієнтів із ХГД, асоційованим із НР, збільшені у порівнянні із пацієнтами із ХГ типу В та із соматично здоровими пацієнтами, що можна пояснити більшою поширеністю запального процесу в межах ШКТ – уражується слизова оболонка не лише шлунку, а і ДПК.

На даному етапі нашої роботи у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп із верифікованим діагнозом ХГ та ХГД, асоційованих із НР, була проведена діагностика інфекції НР у ротовій порожнині методом ПЛР та ШУТ.

У пацієнтів 1-ї групи із ХАП ШКТ на початку лікування в ротовій порожнині за даними ПЛР НР виявлявся у 52,4% випадків, за даними ШУТ – у 85,7% випадків. Через 1 місяць за даними ПЛР НР виявлявся у 38,1%, за результатами ШУТ – у 61,9% обстежених. Через 3 місяці спостережень за результатами ПЛР оральний НР був виявлений у 30% пацієнтів, а через 6 місяців – лише у 15% пацієнтів. Результати, отримані при проведенні ШУТ, також свідчать про зниження кількості НР-позитивних випадків: через 3 місяці НР був виявлений у 45%, через 6 місяців - у 35% пацієнтів. У пацієнтів 2-ї групи до

лікування за даними ПЛР НР виявлявся у 41,7% обстежених, ШУТ був позитивним у 83,3% випадків. Через 1 місяць від початку лікування результати ПЛР свідчили про виявлення бактерії НР у порожнині рота у 25% пацієнтів, а за результатами ШУТ – у 58,3%. Через 3 місяці спостережень за результатами ПЛР оральний НР був виявлений у 16,7%, а через 6 місяців – лише у 9,5% пацієнтів. В свою чергу, за результатами ШУТ через 3 місяці НР виявлявся у 45,8%, а через 6 місяців – лише у 28,6% пацієнтів.

Отже, у пацієнтів цих груп внаслідок застосування мукозoadгезивних поліфункціональних фітогелів відбувається поступове зменшення кількості як орального НР, так і загальної уреазної активності. Це можна пояснити, по-перше, антидисбіотичною дією поліфункціональних фітогелів «Квертулін» та «Леквін» (завдяки пребіотику інуліну, який входить до їх складу) за рахунок стимуляції росту та розмноження пробіотичної мікрофлори порожнини рота та підвищенню активності неспецифічного місцевого імунітету, а, по-друге, антихелікобактерною активністю кверцетину, який входить до складу обох гелів. Обидва гелі є ефективними, проте застосування фітогелю «Леквін» дозволяє досягти позитивних змін у віддалені терміни спостереження.

Таким чином запропоновані мукозoadгезивні фітогелі «Квертулін» та «Леквін» показали свою клінічну ефективність у пацієнтів із ХКГ на тлі ХАП ШКТ, які наразі проходять курс ерадикаційної терапії. Застосування фітогелів чинить позитивний багатосторонній ефект на тканини порожнини рота в цілому та тканини пародонта зокрема, сприяє ліквідації запального процесу в тканинах пародонта, знижує рівень перекисного окиснення ліпідів і підвищує активність антиоксидантних ферментів, підвищує активність місцевого неспецифічного імунітету ротової порожнини, знижують мікробне обсіменіння ротової порожнини, і як наслідок знижуючи ступінь орального дисбіозу.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування та науково-практичне рішення актуального завдання сучасної стоматології, пов'язаного з підвищенням ефективності лікування ХКГ у пацієнтів із ХАП ШКТ, що проходять курс АХБТ.

1. В результаті клінічного обстеження у всіх пацієнтів молодого віку із ХАП ШКТ (хронічний хелікобактерний гастрит та гастродуоденіт) достовірно були виявлені патологічні зміни у тканинах пародонта. Переважаючим діагнозом в 81,4% випадках був ХКГ.

