

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

САВЕЛЬЄВА Наталія Миколаївна

УДК [616.314.17-008.1-002.2: 616.99]-036-07-08-039.71

**ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКИ, ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ
ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ У ХВОРИХ
З ПАРАЗИТАРНОЮ ІНВАЗІЄЮ**

14.01.22 – стоматологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Одеса – 2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Харківському національному медичному університеті МОЗ України

Науковий консультант:

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 **Петрушанко Тетяна Олексіївна**, Вищий навчальний державний заклад України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України, м. Полтава, завідувач кафедри терапевтичної стоматології

- доктор медичних наук, професор **Мельничук Галина Михайлівна**, Державний вищий навчальний заклад «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України, завідувач кафедри дитячої стоматології

- доктор медичних наук, професор **Ярова Світлана Павлівна**, Донецький національний медичний університет ім. М. Горького МОЗ України, завідувач кафедри стоматології № 2 ФПО

Захист відбудеться 12 вересня 2017 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 4 серпня 2017 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

Г.О. Бабеня

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Серед пріоритетних напрямків розвитку стоматології одне з провідних місць посідає проблема вивчення етіології та патогенезу запальних і дистрофічно-запальних хвороб пародонта, зокрема, генералізований пародонтит (ГП), поширений у всіх вікових групах, який уражає більш 75 % населення у всьому світі (Мащенко І.С., 2005; Борисенко А.В., 2013). Останніми роками в Україні відмічено помітну тенденцію до зростання частоти ураження тканин пародонту, яка сягає 90 % (Павленко О.В., 2005; Білоклицька Г.Ф., 2013).

Зміни тканин пародонта у разі ГП найчастіше мають незворотній характер і призводять до порушення основних функцій пародонта, повного руйнування зубоутримуючого апарату і передчасної втрати зубів (Чумакова Ю.Г., 2008; Петрушанко Т.О., 2009; Заболотний Т.Д., 2013; Мазур І.П., 2014). Ці обставини стимулюють науковців до вивчення цієї проблеми і пошуку принципово нових ефективних схем лікування ГП (Соколова І.І., 2013; Ярова С.П., 2013; Мельничук Г.М., 2015; Рябоконт Є.М., 2016; Скиба О.В., 2016; Швець І.Є., 2016).

Хвороби пародонта часто супроводжуються супутніми соматичними захворюваннями (Назарян Р.С., 2013; Кашівська Р.С., 2016), зокрема, і паразитозами. ГП, що розвивається на тлі паразитозів, має тривалий хронічний перебіг, часто стійкий до традиційного лікування. Паразитози – ентеробіоз, токсокароз, лямбліоз – нерідко виявляються випадково при обстеженні пацієнтів із соматичною патологією або з тяжкими, рефрактерними формами ГП. Особливістю паразитозів є багаторічна присутність збудника в організмі хворого, що пов'язано з тривалим терміном життя паразитів та частою реінвазією (Бодня К.І., 2016). Це супроводжується постійною патогенною дією метаболітів паразитів на організм хворого, яка призводить до уражень органів травного тракту та інших систем, а також розвитку авітамінозів, порушень ферментативної, гормональної функції, дисбактеріозу, розладів психоемоційної сфери, імунодепресії та алергізації. Механізми негативного впливу паразитозів на перебіг ГП хронічного перебігу до теперішнього часу залишаються не достатньо дослідженими.

Серед провідних чинників виникнення і розвитку ГП виділяють мікробний вплив і реакцію імунної системи. Проте, незважаючи на чисельні дослідження, до тепер недостатньо висвітлена роль деяких різновидів мікрофлори в етіології ГП та не конкретизовані імунні механізми у розвитку захворювання. Практично відсутні дані про те, яких особливостей патогенезу та клінічному перебігу ГП надає паразитарна інвазія.

Незважаючи на постійні зусилля з оптимізації лікування ГП, радикальних успіхів у вирішенні цієї проблеми досягти поки не вдалося. Одним із пояснень цього є неповне врахування мікробіологічних, імунологічних та патоморфологічних особливостей даного процесу. У вітчизняній і закордонній літературі відсутні дані щодо комплексного підходу до лікування хворих на ГП при поєднанні з паразитозами. Це і стало підґрунтям для проведення наших наукових досліджень.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи Харківського національного медичного університету з проблеми «Стоматологія» «Удосконалення та розробка нових індивідуалізованих методів діагностики та лікування стоматологічних захворювань у дітей та дорослих» (номер державної реєстрації 0112U002382) та «Розробка нових методів діагностики, лікування та профілактики патології щелепно-лицевої ділянки у дітей та дорослих» (номер державної реєстрації 0115U000230). Здобувач є співвиконавцем окремих розділів зазначених тем.

