

Державна установа
«ІНСТИТУТ СТОМАТОЛОГІЇ ТА ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ХІРУРГІЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

ДЕНІСОВА Мілюся Тімурівна

УДК 616.31-002:616.511.4+616.523:616.31-085

**ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ
З БАГАТОФОРМНОЮ ЕКСУДАТИВНОЮ ЕРИТЕМОЮ,
АСОЦІЙОВАНОЮ З ГЕРПЕСВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ**

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 **Куцевляк Валентина Федорівна**,
Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, професор
кафедри хірургічної стоматології, щелепно-лицевої хірургії та стоматології
- доктор медичних наук, професор **Борисенко Анатолій Васильович**,
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України,
м. Київ, завідувач кафедри терапевтичної стоматології

Захист відбудеться 1 липня 2019 р. о 13.00 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 29 травня 2019 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

Г.О. Бабеня

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. В структурі стоматологічних захворювань запального характеру багатоформна ексудативна еритема (БЕЕ) посідає значуще місце та характеризується різноманітністю проявів, тяжкістю ураження не тільки слизової оболонки порожнини рота (СОПР), а й інших слизових та шкіри (Данилевский Н.Ф., 2001; Борисенко А.В., Регурецька Р.А., 2006; Куцевляк В.Ф., 2007; Хелминская Н.М. и соавт., 2014; Почтар В.М., 2017; Sokumbi O., 2011). Частота діагностики герпес-асоційованої форми БЕЕ (ГА БЕЕ) серед хворих на БЕЕ варіює від 30 до 93 % (Chang YS, 2007; Worrall G., 2009; Petersdorf E. W., 2013; Ferrandiz-Pulido C., 2013). Поширеність БЕЕ, асоційованою з герпесвірусною інфекцією, серед всіх хворих з БЕЕ сягає майже 80 % (Галникіна С.О., 2015; Резніченко Н.Ю., 2016).

Актуальність проблемі надає зростання захворюваності простим герпесом, яке виходить на одне з провідних місць серед проблемних напрямів ВООЗ разом з такими інфекціями, як вірус імунодефіциту людини та грип (Глинских Н.П., 2004; Крамарев С.О., 2004; Woo SB, 2007; Wollina U, 2009; Wetter D.A., 2010; Arredouani MS, 2014), а однією з найбільш поширених форм герпетичної інфекції є герпетичний стоматит (Крамарев С.О., 2014). Встановити справжній рівень захворюваності на герпетичну інфекцію в Україні залишається складним, що обумовлено, вірогідно, відсутністю обов'язкової реєстрації захворювань, спричинених вірусом простого герпесу. Враховуючи, що в 30-50 % хворих герпесом протягом перших 2-3 років розвиваються рецидиви захворювання, загальна кількість хворих постійно збільшується (Мавров Г.И., 2013; Запольский М.Э., 2015).

Проблема вивчення механізмів розвитку, моніторингу, розробки нових ефективних методів лікування та профілактики хронічних рецидивуючих уражень слизової оболонки порожнини рота (СОПР), до яких, насамперед, відноситься ГА БЕЕ, залишається актуальною в сучасній стоматології. Зважаючи на домінуючу в колі дослідників концепцію патогенезу ГА БЕЕ як імунної відповіді за типом реакцій гіперчутливості до власних клітин слизової та дерми, що несуть вірусні та медикаментозні антигени, вірогідними виступають імунні порушення у хворих, що обумовлюють реакції гіперчутливості на віруси, наявність підвищеної агрегаційної активності сироватки по відношенню до макрофагів, присутність в області вогнищ ураження лімфоцитів, базофілів та відкладень фібрину, чим, власне, підтверджують зацікавленість імунної системи в генезі ГА БЕЕ та спонукають до поглибленого дослідження цього аспекту патогенезу захворювання.

На теперішній час у лікуванні інфекцій, викликаних герпесвірусами, та, відповідно, герпес-асоційованих хвороб, широко використовують протигерпетичні засоби. Однак загальним недоліком протигерпетичних засобів є їх нездатність призводити до повного видужання, а при відміні препаратів,

наприклад ацикловіру, захворювання рецидивує з попередньою частотою, адже ацикловір не впливає на персистуючі та латентні віруси в гангліях (Самгін М.А., 2000, 2003; Slezák R., 2009; Ahdout J., 2010). Це обумовлює факт зростання зацікавленості у застосуванні неспецифічної імунотерапії, яка включає в себе застосування препаратів інтерферону та інтерферогенів (Möhrenschlager M., 2008).

Разом з тим, логічним кроком у пошуку патогенетично спрямованої терапії ГА БЕЕ може бути визначення значення ендогенної інтоксикації організму хворих на ГА БЕЕ у контексті тяжкості захворювання та його патоморфозу. Відповідно, в залежності від ролі та місця ендогенної інтоксикації в розвитку ГА БЕЕ можна прогнозувати доцільність застосування методів комплексної детоксикаційної терапії таких хворих.

Отже, різноманіття факторів, що беруть участь в розвитку ГА БЕЕ, недостатність даних та певні протиріччя в їх трактуванні обумовлюють актуальність дослідження механізмів альтерації основних показників імунітету у хворих з герпес-асоційованою багатоформною ексудативною еритемою та розробки способів адекватної корекції в комплексі лікувально-профілактичних заходів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно плану НДР кафедри загальної стоматології ОНМедУ: «Особливості діагностики і клінічного перебігу захворювань пародонта та слизової оболонки порожнини рота в осіб молодого віку, сучасні методи їх профілактики та лікування» (№ ДР 0114U007010). Автор є безпосереднім співвиконавцем зазначеної НДР.

Мета дослідження – підвищення ефективності лікування герпес-асоційованої багатоформної ексудативної еритеми слизової оболонки порожнини рота на основі вивчення показників загального та місцевого імунітету, рівня ендоінтоксикації організму та обґрунтування й розробки патогенетично спрямованої терапії і профілактики захворювання.

Завдання дослідження.

1. Визначити особливості клінічного перебігу багатоформної ексудативної еритеми, герпес-асоційованої багатоформної ексудативної еритеми та рецидивної герпетичної інфекції слизової оболонки порожнини рота і губ.

2. Дослідити медико-соціальні та загально-клінічні предиктори виникнення герпес-асоційованої багатоформної ексудативної еритеми.

3. Провести ситуативний аналіз ролі та місця генералізованих захворювань пародонта як предиктору ризику розвитку герпес-асоційованої багатоформної ексудативної еритеми.

4. Визначити стан загального та місцевого імунітету у хворих на герпес-асоційовану багатоформну ексудативну еритему в порівнянні з хворими на

багатоформну ексудативну еритему та рецидивний герпес слизової рота і губ під час рецидиву та ремісії захворювання.

5. Оцінити рівень ендогенної інтоксикації організму у хворих на герпес-асоційовану багатоформну ексудативну еритему та в групах порівняння в залежності від рівня гігієни порожнини рота, перебігу та тяжкості генералізованого пародонтиту.

6. Обґрунтувати та розробити диференційований підхід до лікування герпес-асоційованої багатоформної ексудативної еритеми слизової оболонки порожнини рота та губ з урахуванням комплексу показників імунної реактивності та ендогенної інтоксикації хворих.