2. За результатами біохімічного аналізу ротової рідини у пацієнтів із поєднаною ХАП ШКТ (ХГ та ХГД), у порожнині рота виявлено посилення запальних процесів (активність еластази підвищена на 56,7% та 83,3%), процесів перекисного окиснення ліпідів (вміст МДА збільшений у 1,05 та 1,3 рази), зниження активності системи антиоксидантного захисту (активність каталази знижена на 10% та 57%, індекс АПІ знижений на 38,5% та 29,2%), зниження місцевої неспецифічної резистентності (зниження активності лізоциму в 2,9 та 1,95 разів), та як наслідок розвиток орального дисбіозу (СД у пацієнтів із ХГ та ХГД збільшений у 6,8 та 19 разів відповідно).

3. У пацієнтів із підтвердженим гастроентерологічним діагнозом ХАП ШКТ за результатами ПЛР у ротовій порожнині бактерія *Helicobacter pylori* ідентифікується у 45,5% випадків, та у 86% за даними ШУТ. Після проведеного курсу базової терапії ХКГ НР у порожнині рота через 1 місяць за даними ПЛР був виявлений у 27,3% випадків, через 3 місяці – у 35%, через 6 місяців – у 44,4% випадків; за результатами ШУТ через 1 місяць – у 85,3%, через 3 місяці – у 90,3%, через 6 місяців – майже у 100% випадків.

Це свідчить про те, що ШУТ є менш достовірним методом діагностики орального НР, показує загальну уреазну активність та може слугувати непрямим методом діагностики змін у складі оральної мікробіоти, що вказують на зміщення рівноваги у бік патогенної та умовно-патогенної мікрофлори.

4. Результати клініко-лабораторних досліджень дозволяють довести швидке рецидивування ХКГ після курсу АХБТ і свідчать про недостатність базової терапії для лікування ХКГ у даного контингенту пацієнтів. Через 3 місяці у більшості пацієнтів за даними гігієнічних та пародонтальних індексів відбувається достовірне погіршення клінічної ситуації (РМА % збільшується у 1,1 рази через 3 місяці та у 1,5 рази через 6 місяців у порівнянні із даними після лікування та майже досягає вихідного рівня), а біохімічні показники ротової рідини вказують на відсутність стійкого протизапального (у пацієнтів із ХГ та ХГД достовірне підвищення активності еластази у 1,64 та 1,65 разів відповідно, вміст МДА достовірно збільшується у 2,1 рази у порівнянні із даними через 1 місяць, переважаючи аналогічні показники до лікування), антиоксидантного (у пацієнтів із ХГ та ХГД достовірне зниження активності каталази (на 35,3% та 54,2% відповідно) та індексу АПІ (у 3,2 та 4,6 рази відповідно) у порівнянні із даними через 1 місяць) та антимікробного (зниження активності лізоциму у пацієнтів із ХГ та ХГД у 1,67 та 1,75 рази відповідно у порівнянні із даними через 1 місяць) ефекту.

5. Для лікування ХКГ у пацієнтів на тлі ХАП ШКТ запропоновано схему місцевого лікування із застосуванням мукозoadгезивних поліфункціональних фітогелів «Квертулін» та «Леквін». Аплікації фітогелю «Квертулін» дозволяють знизити активність запального процесу (активність еластази у пацієнтів із ХГ та ХГД знижується на 36% та 44,4% відповідно), підвищити антиоксидантний (відбувається нормалізація активності каталази та індексу АПІ у пацієнтів із ХГ та ХГД) та неспецифічний антимікробний (активність лізоциму у пацієнтів із ХГ та ХГД підвищується у 1,6 разів) захист та як наслідок нормалізувати мікробіоценоз порожнини рота (СД у пацієнтів із ХГ та ХГД знижується у 1,97 та 1,98 разів відповідно), а також сповільнюють ріст НР в порожнині рота (за даними ПЛР обсіменіння порожнини рота НР зменшується у 3,5 рази).