Мета та завдання дослідження. Метою дослідження було патогенетичне обґрунтування концепції комплексного лікування хворих на генералізований пародонтит хронічного перебігу I і II ступенів розвитку при поєднанні з паразитозами з використанням препаратів антимікробної, віруцидної, фунгіцидної, антипротозойної, адаптогенної, антидисбіотичної, антиоксидантної, протизапальної, регенеративної та імуномодулюючої дії.

Для досягнення мети дослідження були поставлені наступні **завдання**:

1. Визначити особливості розвитку ГП хронічного перебігу I і II ступенів розвитку у хворих на тлі паразитарної інвазії (ентеробіоз, токсокароз, лямбліоз).
2. Вивчити видовий склад мікрофлори, що колонізує пародонтальні кишені хворих на ГП хронічного перебігу I і II ступенів при поєднанні його з паразитозами, зв'язок тяжкості захворювання та його прогресування зі ступенем мікробної інвазії тканин пародонта.
3. Вивчити стан місцевого і системного імунітету, цитокинової мережі та характер імунних розладів у хворих на ГП хронічного перебігу I і II ступенів при супутніх паразитозах та зв'язок із клінічним станом пародонта. Виділити прогностично несприятливі показники прогресування ГП.
4. Визначити етіологічні та патогенетичні механізми розвитку ГП при поєднанні його із паразитозами, окреслити роль та місце мікробної інвазії, вклад гуморальних і клітинних імунних чинників у розвиток і прогресування захворювання.

5. Встановити патогенетичну роль перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у розвитку ГП хронічного перебігу на тлі паразитарної інвазії, оцінити стан антиоксидантного захисту (АОЗ).

6. Обґрунтувати та розробити метод комплексного патогенетичного лікування хворих на ГП хронічного перебігу I і II ступенів, ускладненого паразитозами, шляхом використання препаратів з антимікробними, віруцидними, фунгіцидними, антипротозойними, адаптогенними, антидисбіотичними, антиоксидантними, протизапальними, регенеративними та імуномодулюючими властивостями.

7. Оцінити ефективність розробленого комплексного методу лікування хворих на ГП хронічного перебігу на тлі паразитарної інвазії за основними клінічними змінами у пародонті, частотою рецидивів та ускладнень, тривалістю ремісії впродовж 1 року, а також ступенем мікробної колонізації тканин пародонта, показниками імунореактивності організму.

Об'єкт дослідження – клінічні зміни пародонта, мікроекологічні порушення порожнини рота, стан системного й місцевого імунітету хворих на ГП хронічного перебігу I і II ступенів розвитку у поєднанні з паразитозами.

Предмет дослідження – діагностичні аспекти пародонтологічного статусу хворих на генералізований пародонтит I і II ступенів розвитку на тлі паразитарної інвазії; ефективність запропонованого патогенетичного лікування та профілактики у них.

Методи дослідження: клінічні, мікробіологічні, імунологічні, цитологічні, біохімічні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше надано розгорнуту характеристику клінічної картини ГП хронічного перебігу I і II ступенів в осіб із супутніми паразитозами (ентеробіозом, токсокарозом, лямбліозом).

Установлено, що в осіб, уражених паразитозами, ГП перебігає клінічно важче, ніж в осіб без паразитарної інвазії. Кількість хворих основної групи ГП I і II ступенів була вищою, ніж групи порівняння за наступними показниками: кровоточивості ясен – на 13-18%; галітозу – на 19-24%; виділення серозно-гнійного ексудату – на 8-46%. Крім того, у хворих на ГП I ступеня розвитку, ускладненого паразитарними інвазіями, порівняно з такими без неї, були вищими: глибина пародонтальних кишень – на 0,33-0,54 мм, висота рецесії ясен – на 0,5-0,7 мм, рівень втрати епітеліального прикріплення – на 0,83-1,24 мм, індекси ОНІ-S, SBI, РМА і PI – відповідно на 7,1 -12,1 %, 8,5-12,5%, 7,6-9,7% і 15,3-26,5%, за ГП II – відповідно: 0,2-0,6 мм; 1,3-1,4; 1,5-2,0 мм; 47,0-53,4%; 13,4 -18,4%; 15,0-21,1%; 34,4-44,5%. Паразитарні інвазії сприяють розвитку ГП у молодому віці (20-30 років) та зумовлюють його прискорене прогресування. Показано що, паразитози надають захворюванню прогресуючого характеру, сприяють розвитку ГП у молодому віці (20-30 років) і швидкому переходу

I ступеня у II, спричиняють підвищення ступеня колонізації пародонтальних кишень умовно-патогенними і патогенними мікробами, змінюють видове представництво мікробів в асоціаціях.