7. Визначити клінічну ефективність розроблених схем лікування з використанням препаратів імуномодуючої та детоксикаційної дії та розробити практичні рекомендації з впровадженням їх у клінічну практику.

Об'єкт дослідження – патологічні зміни тканин ротової порожнини, показників гуморального, клітинного міунітету, неспецифічного захисту порожнини рота та ендогенної інтоксикації хворих на герпес-асоційовану багатоформну ексудативну еритему слизової оболонки порожнини рота та губ.

Предмет дослідження – ефективність застосування обґрунтованого методу комплексного лікування хворих на герпес-асоційовану багатоформну ексудативну еритему, диференційованого за типом імунопатогенезу захворювання.

Методи дослідження: в роботі використано системний, бібліосемантичний аналіз, епідеміологічні, клінічні, лабораторні, імунологічні, статистичні методи дослідження для аналізу стоматологічного статусу пацієнтів з ГА БЕЕ та груп порівняння, аналізу показників неспецифічної реактивності ротової рідини та крові, ефективності запропонованих лікувально-профілактичних комплексів.

Наукова новизна дослідження. На підставі комплексного клініко-імунологічного дослідження вперше проведено порівняльну оцінку особливостей розвитку та перебігу багатоформної ексудативної еритеми, герпес-асоційованої багатоформної ексудативної еритеми та рецидивного простого герпесу, змін стоматологічного статусу та стану тканин пародонта, показників гуморальної та клітинної ланок імунітету, факторів неспецифічної резистентності ротової порожнини та рівня ендотоксикації, які корелюють з тяжкістю перебігу захворювань та типом імунопатогенезу.

Вперше встановлено, що герпес-асоційована багатоформна ексудативна еритема розвивається на тлі змінення перебігу рецидивів простого герпесу: збільшення частоти та тривалості рецидивів, зростання діаметру та/або розширення зон герпетичного вогнища, формування резистентності до раніше ефективної терапії. Напередодні розвитку герпес-асоційованої багатоформної ексудативної еритеми більш ніж у 50% випадків має місце місцева

екзематизація та імпетиґінізація простого герпесу. Такі ознаки є прогностичними в контексті спостереження хворих на простий герпес щодо виникнення герпес-асоційованої БЕЕ. Тяжкість перебігу захворювання залежить від наявності вторинного бактеріального інфікування, роль якого може відігравати генералізований пародонтит.

Встановлено значні порушення імунного статусу в рецидивному періоді герпесасоційованої БЕЕ, що проявляється вираженою дисімуноглобулінемією, яка обумовлена підвищенням рівнів IgG (на 7,3-12,9 % в залежності від тяжкості захворювання) та зниженням вмісту IgA (на 53,9-58,4 %) та IgM (на 24,4-31,3 %), а також підвищенням рівня ЦІК (на 37,3-45,1 %), а також характерні патологічні зміни клітинного імунітету при тяжкому ступені захворювання під час рецидиву захворювання – достовірне збільшення в крові кількості CD3+, CD8+, CD19+ (на 12,3 %, 24,8 % і 21 % відповідно) та зменшення CD16-клітин лімфоцитів (в 1,5 рази).

Вперше встановлено відмінність у цитокіновому профілі хворих на герпес-асоційованої БЕЕ від хворих з рецидивуючим простим герпесом, яка може свідчити про роль цитокінів у формуванні герпес-асоційованої БЕЕ: збільшення показників концентрації цитокінів IL-4 та IL-10 (в 3,4 разів та 1,4 разів відповідно) та зменшення рівня IFN- γ , TNF- α (в 4,35 рази і 7,1 рази відповідно) в сироватці крові хворих.

Доведено, що в патогенезі рецидиву герпес-асоційованої БЕЕ мають місце достовірні порушення стану місцевої реактивності ротової порожнини, які характеризуються дефіцитом sIgA, лізоциму та зниженням рН ротової рідини, а також змінами цитологічного профілю середовища порожнини рота на користь зростання дегенеративних форм нейтрофільних лейкоцитів, зниження активності фагоцитозу.

Вперше показана патогенетична роль ендогенної інтоксикації в патогенезі герпес-асоційованої БЕЕ, виявлено прямий сильний кореляційний зв'язок рівня ендотоксикації організму хворих та тяжкості перебігу герпес-асоційованої БЕЕ ($r=0,84$).

Вперше на основі ситуаційного аналізу клінічних особливостей розвитку та перебігу, ступеню тяжкості захворювання, клініко-імунологічних характеристик та рівня ендогенної інтоксикації сформовано типи імунопатогенезу герпес-асоційованої БЕЕ для диференційованого лікування, прогнозування тривалості ремісії й диспансерного моніторингу.

Практичне значення отриманих результатів. Вперше обґрунтовано, запропоновано та доведено ефективність комплексної терапії герпес-асоційованої БЕЕ з включенням препаратів Лікопід (синтетичний аналог основного фрагменту пептидоглікану клітинної стінки усіх відомих бактерій (мурамілпептиду), який поєднує відсутність токсичності з високою імуномодельною активністю), (місцево), Ацикловір (протівірусний препарат специфічної спрямованості щодо вірусу простого герпесу шкіри та слизових,

аналог пуринового нуклеозиду дезоксигуаніду, нормального компоненту ДНК) та Ентеросгель (кремнійорганічна матриця гідрогелю метилкремнієвої кислоти) (місцево та ентерально).

Доведено, що максимальний ефект комплексного лікування, а також профілактики прогресування захворювання досягається шляхом застосування даного курсу терапії у відповідності до клініко-імунологічних характеристик хворих.

Розроблений алгоритм діагностики, лікування та диспансерного спостереження дає можливість підвищити ефективність лікування, покращити працездатність та зменшити кількість ускладнень у хворих на герпес-асоційовану БЕЕ.

На підставі вивчення особливостей клінічного перебігу та спільних ланок патогенезу рецидивуючого простого герпесу та герпес-асоційованої БЕЕ, а також наслідків впливу запально-дистрофічних захворювань пародонта, незадовільного стану гігієни порожнини рота, низки медико-соціальних чинників (паління), визначення ролі ендотоксикації та типів імунопатогенезу захворювання підвищена ефективність профілактики герпес-асоційованої БЕЕ за рахунок створення схем диспансерного моніторингу груп ризику щодо захворювання та хворих, визначені терміни спостереження та обсяг лікувально-профілактичних заходів.

Результати наукової роботи впроваджені у лікувальний процес Університетської клініки ОНМедУ, відділення ДУ «ІСЦЛХ НАМН» (м. Одеса), терапевтичних відділень стоматологічних поліклінік м. Одеси.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно здійснено патентно-інформаційний пошук, аналіз та узагальнення джерел літератури з питань, що становлять тему дисертаційної роботи, визначено актуальність, обрані методи дослідження. Самостійно проведено клінічні дослідження пацієнтів, збір матеріалу для лабораторних, імунологічних досліджень, проведено аналіз та статистичну обробку отриманих результатів, написання самої дисертаційної роботи. Разом з науковим керівником обраний напрямок, обґрунтовано мету та завдання дослідження, проведено обговорення одержаних результатів, сформульовані висновки та практичні рекомендації роботи. У друкованих роботах разом зі співавторами участь здобувача є визначальною, матеріали і висновки належать здобувачу.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи повідомлені та обговорені на науково-практичній конференції в рамках VI (XIII) з'їзду Асоціації стоматологів України «Досягнення науки і практики в стоматології» (Одеса, 2014), на семінарі «Нові технології в стоматології» (Одеса, 2016); науково-практичній конференції молодих вчених, присвяченій 25-річчю Національної академії медичних наук України (Київ, 2018).