6. Застосування фітогелю «Леквін» сприяє зниженню активності запального процесу, на що вказує зниження активності еластази у хворих на ХГ та ХГД на 60,7% та 63,5% відповідно, підвищенню антиоксидантного (активність каталази та індекс АПІ збільшуються в 1,8 та 2,4 рази відповідно у пацієнтів із ХГД та нормалізуються відповідні показники у пацієнтів із ХГ) та неспецифічного антимікробного (у пацієнтів із ХГ та ХГД активність лізоциму збільшується в 2,32 та 1,9 рази відповідно) захисту та як наслідок нормалізується мікробіоценоз

порожнини рота (СД знижується у пацієнтів із ХГ та ХГД у 4,3 та 3,6 рази відповідно), відбувається зменшення хелікобактерної експансії порожнини рота (за даними ПЛР – у 4,4 рази). Застосування «Леквіну» є більш ефективним та має більш довготривалу лікувальну дію.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Пацієнтам із ХАП ШКТ після консультації гастроентеролога та встановлення діагнозу рекомендована консультація лікаря-стоматолога.

2. Рекомендувати пацієнтам із верифікованим діагнозом хелікобактерного гастриту та гастродуоденіту проводити діагностику інфекції *Helicobacter pylori* також і в порожнині рота з метою оптимізації схем лікування.

3. Для профілактики та лікування ХКГ у пацієнтів із ХАП ШКТ на тлі АХБТ рекомендовано додатково до базової терапії захворювань пародонта застосування кверцетин- та лецитинвмісного мукозoadгезивних поліфункціональних фітогелів «Квертулін» та «Леквін», які застосовуються у вигляді аплікацій на слизову оболонку порожнини рота об'ємом 0,5мл щоденно двічі на день (вранці та ввечері), після прийому їжі (після нанесення гелю не пити, не їсти протягом 20-30 хв), впродовж двох тижнів.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

1. Богату С.І. Стан тканин ротової порожнини у хворих на гастрит / С.І. Богату, І.І. Яременко, О.А. Любченко, С.А. Шнайдер, А.П. Левицький // Вісник стоматології. – 2017. – №4. – С. 23-26. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

2. Богату С.І. Поєднана патологія: захворювання пародонта та гастродуоденальної зони (огляд літератури) / С.І. Богату // Інновації в стоматології. – 2017. – №3-4. – С.40-46.

3. Богату С.І. Стан тканин ротової порожнини у хворих на гастродуоденіт / С.І. Богату, І.І. Яременко, О.А. Любченко, А.П. Левицький // Вісник стоматології. – 2018. – №1. – С. 28-31. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

4. Богату С.І. Сучасні методи діагностики інфекції *Helicobacter pylori* у шлунку та порожнині рота / С.І. Богату, О.А. Любченко, Т.В. Кравець, С.А. Шнайдер // Вісник стоматології. – 2018. – №3. – С.6-14. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, заборі матеріалу для лабораторних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

5. Шнайдер С.А. Лікувально-профілактична дія на стан ротової порожнини хворих на гастрит мукозо-адгезивних фітогелів «Квертулін» і «Леквін» / С.А. Шнайдер, С.І. Богату, І.І. Яременко, О.А. Любченко, І.О. Селіванська // Вісник стоматології. – 2018. – №4. – С.24-28. *Участь здобувача полягає у розробці лікувальних заходів, проведенні клінічних досліджень, заборі матеріалу для лабораторних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

6. Bogatu S.I. The effect of mucosal-adhesive phytogels “Kvertulin” and “Lekvin” on the state of the oral cavity in patients with *Helicobacter pylori*-associated pathology of gastroduodenal area by the data of dental indices / S.I. Bogatu // Journal

of Education, Health and Sport. – 2019. – №9(1). – P.165-184.

7. Богату С.І. Стоматопротекторна дія антидисбіотичних засобів у хворих на гастродуоденіт / С.І. Богату, І.І. Яременко, О.А. Любченко, І.О. Селіванська // Одеський медичний журнал. – 2019. – №1. – С.34-38. *Участь здобувача полягає у розробці лікувальних заходів, проведенні клінічних досліджень, заборі матеріалу для лабораторних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

8. Богату С.І. Санація порожнини рота як необхідна умова вторинної профілактики захворювань шлунку та дванадцятипалої кишки (ДПК), асоційованих із *Helicobacter pylori* (HP) / С.І. Богату // Медицина третього тисячоліття: міжвузівська конференція молодих вчених та студентів, м. Харків, 19 січня 2016 р.: тези допов. – Харків, 2016. – С.408-409.