Вперше встановлено, що розвиток ГП пародонта, поєданого з паразитарною інвазією, відбувається виключно на тлі зниження показників місцевого та системного імунітету. Доведено, що особливістю запального процесу в пародонті хворих із супутніми паразитозами є підвищена інфільтрація тканини пародонта лімфоцитами та еозинофільними гранулоцитами при одночасному зниженні у ротовій рідині активності лізоциму (у хворих за ГП I ст. на 26-37%, II ст. – 33-44%) та вмісту sIgA (у хворих за ГП I ст. на 33-37%, II ст. – 42-48%), підвищенням рівня загального білку (у хворих за ГП I ст. в 4,7 раза, II ст. – 5,1), підвищенням позаклітинної пероксидазної активності (у хворих за ГП I ст. в 1,7-1,9 раза, II ст. – 1,9-2,1), зниженням бактерицидної активності слини (за ГП I ст. на 8,9-9,1%, II ст. – 11,4-12,7%), низьким рівнем антитіл до етіологічних інфекційних агентів та їхньою зниженою афінністю (у хворих за ГП I і II ст. в 1,5-1,7 % раза), слабкою поглинальною і травною здатністю нейтрофілів, підвищенням у периферичній крові в популяції Th-лімфоцитів частки Th2-клітин, порушенням співвідношення Th1/Th2, збільшенням числа апоптичних лімфоцитів, зменшенням числа моноцитів, що експресують Toll-подібні рецептори (TLR), зниженням продукції ІЛ-2.

Вперше встановлено раніше невідому роль деяких мікробів у розвитку ГП: патогенні й умовно-патогенні грампозитивні коки (*Streptococcus pyogenes*, *S. aureus*, *Staph. epidermidis*, *Staph. haemolyticus*) здатні експресувати на своїй поверхні антигени мімікрії тканинних структур пародонта, які модифікують силу і спрямованість імунної реакції, надають хронічному запаленню елементів аутоімунного процесу та сприяють генералізації запалення.

Вперше визначено роль та місце інфекційного чинника, алергічних реакцій, аутоімунних процесів у патогенезі ГП хронічного перебігу, який супроводжується паразитарною інвазією.

На підставі аналізу основних імунопатогенетичних чинників вперше визначено ієрархічну роль імунних показників: у патогенезі хронічного запалення за ГП із супутніми паразитозами провідну роль відіграють аутоантитіла до тканин пародонта, а також ЦІК, активовані компоненти комплементу, Т-клітини гіперчутливості сповільненого типу (ГСТ). На ранніх стадіях запального процесу у цих хворих важливим прозапальним чинником є оксид азоту та продукти ПОЛ. Отримані дані дозволяють розглядати патогенез ГП в осіб, уражених паразитозами, як хронічне запалення з елементами аутоімунних реакцій та Т-клітинних реакцій ГСТ, які взаємно потенціюють і

підтримують одне одного, поглиблюючи патологічні зміни та обтяжуючи перебіг захворювання.

Вперше обґрунтовано доцільність застосування в комплексній терапії хворих на ГП хронічного перебігу I і II ступенів, ускладненого паразитарною інвазією комбінацію препаратів із різноспрямованою дією. Доведено, що під її впливом зменшуються клінічні ознаки хвороби (За ГП I ст: РМА – у 6 разів; SBI – у 4,9; PI – у 4,0; глибина пародонтальних кишень – у 1,9 раза; II ст. – відповідно: в 3,6; 5,1; 5,1; 2,0), відновляються структура і функції пародонта, протягом 1 року не спостерігається рецидивування захворювання завдяки відновленню та підтримці нормального біоценозу ротової порожнини та місцевого й системного імунітету, нормалізації цитокінового статусу пацієнтів.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено патогенетично-обґрунтований спосіб комплексного лікування хворих на ГП хронічного перебігу I і II ступенів розвитку при поєднанні з ентеробіозом, токсокарозом, лямбліозом.

Для підвищення місцевого імунітету, корекції розладів у системному імунітеті й системі фагоцитарних клітин та пригнічення аутоімунних процесів запропоновано включення до комплексного лікування хворих на ГП хронічного перебігу I і II ступеня комбінацію препаратів з імуномодулюючим ефектом, які взаємно посилюють один одного, що дозволяє ліквідувати імунозапалення, досягти клінічного поліпшення, запобігати або сповільнювати терміни переходу I ступеня розвитку захворювання в II, попереджувати виникнення рецидивів.