Публікації. За темою дисертаційної роботи опубліковано 8 наукових праць, із них 3 статті у наукових фахових виданнях України, 3 статті у наукових

виданнях інших країн, 1 огляд літератури, 1 тези у матеріалах науково-практичної конференції.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 195 сторінках основного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 4-х розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури (206 джерел, з яких 55 написано латиницею) та додатку. Робота ілюстрована 8 рисунками, містить 51 таблицю.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Дослідження проводили на кафедрі загальної стоматології ОНМедУ у період з 2014 по 2017 роки. Програма дисертаційного дослідження передбачала виконання низки послідовних етапів.

На *першому етапі* роботи на підставі аналізу літературної бази, результатів порівняльного дослідження даних щодо поширеності, клінічних форм та проявів БЕЕ, етіології та патогенезу захворювання, чинників його розвитку було створено базу для формування напрямків дисертаційного дослідження та визначено підґрунтя для проведення *другого етапу* дослідження, який полягав у виявленні клініко-лабораторних особливостей перебігу ГА БЕЕ в порівнянні з БЕЕ іншого генезу, а також простого рецидивного герпесу СОПР та губ, визначенні особливостей впливу генералізованих захворювань пародонта як вірогідного чинника патогенезу ГА БЕЕ із використанням дослідження анамнезу, клінічного обстеження стану СОПР та губ, шкіри навколоротової зони; клінічного обстеження та індексної оцінки стану пародонта, рівня гігієни порожнини рота (проводили у періоді ремісії в разі неможливого обстеження на тлі розвинутої картини ГА БЕЕ, БЕЕ та РПГ СОПР та губ); цитологічного дослідження ділянок ураження, вмісту пародонтальних кишень; молекулярно-генетичного дослідження ПЛР (полімеразна ланцюгова реакція); імуноферментного аналізу ротової рідини (ІФА). Результати даного етапу слугували базою для диференціювання клінічних груп пацієнтів, ступеню тяжкості перебігу захворювань в групах, визначення чинників ризику їх виникнення та рецидивування.

Критерії включення хворих у дослідження: наявність у хворих проявів на СОПР та губ клінічних ознак, характерних для БЕЕ, ХРГС; тривалість захворювання від 2 місяців; вік хворих від 20 до 45 років; інформована згода на обстеження.

Критерії виключення хворих з дослідження: використання імуно-корегуючих препаратів, гормональних препаратів впродовж останнього року; тяжкі соматичні захворювання (діабет, гіпертонічна хвороба, захворювання нирок тощо).

Всього було обстежено 450 осіб віком від 18 до 45 років, які зверталися за стоматологічною допомогою до університетської клініки ОдНМУ та

Стоматологічного медичного центру НМУ імені О.О. Богомольця (відповідно до угоди про науково-практичне співробітництво) впродовж 2014-2017 років.

З обстежених осіб для поглибленого дослідження було відібрано 159 пацієнтів, які розподілені на три клінічні групи та 30 осіб контрольної групи: група I (основна група) – 77 пацієнтів з ГА БЕЕ (чоловіки – 52 особи (67,5%), жінки – 25 осіб (32,5%). Вік обстежених 18-45 років; група II (перша група порівняння) – 56 пацієнтів з БЕЕ іншого генезу, 32 чоловіки (57,1%) та 24 жінки (42,9%), у віці від 21 до 37 років; група III (друга група порівняння) – 26 осіб з простим герпесом СОПР та губ, 17 чоловіків (65,4%) та 9 жінок (34,6%), у віці від 19 до 34 років; група К (контрольна група) – 30 практично здорових осіб (17 чоловіків (56,7%) та 13 жінок (43,3%), аналогічних досліджуваним групам віку (від 22 до 34 років), які, за даними *anamnesis vitae*, не мали рецидивів герпесу та проявів БЕЕ. Обстеження хворих проводили в період загострення (до лікування), після курсу лікування та в період ремісії захворювання.

Третій етап дослідження був присвячений вивченню патогенетичних механізмів розвитку ГА БЕЕ в контексті змін показників місцевого та системного імунітету й цитокінового фону організму з урахуванням можливого впливу на цей процес генералізованого запально-дистрофічного процесу в тканинах пародонта, а також визначення клініко-імунологічних паралелей на тлі стратифікації показників ендоінтоксикації організму.

З цією метою було проведено поглиблене дослідження показників місцевого та системного імунітету й цитокінового фону у хворих основної групи та груп порівняння. Дослідження здійснювали у періодах рецидиву ГА БЕЕ чи БЕЕ та ПРГ.

На *четвертому етапі* виконання дисертаційної роботи було апробовано авторські схеми етіопатогенетичної корекції виявлених порушень в комплексній терапії ГА БЕЕ та проведено оцінку ефективності запропонованого лікування. Для лікування хворих на ГА БЕЕ було запропоновано використання комбінації препарату Лікопід, що має імуномодельную дію, та системної детоксикаційної терапії із застосуванням препарату Ентеросгель.

Клінічні дослідження передбачали збір анамнезу (з заповненням розробленої анкети досліджуваного), клінічне обстеження стану СОПР та губ, шкіри навколоротової зони; клінічного обстеження та індексної оцінки стану пародонта (PI, Russel A., 1956; РМА, Parma C., 1960), рівня гігієни порожнини рота (індекси Федорова-Володкіної та Green-Vermillion, Пахомов Г.Н., 1982).

Для визначення індивідуальних факторів ризику розвитку ГА БЕЕ проведено аналітичне дослідження з використанням розробленої облікової форми «Визначення індивідуальних факторів ризику герпесаасоційованої багатоформної еритеми» з оцінкою відносного ризику (RR) з використанням показника χ^2 за Ментел-Хензелом (Климовецкий В.Г., 2004)

Для підтвердження діагнозу та визначення активності запального процесу використовували стандартне цитологічне дослідження ексфолювативного матеріалу та змивів із зон ураження (Кимеле Е.В., 1984)

Для лабораторної об'єктивізації діагнозу проводили ідентифікацію вірусної ДНК у тканинах ділянки ураження методом полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) та визначення антитіл до вірусу простого герпесу (ВПГ) 1 та ВПГ 2 шляхом імуноферментного аналізу (ІФА) сироватки крові за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу ELISA (Гинцбург А.Л., Романова Ю.М., 1998; Львов К.Д. с соавт., 2000).

pH ротової рідини визначали на початку та по закінченні лікування потенціометричним методом за допомогою портативного рН-метра Checker-1.