9. Bogatu S. Is the association between gastric *Helicobacter pylori* infection and oral pathology? / S.Bogatu // IX International Interdisciplinary Scientific Conference Of Young Scientists And Medical Students “Actual Problems of Clinical And Theoretical Medicine”, Kharkiv, 2016: Abstract book. – Kharkiv, 2016. – P.81-82.

10. Богату С.І. Діагностика інфекції *Helicobacter pylori* у шлунку та в порожнині рота / С.І. Богату // Медицина третього тисячоліття: міжвузівська конференція молодих вчених та студентів, м. Харків, 16-17 січня 2017 р.: тези допов. – Харків, 2017. – С. 432-434.

11. Богату С.І. Стан тканин ротової порожнини у пацієнтів із хронічним гастритом типу В / С.І. Богату // Медицина третього тисячоліття: міжвузівська конференція молодих вчених та студентів, м. Харків, 22-24 січня 2018 р.: тези допов. – Харків, 2018. – С. 296-297.

12. Богату С.І. Гомеостаз ротової порожнини у хворих із хелікобактер-асоційованою патологією гастродуоденальної зони / С.І. Богату // Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених): науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 100-річчю з дня народження С.І.Корхова, м. Одеса, 19-20 квітня 2018 р.: тези допов. – Одеса, 2018. – С.146.

13. Богату С.І. Вплив лецитинвмісного мукозoadгезивного фітогелю на стан тканин ротової порожнини у пацієнтів із хронічним гастродуоденітом (ХГД) на тлі антихелікобактерної терапії / С.І. Богату // Медицина третього тисячоліття: міжвузівська конференція молодих вчених та студентів, м.Харків, 29-31 січня 2019 р.: тези допов. – Харків, 2019. – С.536-539.

АНОТАЦІЯ

Богату С.І. Клініко-лабораторне обґрунтування лікування хронічного катарального гінгівіту у пацієнтів на тлі антихелікобактерної терапії. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія. – Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», Одеса, 2019.

У дисертації обґрунтовано комплекс заходів для лікування та профілактики хронічного катарального гінгівіту у пацієнтів на тлі хелікобактер-асоційованої патології шлунково-кишкового тракту (хронічний гастрит та гастродуоденіт), які

проходять курс антихелікобактерної терапії, що включає в себе, крім стандартних рекомендацій, призначення додатково мукозoadгезивних поліфункціональних фітогелів «Квертулін» та «Леквін», які чинять виражену мукозопротекторну, ангіопротекторну, антиоксидантну, пародонтопротекторну, антидисбіотичну дію, що дозволяє знизити активність запального процесу у тканинах пародонта, підвищити антиоксидантний і неспецифічний антимікробний захист, призводить до нормалізації мікробіоти ротової порожнини, причому мукозальний фітогель «Леквін» більш ефективним як у найближчі, так і у віддалені терміни спостереження, що дозволяє досягти стабілізації процесу в тканинах пародонта, подовжити період ремісії та зменшити рецидивування, а також сприяє покращенню переносимості терапії основного захворювання та підвищенню прихильності пацієнтів до лікування.

Ключові слова: катаральний гінгівіт, хелікобактер-асоційована патологія, *Helicobacter pylori*, антихелікобактерна терапія, дисбіоз, Квертулін, Леквін, антидисбіотичні засоби.

АННОТАЦІЯ

Богату С.И. Клинико-лабораторное обоснование лечения хронического катарального гингивита у пациентов на фоне антихеликобактерной терапии. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – стоматология. – Государственное учреждение «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии НАМН Украины», Одесса, 2019.

Дополнены научные данные о стоматологическом статусе пациентов с хеликобактер-ассоциированной патологией желудочно-кишечного тракта и установлено, что преобладающим в структуре патологии пародонта является хронический катаральный гингивит с выраженной кровоточивостью и отёчностью.

Впервые клиническими исследованиями показано, что у 60% пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне хеликобактер-ассоциированной патологии гастродуоденальной зоны происходит рецидив заболевания после проведенного курса антихеликобактерной терапии.