Визначено прогностично значимі цитокіни, показники яких дозволяють прогнозувати перебіг ГП та оцінити ефективність проведеної терапії. На розвиток захворювання вказують прогресивне підвищення рівнів ІЛ-1 β , ФНПа (більше, ніж у 3 рази), динамічне підвищення співвідношення ІЛ-1 β /ІЛ-10, достовірне зниження рівня ІЛ-2.

Результати дослідження впроваджено в науково-педагогічний процес кафедри терапевтичної стоматології Одеського національного медичного університету, кафедри терапевтичної стоматології та стоматології інтернів ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», кафедри стоматології Харківського національного медичного університету, кафедри терапевтичної стоматології ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», а також у лікувальний процес КУ «Полтавський обласний центр стоматології» ВДНЗ «Українська медична стоматологічна академія», консультативно-поліклінічного відділу ДУ «Інституту стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», Університетського стоматологічного центру Харківського національного медичного університету, КЗОЗ «Обласна стоматологічна поліклініка»

м. Харків, КЗОЗ «Харківська стоматологічна поліклініка №2», КЗОЗ «Харківська стоматологічна поліклініка №4».

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно вибрана тема й напрямки дослідження, узагальнена й проаналізована література з обраної проблеми, визначені мета й основні завдання роботи, розроблена методологія дослідження, проведене обстеження хворих на ГП при поєднанні з паразитозами в динаміці. Лабораторні дослідження виконані автором спільно зі співробітниками Інституту мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України. Здобувач самостійно провела оцінку отриманих результатів клінічних, імунологічних, мікробіологічних, біохімічних і цитологічних досліджень, особисто виконала систематизацію, математичну обробку й аналіз всіх отриманих результатів досліджень, узагальнення отриманих даних, сформулювала всі положення, висновки й практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації висвітлені й обговорені на міжвузівській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 2012), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Епідеміологічні та клінічні аспекти профілактики, діагностики та лікування розповсюджених інфекційних хвороб сучасності» (Харків, 2012), II Слобожанському стоматологічному форумі «Мультидисциплінарний підхід у стоматології» (Харків, 2012), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Здоров'я сучасної людини у духовно-соціальному та фізичному вимірі» (Харків, 2013), Всеукраїнській науково-практичній конференції і пленумі Асоціації інфекціоністів Сумщини - «Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти» (Суми, 2013), науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів «Сучасні досягнення стоматологічної науки, практики та освіти» (Харків, 2013), III Слобожанському стоматологічному форумі «Сучасні досягнення у профілактиці, діагностиці та лікуванні стоматологічних захворювань» (Харків, 2013), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Вітчизняна та світова медицина: вимоги сьогодення» (Дніпропетровськ, 2014), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Роль та місце медицини у забезпеченні здоров'я людини у сучасному суспільстві» (Одеса, 2014), міжнародній науково-практичній конференції «Нове у медицині сучасного світу» (Львів, 2014), 69-й науково-практичній конференції з міжнародною участю «Вопросы современной медицинской науки» (Самарканд, 2015), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Мультидисциплінарний підхід в лікуванні ортодонтичних пацієнтів» (Полтава, 2015), науково-практичній конференції з участю міжнародних спеціалістів «Актуальні питання боротьби з інфекційними захворюваннями» (Харків, 2015), науково-практичній конференції «Гофунговські читання»

(Харків, 2015, 2016), науково-практичній конференції «Актуальні проблеми та перспективи підготовки лікарських кадрів у ХНМУ» (Харків, 2016), науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 75-річчю професора Рузіна Геннадія Петровича (Харків, 2016), міжнародній науково-практичній конференції: «Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини», присвяченій пам'яті професора В.П. Голіка (Харків, 2016).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковані 40 наукових робіт, з них 15 статей – у фахових виданнях України, 7 – у закордонних журналах, 18 – у матеріалах і тезах наукових конгресів, з'їздів і конференцій. Отримано 3 патенти на корисну модель.

Об'єм і структура дисертації. Дисертація викладена на 390 сторінках принтерного тексту, ілюстрована 38 рисунками та містить 101 таблицю. Складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, 9 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (614 джерел, з яких 100 – латиницею).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ

Обґрунтуванням мети дослідження були помітна тенденція до зростання частоти ураження тканин пародонта в населення України (більше 90%), практична відсутність даних щодо вкладу окремих чинників гуморального й клітинного імунітету в патогенез захворювання, патоморфологічних та мікробіологічних особливостей даного процесу та ще менше інформації про особливості патогенезу та клінічного перебігу ГП при паразитарній інвазії.