Для визначення місцевої резистентності ротової порожнини проводили:

- цитологічне дослідження реакції абсорбції мікроорганізмів (РАМ) (Данилевський М.Ф., Біленчук Т.А., 1985);

- визначення sIg A (реакцією простої радіальної імунодифузії в гелі за Mancini G., 1965, із застосуванням моноспецифічної сироватки проти секреторного IgA людини («БИОМЕД», РФ);

- визначення рівня імуноглобулінів IgA, IgG ротової рідини проводили методом радіальної дифузії на агарі за Mancini G., Carbonara A. (1965).

- визначення вмісту лізоциму в ротовій рідині здійснювали за методом Lowry і співавт., (1951) (Дранник Г.Н., 2006).

Для оцінки клітинної та гуморальної ланки імунітету хворих проводили:

- визначення фенотипу лімфоцитів методом проточної цитофлюориметрії (Дранник Г.Н., 2006);

- визначення рівню сироваткових цитокінів (IFN- γ , TNF- α , IL-4, IL-10) за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) (Дранник Г.Н., 2006; Терешин В.О., 2005). Для визначення концентрації цитокінів використовували набори тест-систем фірм «Immunotech» та «Diacclone» (Франція).

- визначення рівнів сироваткових імуноглобулінів IgG, IgM, IgA за загальноприйнятою методикою простої радіальної імунодифузії в гелі за Mancini G.A. (1965).

Для оцінки ендогенної інтоксикації хворих проводили оцінку рівня молекул середньої маси (МСМ) в ротовій рідині експрес-методом за модифікованою методикою Габріелян Н.І. та співавт. (1984).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили в рамках параметричної та непараметричної базової статистики з використанням W-критерію Shapiro-Wilk, t-критерію Ст'юдента, U-критерію Mann-Whitney, методу Хи-квадрат (χ^2), застосовуючи стандартний пакет статистичних програм Windows 7 (StatSoft 7.0), Exel та WinMdi (Сергиенко В.И., Бондарева И.Б., 2001).

Результати досліджень та їх обговорення. Встановлено низку клінічних особливостей перебігу ГА БЕЕ, які складають відмінності БЕЕ іншого генезу, у тому числі інфекційно-алергічного. Так, зокрема, клінічні прояви ГА БЕЕ у досліджуваних хворих у 98,7% випадках були локалізовані на червоній каймі губ, у 63,64% на слизовій оболонці порожнини рота, частіше за все на яснах (46,75%) та язичку (32,47%), шкірі навколоротової зони (41,56%); типові для БЕЕ прояви на шкірі верхніх кінцівок виявлені лише у 2,6% при тяжкому перебігу захворювання. У хворих із БЕЕ іншого генезу ураження СОПР спостерігали у всіх без виключення випадках, переважно елементи ураження локалізувалися у передніх відділах ротової порожнини: на яснах у 43 хворих (76,79%), дорсальній поверхні язика в зоні його верхівки та передньої третини, бокових поверхнях в проекції наявних зубів – у 44 хворих (78,57%), також дні порожнини рота, під'язиковій зоні у 17 хворих (30,36%). Ураження шкіри кінцівок спостерігали у 10 хворих з токсико-алергічною формою БЕЕ (у 7,14% при середньому та 10,71% при тяжкому ступенях хвороби). На СОПР та шкірі обличчя, навколоротової зони та губ відмічалось безперечне домінування еритематозно-бульозних та еритематозно-набрякових проявів елементів ураження над іншими формами (у випадках відсутності даних про вторинне бактеріальне інфікування, за його наявності кількість пустул на шкірі та деструктивних елементів (від ерозій до виразок) на СОПР значно зростала). Аналіз анамнестичних даних та безпосереднього клінічного спостереження вивив, що ГА БЕЕ притаманна висока частота рецидивів – від 5 до 12 разів на рік.

Ситуаційний аналіз клінічного перебігу ГА БЕЕ та стоматологічного здоров'я пацієнтів, зокрема, стану твердих тканин та пародонта, засвідчив його чітку залежність від наявності вторинного бактеріального інфікування, роль якого може відігравати генералізований пародонтит переважно I-II ступеню тяжкості, каріозні порожнини на апроксимальних поверхнях зубів та пришийковій зоні, що в цілому підтримує незадовільний стан гігієни порожнини рота. Отримані дані набувають підвищеної актуальності у контексті планування лікування таких хворих.

З метою визначення популяційних та індивідуальних предикторів розвитку ГА БЕЕ та проведення ситуаційного аналізу їх впливу щодо виникнення та розвитку даного захворювання було проведено комплексне клініко-соціологічне дослідження, що включало стандартне клінічне, у тому числі стоматологічне, обстеження для виявлення ознак хронічного рецидивного герпесу та ГА БЕЕ та анкетування для виявлення прогностично значимих чинників ризику формування патології. Реалізація даного етапу передбачала визначення медико-соціальних та загально-клінічних предикторів, як першого етапу в реалізації скринінгової програми по визначенню ризику розвитку ГА БЕЕ.

Загальний об'єм дослідження, що використано на даному етапі, склав 450 осіб молодого віку. Отримані результати свідчать, що фактор статі є статистично значимим для прогностичної оцінки ГА БЕЕ ($\chi^2 = 16,0$ $p=0,0001$). Чоловіки мають в 1,7 рази вищі шанси розвитку ГА БЕЕ, ніж жінки (OR=1,7 (1,3-2,2)), що обумовлено вищою частотою шкідливих звичок та інших несприятливих факторів. Незважаючи на молодий вік досліджуваної групи, фактор віку також є значимим для розвитку ГА БЕЕ, частота якої зростає в старших вікових групах $r=0,404$ (0,29-0,52). Обстежена група старше 30 років виявляє значимий - у 2,4 (1,8-3,1; $p=0,0001$) рази приріст шансів розвитку ГА БЕЕ у порівнянні з молодшими віковими групами. Це дозволяє прогнозувати приріст значимості даного чинника зі збільшенням віку. На аналогічному прогностичному рівні виявляє свій вплив чинник обтяженої спадковості – при наявності даної патології у батьків та близьких родичів вірогідність розвитку РПГ та ГА БЕЕ в молодому віці зростає у 2,3 рази ($p=0,0001$). Дещо меншу роль відіграють стресові фактори, підвищуючи ризик в 2,1 рази ($p=0,0001$). Як тютюнопаління, так і вживання алкоголю є потенціуючими факторами ризику: часте вживання алкоголю (3 і більше рази на тиждень) в 3,1 рази підвищує шанси розвитку патології проти групи з відсутністю чи епізодичним вживанням алкоголю ($p=0,0001$), а тютюнопаління підвищує шанси розвитку ГА БЕЕ в 5,8 рази ($p=0,0001$).

Третій етап дослідження був присвячений вивченню патогенетичних механізмів розвитку ГА БЕЕ в контексті змін показників місцевого та системного імунітету й цитокинового фону організму з урахуванням можливого впливу на цей процес генералізованого запально-дистрофічного процесу в тканинах пародонта, а також визначення клініко-імунологічних паралелей на тлі стратифікації показників ендоінтоксикації організму.

Виявлено, що у хворих на ГА БЕЕ зі збільшенням ступеню тяжкості перебігу патологічного процесу змінюються показники гуморального імунітету, а саме розвивається дизімуноглобулінемія внаслідок зниження концентрації IgA та підвищення рівня IgG в сироватці крові, а також підвищення рівня ЦІК. При цьому слід зазначити, що показник ЦІК є найбільш лабільним з точки зору тенденції до нормалізації значень у період ремісії.