Впервые биохимическими исследованиями ротовой жидкости у пациентов с хеликобактер-ассоциированными хроническим гастритом и гастродуоденитом установлено угнетение местного неспецифического иммунитета, усиление воспалительных изменений в тканях пародонта, снижение активности антиоксидантной защиты, усиление микробного обсеменения полости рта и как следствие развитие орального дисбиоза, усиливающегося после проведения антихеликобактерной терапии, который был определён ферментативным методом по А.П.Левицкому,

Впервые показано, что быстрый уреазный тест, являющийся косвенным методом диагностики хеликобактерной инфекции, в полости рта может быть маркером изменений общей уреазной активности, что свидетельствует о сдвиге оральной микробиоты в сторону патогенной и условно-патогенной.

Впервые показано, что использование предложенных полифункциональных мукозoadгезивных фитогелей «Квертулин» (в состав которого входит пребиотик инулин, биофлавоноид кверцетин и цитрат кальция) и «Леквин» (дополнительно введён гепатопротектор лецитин) в схеме комплексной терапии и профилактики рецидивов хронического катарального гингивита, которые возникают у пациентов с хеликобактер-ассоциированным хроническим гастритом и гастродуоденитом в результате проведения антихеликобактерной терапии, позволило снизить активность воспалительного процесса, повысить антиоксидантную и неспецифическую антимикробную защиту, что привело к нормализации микробного пейзажа полости рта, а также замедлить рост бактерии *Helicobacter pylori* в полости рта, при этом мукозальный фитогель «Леквин» оказался более эффективным и имеет пролонгированное лечебное действие. Это улучшает переносимость терапии основного заболевания и повышает приверженность пациентов к лечению.

Ключевые слова: катаральный гингивит, хеликобактер-ассоциированная патология, *Helicobacter pylori*, антихеликобактерная терапия, дисбиоз, пародонтит, Квертулин, Леквин, антидисбиотические средства.

SUMMARY

Bohatu S.I. Clinical and laboratory substantiation of treatment of chronic catarrhal gingivitis in patients against the background of anti-helicobacter therapy. – Qualifying scientific work. Manuscript.

Dissertation for the degree of a candidate of medical sciences (doctor of philosophy) in specialty 14.01.22 – stomatology. – State Establishment "The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Odessa, 2019.

The dissertation substantiates the complex of measures for the treatment and prevention of chronic catarrhal gingivitis in patients against the background of helicobacter-associated pathology of the gastrointestinal tract (chronic gastritis and gastroduodenitis) undergoing the course of anti-helicobacter therapy, which includes, in addition to standard recommendations, the addition of mucosoadhesive polyfunctional phytogels "Kvertulin" and "Lekvin", which have a pronounced mucosoprotective, angioprotective, antioxidant, periodontoprotective, anti-dysbiotic effect, which allows to reduce the activity of the inflammatory process in periodontal tissues, to increase the antioxidant and non-specific antimicrobial protection, leads to normalization of oral microbiota, moreover, the mucosal phytogel "Lekvin" is more effective both in the near and long terms of observation, which allows to achieve stabilization of the process in periodontal tissues, to prolong the remission period and to reduce recurrence, as well as to improve the treatment tolerance of the main disease and increase the patients' adherence to treatment.

Key words: catarrhal gingivitis, helicobacter-associated pathology, *Helicobacter pylori*, anti-helicobacter therapy, dysbiosis, Kvertulin, Lekvin, anti-dysbiotics.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АОС - антиоксидантна система
АПІ - антиоксидантно-прооксидантний індекс
АХБТ – антихелікобактерна терапія
ГДЗ – гастродуоденальна зона
ЗЗП – запальні захворювання пародонта
МДА – малоновий діальдегід
ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція
СД – ступінь дисбіозу
ХАП – хелікобактер-асоційована патологія
ХГ – хронічний гастрит
ХГД – хронічний гастродуоденіт
ХКГ – хронічний катаральний гінгівіт
ХГП – хронічний генералізований пародонтит
ШКТ – шлунково-кишковий тракт
ШУТ – швидкий уреазний тест
НР – *Helicobacter pylori*