Матеріали та методи дослідження. Було обстежено 630 пацієнтів, які були поділені на три групи. Основну групу склали 540 осіб (1 група), які хворіють на генералізований пародонтит (ГП) хронічного перебігу I і II ступенів розвитку на тлі паразитарної інвазії, з них 180 осіб – із супутнім ентеробіозом (1А підгрупа), 180 осіб – із токсокарозом (1Б підгрупа) і 180 осіб – із лямбліозом (1В підгрупа). Групу порівняння склали 90 хворих на ГП без паразитарної інвазії (2 група). В основну групу були включені хворі на ГП, що звернулися за медичною допомогою на кафедрі медичної паразитології і тропічних хвороб Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України (зав. кафедри – д.мед.н., проф. Бодня К.І.), в яких було проведено стоматологічне обстеження та лікування на кафедрі стоматології Харківського національного медичного університету. В якості контролю були залучена група з 30 осіб без патології пародонта й без паразитозів та хронічної патології інших органів і систем, які на період обстеження вважалися практично здоровими особами (ПЗО).

Із метою виключення вікової множинності патології у досліджені групи включали осіб у віці 20-40 років. Критеріями виключення були хронічні захворювання внутрішніх органів, серцево-судинна патологія, хронічні захворювання нервової й ендокринної систем, аутоімунна патологія, алергічні захворювання.

Діагноз ГП встановлювали на підставі рекомендацій ВООЗ (1995), відповідно до МКХ-10; він був верифікований з урахуванням патогномонічних клінічних проявів захворювання й даних лабораторних методів дослідження. Встановлення діагнозу здійснювали на підставі скарг хворих, даних анамнезу, клінічного огляду, визначення пародонтальних індексів: гігієни Гріна-Вермільона (ОHI-S), РМА (Parma), PI (Рассела), кровоточивості за Мюлеманом (SBI) і рентгенологічних показників відповідно до систематики хвороб пародонта за М.Ф.Данилевським, 1994.

Діагноз ентеробіозу, токсокарозу й лямбліозу хворим на ГП встановлювали на вищевказаній кафедрі медичної паразитології і тропічних хвороб відповідно до загальноприйнятих критеріїв і методичних вказівок (Найт Р., 1985; Чебішев Н.В. з співав., 1998; Возіанова Ж., 2000; Бодня К.І. і спіавт., 2011).

Мікробіологічні, імунологічні та біохімічні дослідження були проведені на базі ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України». Мікробіологічні дослідження включали виділення та ідентифікацію мікроорганізмів з використанням техніки аеробного й анаеробного культивування. Забір клінічного матеріалу (вміст зубоясеневі борозни або пародонтальних кишень) проводили за допомогою стандартного стерильного тампона транспортної системи «Sarstedt» (Німеччина). Для подальшого культивування використовували набір поживних середовищ фірми «Bio Merieux» (Франція); для аеробних і факультативних бактерій – шоколадний агар з РVХ; для анаеробних бактерій – Шедлер агар +5 % еритроцитів барана; для грибів – агар Сабуро з гентаміцином + хлорамфенікол. Культивування матеріалу на поживних середовищах здійснювали в термостаті при температурі 37°C 3-5 діб, анаеробних культур – мікроанаеростатах фірми «Bio Merieux».

Ідентифікацію виділених чистих культур проводили за морфолого-культуральними й біохімічними ознаками за допомогою діагностичних панелей «Bio Merieux»: API Staph., API Srept, API 20E, API 20, API Candida, API 20 CAUX. За результатами кількісних досліджень мікрофлору виражали у колонієутворюючих одиницях у перерахунку на 1 мг – КУО/мл.

Стан місцевого імунітету оцінювали за вмістом у ротовій рідині лізоциму, sIgA, mIgA, IgG, а також за бактерицидністю ротової рідини, яку забирали вранці натщесерце без додаткового стимулювання. Вміст лізоциму у ротовій рідині визначали методом дифузії в агарі згідно з рекомендаціями

Е.Ф. Чернушенко й Л.С. Когосової (1978), а IgA, M, G і sIgA – спектрофотометрично у присутності ПЕТ-6000 (В.В. Чиркин, 1990). Бактерицидність ротової рідини визначали нефелометрично за методикою О.В. Смирнової, Т.А. Кузьміної (1966).