Порівняльний аналіз показників популяцій лімфоцитів в залежності від ступеню тяжкості перебігу захворювання виявив низку характерних патологічних змін клітинного імунітету у хворих на ГА БЕЕ. Найбільш показовими виявилися зміни досліджуваних показників при тяжкому ступені ГА БЕЕ під час рецидиву: спостерігається достовірне збільшення в крові кількості CD3+ у 1,1 рази, CD8+ у 1,3 рази, CD19+ у 1,3 рази та зменшення CD16-клітин лімфоцитів в порівнянні з легким ступенем перебігу у 1,5 рази.

Виявлена наочна відмінність у цитокиновому профілі хворих на ГА БЕЕ від хворих з РПГ, яка може свідчити про роль цитокинів у формуванні захворювання. Під час рецидиву ГА БЕЕ спостерігається збільшення

показників концентрації цитокінів IL-4 у 3,4 рази та IL-10 у 1,4 рази та зменшення рівня IFN- γ у 4,5 рази, TNF- α у 7,1 рази в сироватці крові хворих в порівнянні з контрольною групою, а період ремісії ГА БЕЕ характеризується достовірним зменшенням концентрації IFN- γ у 1,6 рази, TNF- α у 1,8 рази до контролю та збільшення рівня IL-4 у 1,7 рази та IL-10 у 1,2 рази.

Дослідження детермінант місцевої реактивності ротової порожнини свідчать про значні порушення в цій ланці неспецифічного захисту, які характеризуються дефіцитом sIgA, лізоциму та зниженням рН, а також достовірні зміни цитологічного профілю середовища порожнини рота на користь зростання дегенеративних форм нейтрофільних лейкоцитів та зниження активності фагоцитозу.

Виходячи з концепції розвитку ГА БЕЕ у тісному зв'язку із хронічними захворювання пацієнта, серед таких чинників ми розглядали генералізовані запально-дистрофічні ураження пародонта, як такі, що не тільки спричиняють зниження реактивності організму в цілому, а й підвищують рівень мікробної сенсibiliзації та обтяжують перебіг ГА БЕЕ. Виступаючи джерелом аутоінфекції та аутосенсibiliзації, що вірогідно призводить до збільшення рівня ендотоксикації організму із низкою закономірних патологічних процесів токсичного впливу на стан слизової оболонки порожнини рота, у тому числі спричиняють порушення клітинного обміну, мікроциркуляції, місцевої інтоксикації СОПР, вони сприяють розвитку синдрому ендогенної інтоксикації.

Дослідження показників ендогенної інтоксикації організму хворих у контексті тяжкості захворювання та його патоморфозу виявило, що хворі на ГА БЕЕ СОПР та губ страждають вираженим ступенем ендогенної інтоксикації, який прямо сильно корелює зі ступенем тяжкості захворювання (коефіцієнт кореляції становить $r=0,84$). Наявність синергізму чинників ендогенної інтоксикації у хворих на ГА БЕЕ вимагає спеціальних методів детоксикаційної терапії не тільки на рівні організму в цілому, а й безпосереднього впливу на тканини пародонта і СОПР як низки тригерних чинників тканинної інтоксикації. Отримані результати надали підстави для включення в схеми комплексного лікування хворих на ГА БЕЕ методів детоксикаційної терапії – як загального впливу, так і безпосередньої дії на тканини пародонта і СОПР на тлі професійної та індивідуальної гігієни порожнини рота.

Визначені в ході виконання роботи факти щодо значних змін імунної системи хворих на ГА БЕЕ, вираженої різною мірою ендогенної інтоксикації, яка є, з одного боку, віддзеркаленням системних порушень метаболічних процесів в організмі хворого і, з іншого, водночас відіграє роль патогенетичного фактору, склали основу побудови диференційованих схем лікування та профілактики рецидування ГА БЕЕ. Виявлені клінічні та імунологічні особливості перебігу ГА БЕЕ, із урахуванням анамнезу перебігу простого герпесу перед дебютом ГА БЕЕ, рецидиви простого герпесу в маніфестації ГА БЕЕ, а також кількісної та якісної імунної недостатності,

загальної оцінки стану хворого дозволили інтерпретувати отримані дані для визначення варіантів імунопатогенезу ГА БЕЕ, зокрема, за характеристикою дододобутих проявів простого герпесу та типу імунних порушень. Доцільність визначення різних варіантів імунопатогенезу ГА БЕЕ продемонстровано з точки зору планування диференційованого підходу до вибору тактики лікування, спрямованого на корекцію виявлених імунологічних порушень, притаманних даному захворюванню, передбачення ефективності та прогнозу реабілітації, що кореспондується із сучасними оглядами на комплексну терапію таких хворих.

На *четвертому етапі* виконання дисертаційної роботи було апробовано авторські, диференційовані за типом імунопатогенезу схеми лікування на основі принципових позицій, які стосувалися, насамперед, залежності від періоду перебігу захворювання – рецидивний чи період ремісії. Для вибору оптимального підходу до методу лікування використовували уніфіковану оцінку статусу пацієнта, яка базується на визначенні клінічного індексу терапевтичної тактики (ІТТ) та клініко-імунологічного індексу етіопатогенетичної терапії (ІЕПТТ). Розрахунки індексів ІТТ та ІЕПТТ₁ і ІЕПТТ₂ хворі ГА БЕЕ дозволяють розподілити (згідно клінічної картини, значень індексів та рівня ендоінтоксикації) на групи щодо диференційованого підходу до вибору комплексного лікування.

В цілому, структура лікувальних заходів включала: 1) заходи щодо поліпшення стану гігієни порожнини рота пацієнтів та комплексну терапію захворювань пародонта (у наших пацієнтів – генералізованого пародонтиту від початкового до II ступеню за Данилевським М.Ф.); 2) безпосереднє лікування ГА БЕЕ за принципами двохетапної схеми – лікування загострення ГА БЕЕ (рецидиву) та профілактика рецидивів простого герпесу як тригерного чинника та фактичного ключового механізму в патогенезі ГА БЕЕ.

Стандартна схема лікування хворих із ГА БЕЕ у стадії загострення, тобто рецидивному періоді, включала наступні етапи: первинна обробка порожнини рота та губ Ентеросгелем у вигляді розчину у дистильованій воді (зрошення, полоскання, аерозольні інгаляції), некректомія — видалення некротичних тканин з поверхні деструктивних уражень – ерозій, афт, виразок (за наявності – стандартними для СОПР методами з використанням кисень-виділяючих засобів як хімічно інертних речовин, без застосування пептидних компонентів, що мають ризик провокації алергічної реакції), щадна гігієна та усунення травматичних подразників (за можливості) – гострих країв пломб, зубів, зубних відкладень, що травмують слизову (у перші відвідування), детоксикаційна терапія – обробка порожнини рота та губ Ентеросгелем, розведеним у дистильованій воді (аплікації на СОПР та губ, інсталяції Ентеросгелю в пародонтальні кишені з експозицією до 10 хв.); для імунокорекції та стимуляції репаративних процесів призначали Лікопід – по 1 мг від 1 до 3 разів на день сублінгвально (в залежності від типу клініко-імунологічного варіанту перебігу

ГА БЕЕ) з урахуванням принципів регіонарної імуномодуляції за Шматко В.І. і співат. (1997).