Стан системного імунітету оцінювали за вмістом у сироватці крові IgA, IgM, IgG, IgE, ЦІК, активності комплементу, вмісту антитіл до етіологічних інфекційних агентів і спільної антигенної детермінанти (САД), афінності антитіл, вироблених IgG, за популяційним і субпопуляційним складом лімфоцитів периферичної крові, проліферативної активності лімфоцитів, щільності експресії TLR на моноцитах і Т-лімфоцитах, за фагоцитарною і біоцидною активністю нейтрофілів крові, їх здатністю продукувати активні форми кисню у тесті з нітросинім тетразолієм (НСТ-тесті).

За допомогою імуно-ферментного аналізу у сироватці крові визначали: рівень IgE (згідно з інструкцією, що додається до набору реактивів), титр антитіл (IgG) до мікроорганізмів і спільної антигенної детермінанти (САД) бактерій (С. В. Філатової, 2001), вміст Ig-антитіл до САД на приладі Stat Fax 303 Plus (В.В. Pinegin et.al., 1995), вміст цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП α , ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-2, ГМ-КСФ у периферичній крові (з використанням спеціальних тест-систем «Вектор-Бест», Кольцово, Новосибірськ), концентрацію аутоантитіл до колагену, еластину й АГ пародонта на апараті Stat Fax 303 Plus.

Активність комплементу оцінювали за 50% гемолізом еритроцитів барана за методом Chudomels у модифікації Н.І. Кондрашової (1974), а рівень ЦІК в сироватці крові визначали методом селективної преципітації ПЕГ-6000 (В.М. Фролов, 1991).

Афінність антитіл (IgG) оцінювали за допомогою відносної величини за методикою R. Luxton і E. Tompson (1990) та Я.І. Тельнюк зі співавт. (2003).

Спонтанну й індуковану фітогемагглютиніном (ФГА) проліферативну активність лімфоцитів вивчали в культурі клітин *in vitro*. У роботі нами була використана реакція бласттрансформації фагоцитів (РБТЛ) згідно з викладом Х. Шютг на приладі «Ветта-1». Інтенсивність проліферації клітин оцінювали морфологічно за відсотком у культурі клітин бластних форм лімфоцитів (Шютг Х., 1987). Популяційний і субпопуляційний склад лімфоцитів периферичної крові вивчали методом проточної лазерної цитометрії з використанням моноклональних антитіл різної специфічності на апараті FACSC Calibur (США). Вміст Th1 і Th2 клітин оцінювали за вмістом у цитоплазмі лімфоцитів ІЛ-4 і ІНФ γ (Ханулова Л.М., 1999; Дамбаєва С.В., 2002).

Фагоцитарну активність нейтрофілів крові визначали згідно з інструкцією Е.У. Пастера із співавт. (1989). Бактерицидну здатність фагоцитів оцінювали за методом S.Nielsen (1995).

Експресію на клітинах TLR 1, 2, 3-молекул вивчали методом імунофлюоресценції з використанням наборів відповідних моноклональних антитіл (AbD Serotec, Великобританія й Alexis Biochemicals Сан Дієго, США). Популяцію моноцитів, Т-лімфоцитів із загальної популяції мононуклеарів виділяли за допомогою комплемент-залежної цитокинової реакції (Зарецька Ю.М., 1983). Інтенсивність флюоресценції окремих клітин реєстрували на флюоресцентному спектрофотометрі (Hitachi Г-4010, Японія), її виражали у відносних одиницях (в.о.). Увесь діапазон флюоресценції клітин поділяли на 3 рівних частини: 0,05-0,20 в.о. вважали слабкою, 0,21-0,40 в.о. – середньою, 0,41-0,60 в.о. – сильною. У кожному зразку вивчали по 200 клітин.

Для приготування гіперімумної моноспецифічної сироватки було використано 5 кролів породи шиншила, які знаходилися в умовах, що відповідали міжнародним нормам GLP. За антигенів використовували водно-сольові екстракти пародонта, отримані методом 3М KCL екстракції. В імунних реакціях використовували фракцію з молекулярною масою 80000 - 160000. Вміст білку в екстракті складав (0,7-1,0 %).

Для виявлення антигенів мімікрії у мікроорганізмів, вилучених з пародонтальних кишень хворих на ГП, слизової оболонки ясен хворих на хронічний катаральний гінгівіт, зубоясеневі борозни практично здорових осіб (ПЗО) використали реакцію аглютинації з тканинноспецифічними сироватками (Чернушенко Е.Ф., 1978). Цитокинопродукуючу здатність мононуклеарів крові вивчали в культурі клітин *in vitro*.

Ступінь Т-клітинної сенсibiliзації організму тканинними антигенами пародонта оцінювали за рівням міграційного індексу (MI) у реакції міграції гальмування лейкоцитів (РГМЛ) (Фримель, Г., 1987).

Клітинний склад пародонтальних кишень вивчали у мазках, приготованих з вмісту кишень і забарвлених Азур II-еозин. Ідентифікували клітини морфологічно, а також вираховували відсоток інтактних, пошкоджених і зруйнованих одиниць.

Загальний білок у ротовій рідині визначали за Lowry і співавт. (1951), пероксидазну активність визначали за Л.Ф. Азнабаєвою (2002).

Для оцінки інтенсивності вільнорадикального окиснення (ВРО) використовувався скринінговий метод індукованої хемілюмінесценції сироватки крові.

Активність каталази визначали спектрофотометрично за зниженням перекису водню у середовищі, супероксиддисмутази (СОД) – в тесті з нітросинім тетразолієм.

У сироватці крові визначали кінцевий продукт оксиду азоту (NO) нітрит (NO₂) спектрофотометрично (Голиков П.П. з співавт., 2000; Синяченко, О. В., 2001).

Статистичну обробку результатів було проведено за допомогою Microsoft Excel 2007 і програми «MedStat» (серійний №MS000055) ДНПП ТОВ «Альфа» згідно з рекомендаціями до статистичної обробки медико-біологічних даних (Лакин, Г. Ф., 1990; Гланц, С., 1999).

Для лікування ці хворі залежно від застосованого способу медикаментозної терапії були нами поділені на підгрупи: основні (32 хворих на ГП I ступеня та 60 хворих на ГП II ступеня розвитку з ентеробіозом – підгрупа 2А; 30 хворих на ГП I ступеня та 60 хворих на ГП II ступеня розвитку з токсокарозом – підгрупа 2Б; 24 хворих на ГП I ступеня та 66 хворих на ГП II ступеня розвитку з лямбліозом – підгрупа 2В) і контрольні (30 хворих на ГП I ступеня та 58 хворих на ГП II ступеня розвитку з ентеробіозом – підгрупа 3А); 30 хворих на ГП I ступеня та 60 хворих на ГП II ступеня розвитку з токсокарозом – підгрупа 3Б; 24 хворих на ГП I ступеня та 66 хворих на ГП II ступеня розвитку з лямбліозом – підгрупа 3В). У підгрупах 2А, 2Б і 2В застосовували запропонований нами комплекс (табл.2), у підгрупах 3А, 3Б, 3В – традиційний (табл.1).

Таблиця 1

Традиційна терапія контрольних підгруп хворих на ГП за наявності паразитарної інвазії

№ п/п	Препарат	Дозування	Терміни	Механізм дії
1	2	3	4	5
ГП I і II ст. розвитку на тлі ентеробіозу, токсокарозу, лямбліозу				
Місцево				
1.	«Метрогил-Дента»	Інстиляції в п\к та аплікації на ясна	ГП I ст. – 10 днів ГП II ст. – 14 днів.	Має протимікробну та антисептичну дію
2.	«Аекол»	Інстиляції в п\к та аплікації на ясна	ГП I ст. – 10 днів ГП II ст. – 14 днів.	Метаболічна, противиразкова, антиоксидантна та протизапальна дії; прискорює загоєння ран, стимулює репарацію, відновлює капілярний кровообіг, нормалізує проникність тканин та капілярів
3.	Зубна паста «Лесной бальзам при воспалении десен»	Вранці і увечері	ГП I і II ст. – під час лікування. Після лікування за ГП I ст. – 1 міс.; за ГП II ст. – 2 міс.	Протизапальна, протисверб'язна та репаративна властивості
4.	Ополіскувач «Лесной бальзам при воспалении десен»	Вранці і увечері	ГП I і II ст. – під час лікування. Після лікування за ГП I ст. – 1 міс.;	Протизапальна, протисверб'язна та репаративна властивості

			за II ст. – 2 міс.	
Системно				
1.	«Ехінацея композитум С»	Внутрішньом'язово: 1-3 рази на тиждень по 1 ампулі 2,2 мл	Впродовж 10 днів	Імуностимулююча, протизапальна та дезінтоксикаційна дії за рахунок нормалізації процесів клітинного й гуморального імунітету; підвищення неспецифічної імунної відповіді, поліпшення виведення токсинів з організму
2.	«Лінекс»	По 1 пігулці 2-3 рази на добу	Впродовж 10 днів	Препарат чинить протидисбіотичну дію