Аналіз терапевтичної ефективності методів лікування, що були застосовані і мали патогенетичне спрямування, продемонстрував достатньо високу результативність, тобто клінічне одужання, за умови використання імуномодельючого препарату Лікопід. Значне покращення, яке виражалося у скороченні рецидивів в 3-4 рази при використанні Лікопиду було відмічено у третини (31,4-35,3%) хворих. Незначне покращення, зменшення частоти рецидивів у 2 рази, спостерігалось від 17,6 до 31,4% в залежності від вихідного типу імунопатогенезу ГА БЕЕ та індивідуальних імунологічних показників хворих. Фактично проведеними дослідженнями доведена ефективна імуномодельюча дія препарату Лікопід у хворих на ГА БЕЕ, яка заснована на збільшенні активності фагоцитів (макрофагів та нейтрофілів), стимуляції синтезу специфічних антитіл та цитокінів (інтерлейкінів та інтерферонів). Водночас, було відмічено відсутність побічної дії препарату та негативних наслідків його застосування. Особливості застосування Лікопиду шляхом розсмоктування в порожнини рота сприяли не тільки його резорбції, а й, вірогідно, створенню умови для безпосередньої дії щодо активації системи захисних факторів місцевого середовища ротової порожнини, що, вірогідно, значною мірою обумовлює його позитивний терапевтичний ефект.

Отже, включення імуномодулюючого препарату Лікопід в комплексну терапію хворих на ГА БЕЕ продемонструвало доцільність його використання при глибоких змінах в імунній системі хворих на ГА БЕЕ із значним переважанням гуморальної відповіді під час рецидиву. Так, в ході роботи показано, що використання препарату Лікопід в комбінації із системною детоксикаційною терапією під час рецидиву ГА БЕЕ збільшує продукцію IFN- γ у 4-7,5 разів відповідно до вихідного типу імунопатогенезу ГА БЕЕ. Тобто завдяки дії препарату Лікопід відбувається зміщення у бік Th1 типу клітинної відповіді та швидко купірується рецидив, а кількість IL-4 і IL-10 в крові хворих в 1,2 -1,3 рази відповідно, що подовжує період ремісії.

Підсумовуючи клінічні результати лікування загалом у дослідних групах з різним типом імунопатогенезу ГА БЕЕ визначено високу ефективність застосування препарату Лікопід при комплексному лікуванні за розробленими схемами: клінічне одужання (відсутність рецидивів протягом року) у 27,2%, значне покращення – у 22,1% випадках спостереження. Зменшення частоти рецидивів вдвічі (незначне покращення) зареєстровано у 18,2% хворих. Водночас, у всіх хворих, яким Лікопід не призначали, а обмежувалися етіотропною терапією Ацикловіром на фоні загальної та місцевої детоксикаційної терапії, відмічено відсутність наростання частоти рецидивів, що можна розцінювати як відносну ефективність лікування.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове рішення актуального наукового завдання, що полягає у підвищенні ефективності лікування герпес-асоційованої багатоформної ексудативної еритеми порожнини рота та губ на основі вивчення клініко-імунологічних закономірностей перебігу захворювання, рівня ендотоксикації організму та обґрунтування й розробки патогенетично спрямованої терапії і профілактики захворювання.

1. Особливостями клінічних проявів герпес-асоційованої БЕЕ порожнини рота та губ, на відміну від багатоформної еритеми іншого генезу, є наступні: розвиток ГА БЕЕ на 4-6 день рецидиву простого герпесу, частіше на фоні крустозної стадії; переважна локалізація елементів ураження, притаманних ГА БЕЕ, на червоній каймі губ (98,7%), слизовій оболонці порожнини рота (63,4%), на яснах (46,8%) та язика (32,5%), шкірі навколоротової зони (41,6%), при цьому типові прояви на шкірі верхніх кінцівок виявляються з частотою 2,6% при тяжкому ступені захворювання, а також висока частота рецидивів – від 5 до 12 разів на рік.

2. Визначено популяційні та індивідуальні предиктори та проведено ситуаційний аналіз їх впливу щодо виникнення та розвитку герпес-асоційованої БЕЕ. Статистично значущими для прогностичної оцінки ризику захворювання є фактор статі ($\chi^2 = 16,0$, $p = 0,0001$, $OR = 1,7$); фактор віку ($r = 0,404$); стресові фактори, які підвищують ризик в 2,1 рази ($p = 0,0001$); інтенсивне тютюнопаління підвищує шанси розвитку ГА БЕЕ в 5,8 рази ($p = 0,0001$), вживання алкоголю – в 3,1 рази ($p = 0,0001$). Серед загальнономедичних чинників вагомими, прогностично значущими щодо розвитку герпес-асоційованої БЕЕ визначено захворювання органів системи травлення – 71,1% (68,0-74,1), $\chi^2 = 160,4$ ($p = 0,0001$) та хвороби щитовидної залози – 65,8% (62,3-68,9), $\chi^2 = 89,7$ ($p = 0,0001$).

3. Визначено клініко-нозологічну структуру захворювань пародонта й твердих тканин зубів у хворих на герпес-асоційовану БЕЕ: генералізований пародонтит діагностовано у 94,8 % хворих до 35 років, переважно I-II ступеню, загостреного перебігу (53,3%), що достовірно перевищує аналогічний показник у хворих на інші форми БЕЕ та рецидивуючий простий герпес ($p < 0,05$); запальні захворювання пародонта (генералізовані гінгівіти) складають 4,8 %. Структура КПВ у хворих з герпес-асоційованою БЕЕ має відхилення від показників в цілому по загальному контингенту в бік достовірного збільшення частки зубів, що потребують лікування до 47,3%, вже видалені та підлягають видаленню 3,5 %. Наявність вище зазначених чинників можна розглядати як фактор бактеріальної сенсibiliзації та джерело хронічної ендогенної інтоксикації організму, що свідчить про високу потребу хворих з герпес-асоційованою БЕЕ у лікуванні генералізованого пародонтиту та у лікуванні зубів.

4. Встановлено підвищення рівня середньомолекулярних пептидів у хворих на герпес-асоційовану БЕЕ, що свідчить про наявність ендогенної інтоксикації та встановлено прямий сильний кореляційних зв'язок ($r=0,84$) між рівнем середньомолекулярних пептидів та тяжкістю ГА БЕЕ. Отримані дані створюють доказове підґрунтя для включення в схеми комплексної терапії хворих на герпес-асоційовану БЕЕ ротової порожнини та губ засобів детоксикаційної дії як загального впливу, так і безпосередньо на тканини пародонта та слизової оболонки порожнини рота на тлі професійної та індивідуальної гігієни порожнини рота.

5. Під час рецидиву захворювання на герпес-асоційовану БЕЕ ротової порожнини та губ спостерігаються зміни в усіх ланках системного імунітету, які корелюють зі зростанням ступеню тяжкості перебігу патологічного процесу, а саме, розвивається дизімуноглобулінемія внаслідок зниження концентрації IgA в сироватці крові (на 53,9-58,4 % в залежності від тяжкості захворювання); концентрації IgM (на 24,4-31,3 %) та підвищення рівня IgG (на 7,3-12,9 %). При цьому виявлено підвищення, порівняно з контролем, рівня ЦІК (на 37,3-45,1 %) без достовірної залежності від ступеню тяжкості ГА БЕЕ. Період ремісії ГА БЕЕ характеризується помірними коливаннями вмісту імуноглобулінів у сироватці крові, які недостовірно відрізнялися.

6. Порівняльний аналіз показників популяцій лімфоцитів в залежності від ступеню тяжкості перебігу герпес-асоційованої БЕЕ ротової порожнини та губ виявив низку характерних патологічних змін клітинного імунітету: під час рецидиву захворювання спостерігається достовірне збільшення в крові кількості CD3+, CD8+ і CD19+ лімфоцитів на 12,3 %, 24,8 % і 21 % відповідно у порівнянні з періодом ремісії, при цьому період рецидиву захворювання на відміну від ремісії характеризується стійким збільшенням кількості CD19+ В-лімфоцитів (в 1,3 рази), зменшенням CD16+кілерних клітин (в 1,5 рази) та CD4+Тхелперів (в 1,6 рази). Період рецидиву герпес-асоційованої БЕЕ характеризується значним збільшенням концентрації цитокінів, що виробляються Th 2-го типу (IL-4 в 3,4 разів, IL-10 в 1,4 рази у порівнянні з контролем), зменшенням цитокінів у периферичній крові, що продукуються Th 1-го типу (IFN- γ в 4,5 разів, TNF- α в 7,1 рази). Виявлена наочна відмінність у цитокіновому профілі хворих на герпес-асоційовану БЕЕ від хворих з рецидивуючим простим герпесом може свідчити про роль цитокінів у формуванні герпес-асоційованої БЕЕ.

7. Розроблено патогенетично обґрунтований комплекс лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на зменшення інтенсивності клінічних проявів герпес-асоційованої БЕЕ та профілактику рецидивів захворювання, принциповими складовими якого є призначення препарату з імуномодулюючою дією Лікопід (місцево) в комбінації з засобом детоксикаційної дії Ентеросгелем (ентерально та місцево), а також препаратом стандартної противірусної терапії Ацикловір, та доведено його високу

ефективність, що підтверджується відсутністю рецидивів захворювання впродовж двох років спостереження у 27,2 % хворих, скороченням частоти рецидивів у 2-4 рази у 38,3% хворих. Встановлено закономірність нормалізації клінічного статусу пацієнтів з позитивною динамікою параметрів місцевого та загального імунітету.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При аналізі даних анамнезу хворих на простий рецидивуючий герпес, багато формну ексудативну еритему, герпес-асоційовану багато формну еритему необхідно звертати увагу на фактори ризику виникнення рецидиву захворювання, а саме наявність загострення хронічних хвороб органів системи травлення, часті застудні захворювання, переохолодження, стреси, наявність негативних звичок (паління, вживання алкоголю) тощо. Необхідно враховувати особливості клінічного перебігу ГА БЕЕ: порушення загального стану, формування больового синдрому, інтоксикацію, астено-невротичний синдром.

2. Для визначення точного діагнозу захворювання та оцінки загального стану хвороби необхідно використовувати цитологічне дослідження матеріалу з поверхні елементів уражень для визначення наявності характерних клітин герпетичної інфекції. Діагноз доповнює визначення за допомогою ПЛР ДНК ВПГ з поверхні елементів уражень хворих. Імуноферментний метод рекомендовано застосовувати для визначення рецидиву чи первинного прояву захворювання: при рецидиві простого герпесу спостерігається наростання титрів специфічних антитіл класу IgG протягом 2-х тижнів.

3. Рекомендовано проводити диференційний підхід до етіопатогенетичної терапії на основі визначення індексів ІЕПТTh1 і ІЕПТTh2, що дає можливість проводити лікування в рецидиві захворювання на ГА БЕЕ.

4. В періоді ремісії пацієнтам з ГА БЕЕ або особам із ризиком розвитку захворювання рекомендовано проходити регулярні профілактичні огляди у стоматолога з метою підтримки стоматологічного здоров'я та належного рівня гігієни порожнини рота.

5. Для нормалізації стану імунної системи під час рецидиву захворювання до схем лікування доцільно включати препарат Лікопід із неспецифічною імуномодельюючою дією щодо збільшення активності фагоцитів (макрофагів та нейтрофілів), стимуляції синтезу специфічних антитіл та цитокінів (інтерлейкнів та інтерферонів).

6. З метою широкої детоксикаційної терапії хворих на ГА БЕЕ рекомендовано використання препарату Ентеросгель (ентерально) та місцево у вигляді аплікацій та аерозольних зрошень вогнищ ураження та слизової оболонки порожнини рота і губ.

7. Під час диспансерного спостереження необхідно проводити моніторинг клінічних та імунологічних показників. У разі необхідності проводити консультування у лікарів суміжних спеціальностей.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Шнайдер С. А. Детермінанти гуморального імунітету в розвитку герпес-асоційованої багатоформної еритеми / С. А. Шнайдер, М. Т. Денисова // The Unity of Science (medical sciences). – 2017. – № 10 (October). – Р. 87-90. *Участь здобувача полягає в обстеженні і лікуванні хворих,аналізі отриманих даних, написанні статті.*
2. Шнайдер С. А. Медико-соціальні та клінічні предиктори герпес-асоційованої багатоформної ексудативної еритеми / С. А. Шнайдер, М. Т. Денисова, А. О. Саввова // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2017. – № 6 (8). – С. 145-149. *Участь здобувача полягає в обстеженні і лікуванні хворих,аналізі отриманих даних, написанні статті.*
3. Шнайдер С. А. Зміни імунного статусу хворих на герпес-асоційовану багатоформну ексудативну еритему після проведеного лікування / С. А. Шнайдер, М. Т. Денисова // Вісник стоматології. – 2018. – № 4. – С. 7-11. *Участь здобувача полягає в обстеженні і лікуванні хворих,аналізі отриманих даних, написанні статті.*
4. Шнайдер С. А. Оцінка ендогенної інтоксикації організму у хворих на герпес-асоційовану багатоформну ексудативну еритему / С. А. Шнайдер, М. Т. Денисова, Н. О. Нонева // Journal of Education, Health and Sport. – 2017. – Vol. 7, No 2. – Р. 757-764. *Участь здобувача полягає в обстеженні і лікуванні хворих,аналізі отриманих даних, написанні статті.*
5. Шнайдер С. А. Клінічна ефективність методу комплексного лікування хворих з герпес-асоційованою багатоформною ексудативною еритемою / С. А. Шнайдер, М. Т. Денисова // East European Scientific Journal. – 2018. – № 12. – С. 70-75. *Участь здобувача полягає в обстеженні і лікуванні хворих,аналізі отриманих даних, написанні статті.*
6. Шнайдер С. А. Герпес-асоційована багатоформна ексудативна еритема: клінічні особливості розвитку та перебігу / С. А. Шнайдер, М. Т. Денисова // Вісник стоматології. – 2018. – № 3. – С. 27-31. *Участь здобувача полягає в обстеженні і лікуванні хворих,аналізі отриманих даних, написанні статті.*
7. Шнайдер С. А. Роль імунних порушень в патогенезі багатоформної ексудативної еритеми, асоційованої з простим герпесом (огляд літератури) / С. А. Шнайдер, М. Т. Денисова // Інновації в стоматології. – 2016. – № 2. – С. 50-54. *Участь здобувача полягає в зборі та аналізі літературних джерел, написанні огляду літератури.*
8. Шнайдер С. А. Особливості соматичної захворюваності у пацієнтів з герпес-асоційованою багатоформною еритемою / С. А. Шнайдер, М. Т. Денисова // Інновації в стоматології (Досягнення науки і практики в стоматології : наук.-практ. конф. в рамках VI (XIII) з'їзду Асоціації стоматологів України, м. Одеса, 23-24 жовтня 2014 р. : тези допов.) – 2014. – № 3. – С. 190. *Участь здобувача полягає в обстеженні хворих,аналізі отриманих даних, написанні тез.*

АНОТАЦІЯ

Денисова М.Т. Оптимізація діагностики та лікування хворих з багатоформною ексудативною еритемою, асоційованою з герпесвірусною інфекцією. – Рукопис.

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

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності лікування герпес-асоційованої багатоформної ексудативної еритеми порожнини рота та губ на основі вивчення клініко-імунологічних закономірностей перебігу захворювання, рівня ендотоксикації організму та обґрунтування й розробки патогенетично спрямованої терапії і профілактики захворювання.

Виявлено низку особливостей розвитку та перебігу ГА БЕЕ, змін стоматологічного статусу, показників гуморальної та клітинної ланок імунітету, факторів неспецифічної резистентності ротової порожнини та рівня ендотоксикації, які корелюють з тяжкістю перебігу захворювань та типом імунопатогенезу.

На основі ситуаційного аналізу клінічних особливостей розвитку та перебігу, ступеню тяжкості захворювання, клініко-імунологічних характеристик та рівня ендогенної інтоксикації сформовано типи імунопатогенезу ГА БЕЕ для диференційованого лікування, прогнозування тривалості ремісії й диспансерного моніторингу.

Розроблені алгоритм лікування з включенням комбінації препаратів Лікопід (місцево), Ацикловір та Ентеросгель (місцево та ентерально) та диспансерного спостереження дають можливість підвищити ефективність лікування, покращити працездатність та зменшити кількість ускладнень у хворих на ГА БЕЕ.

Ключові слова: багатоформна ексудативна еритема, герпесвірусна інфекція, діагностика, лікування, диспансерне спостереження.

АННОТАЦИЯ

Денисова М.Т. Оптимизация диагностики и лечения пациентов с многоформной экссудативной эритемой, ассоциированной с герпес-вирусной инфекцией. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук (доктора философии) по специальности 14.01.22 – Стоматология. – Государственное учреждение «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Национальной академии медицинских наук Украины», Одесса, 2018.

В диссертационной работе представлено теоретическое обобщение и новое решение актуальной научно-практической задачи, заключающейся в

повышении эффективности лечения герпес-ассоциированной многоформной экссудативной эритемы (ГА МЭЭ) полости рта и губ на основе изучения клинико-иммунологических закономерностей течения заболевания, уровня эндоинтоксикации организма и обоснования и разработки патогенетически направленной терапии и профилактики заболевания.

Выявлен ряд особенностей развития и течения ГА МЭЭ по сравнению с МЭЭ и рецидивирующим простым герпесом, изменений стоматологического статуса и состояния тканей пародонта, показателей гуморального и клеточного звеньев иммунитета, факторов неспецифической резистентности полости рта и уровня эндоинтоксикации, которые коррелируют с тяжестью течения заболеваний и типу иммунопатогенеза.

Установлены значительные нарушения иммунного статуса в повторяющийся периоде ГА МЭЭ, что проявляется выраженной дисиммуноглобулинемией, которая обусловлена повышением уровней IgG и снижением содержания IgA и IgM, а также повышением уровня ЦИК, увеличением показателей концентрации цитокинов IL-4 и IL-10 и уменьшением уровня IFN- γ , TNF- α в сыворотке крови больных, а также характерными патологическими изменениями клеточного иммунитета – достоверное увеличение в крови количества CD3 +, CD8 +, CD19 + и уменьшение CD16-клеток лимфоцитов.

Впервые показана патогенетическая роль эндогенной интоксикации в патогенезе ГА МЭЭ, выявлена прямая сильная корреляционная связь уровня эндоинтоксикации организма больных и тяжести ГА МЭЭ ($r = 0,84$).

На основе ситуационного анализа клинических особенностей развития и течения, степени тяжести заболевания, клинико-иммунологических характеристик и уровня эндогенной интоксикации сформированы типы иммунопатогенеза ГА МЭЭ для дифференцированного лечения, прогнозирования продолжительности ремиссии и диспансерного мониторинга.

Обоснована, предложена и доказана эффективность комплексной терапии больных с ГА МЭЭ с включением комбинации препаратов Ликопид (местно), Ацикловир и Энтеосгель (местно и энтерально). Разработанный алгоритм диагностики, лечения и диспансерного наблюдения дает возможность повысить эффективность лечения, улучшить работоспособность и уменьшить количество осложнений у больных ГА БЭЭ.

Ключевые слова: многоформная экссудативная эритема, герпесвирусная инфекция, диагностика, лечение, диспансерное наблюдение.

ANNOTATION

Denisova M.T. Optimization of diagnosis and treatment of patients with exudative erythema multiform associated with herpesvirus infection – As a manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of the candidate of medical sciences (PhD) in the 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 thesis is devoted to improving the effectiveness of treatment of herpes-associated exudative erythema multiforme (HA EEM) of the oral cavity and lips based on the study of clinical and immunological patterns of the disease, the level of endotoxication of the body and the rationale and development of pathogenetically directed therapy and prevention of the disease.

A number of features of the development and course of HA EEM, changes in dental status, indicators of humoral and cellular immunity, factors of nonspecific resistance of the oral cavity and the level of endointoxication, which correlate with the severity of the disease and the type of immunopathogenesis.

Based on the situational analysis of the clinical features of development and course, the severity of the disease, the clinical and immunological characteristics and the level of endogenous intoxication, the types of immunopathogenesis of HA EEM for differentiated treatment, prediction of the duration of remission and clinical monitoring are formed.

Developed treatment algorithms with the inclusion of a combination of drugs Licopid (local), Acyclovir and Enterosgel (topical and enteric) and dispensary observation provide an opportunity to increase the effectiveness of treatment, improve efficiency and reduce the number of complications in patients with HA EEM.

Keywords: exudative erythema multiforme, herpes virus infection, diagnosis, treatment, dispensary observation

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- БЕЕ - багатформна ексудативна еритема
- ГА БЕЕ - герпес-асоційована багато формна ексудативна еритема
- ВПГ – вірус простого герпесу
- РПГ – рецидивний простий герпес
- СОПР – слизова оболонка порожнини рота
- ХРГС – хронічний рецидивуючий герметичний стоматит