Таблиця 2

**Запропонований лікувально-профілактичний комплекс
для хворих на ГП за наявності паразитарної інвазії**

№ п/п	Препарат	Дозування	Терміни	Механізм дії
1	2	3	4	5
I етап				
ГП I і II ст. розвитку на тлі ентеробіозу, токсокарозу, лямбліозу				
Місцево				
1.	«Декасан»	Іригації та інстиляції в п/к	ГП I ст. – 10 днів ГП II ст. – 14 днів.	Антимікробна, віруцидна, фунгіцидна та антипротозойна дії; виявляє десенсибілізуючі й протизапальні властивості
2.	«Катомас»	Інстиляції в п/к та аплікації на ясна	ГП I ст. – 10 днів ГП II ст. – 14 днів.	Антиоксидантна, імуномодулююча, протимікробна, протизапальна та епітелізуюча дії
Системно				
1.	«Ербісол»	Внутрішньом'язово, увечері. ГП I ст. – по 4 мл - 10 днів; ГП II ст. – по 4 мл - 10 днів та по 2 мл. додатково 10 днів.		Імуномодулююча, детоксуюча, протизапальна, антиоксидантна, мембраностабілізуюча, репаративна, гепатопротекторна дія; здатний інгібувати аутоімунні та алергічні процеси, відновлювати баланс активності Th1-лімфоцитів і Th2-лімфоцитів
2.	«Олія шавлії»	Системно, згідно з інструкцією	ГП I ст. – 1 міс.; ГП II ст. – 2 міс.	Рослинний адаптоген. Має протизапальні, антимікробні, кровоспинні, загальнозміцнюючі властивості
3.	«Квертулін»	Системно, згідно з інструкцією	ГП I і II ст. – 1 міс.	Профілактика дисбактеріозу; антиоксидантна, мембрано- та

				капіляростабілізуюча дії
II етап				
ГП I і II ст. розвитку на тлі ентеробіозу, токсокарозу				
Місцево				
1.	Пародонтальний гель «Лізомукоїд»	Інстиляції в п'як та аплікації на ясна.	ГП I ст. – 10 днів ГП II ст. – 14 днів	Антимікробна, імунотропна, протизапальна, регенеративна, антиоксидантна дія; регулює мікробіоценоз порожнини рота
2.	Ополіскувач «Грейпфрутовий»	Полоскання 3 експозицією, (згідно 3 інструкцією)	ГП I і II ст. – під час лікування. Після лікування за ГП I ст. – 1 міс.; за ГП II ст. – 2 міс.	Рослинний адаптоген – профілактика рецидивів генералізованого пародонтита
3.	Зубна паста «Lacalut flora»	Вранці і увечері	ГП I і II ст. – під час лікування. Після лікування за ГП I ст. – 1 міс.; за ГП II ст. – 2 міс.	Має високі очисні, пародонтопротекторні, антигалітозні ефекти
Системно				
1.	«Масляний екстракт семян тыквы»	Системно, згідно з інструкцією	ГП I ст. – 1 міс.; ГП II ст. – 2 міс.	Адаптоген, нормалізує метаболізм, має жовчогінну, гепатопротекторну, антисклеротичну, регенеруючу, антиоксидантну дії
II етап				
ГП I і II ст. розвитку на тлі лямбліозу				
Місцево				
1.	Пародонтальний гель «Abigel»	Інстиляції в п'як та аплікації на ясна.	ГП I ст. – 10 днів ГП II ст. – 14 днів.	Протизапальна, в'яжуча, антисептична, закріплювальна та кровоспинна дії
2.	Зубна паста «Lacalut flora»	Вранці і увечері	ГП I і II ст. - під час лікування. Після лікування за ГП I ст. – 1 міс.; за II ст. – 2 міс.	Має високі очисні, пародонтопротекторні, антигалітозні ефекти
3.	Ополіскувач «Listerine Total Care»	Вранці і увечері	ГП I і II ст. - під час лікування. Після лікування за ГП I ст. – 1 міс.; за II ст. – 2 міс.	Протизапальна, антиоксидантні, антимікробні, кровоспинні, антигалітозні властивості; зменшує швидкість утворення зубного каменю
Системно				
1.	«Масляний екстракт семян тыквы»	Системно, за інструкцією	ГП I ст. – 1 міс.; ГП II ст. – 2 міс.	Адаптоген, нормалізує метаболізм, має жовчогінну, гепатопротекторну, анти-

				склеротичну, регенеруючу, антиоксидантну дії.
--	--	--	--	---

Результати дослідження та їх обговорення. Усі обстежені пацієнти були розподілені за ступенем розвитку ГП та віком. Встановлено, що відносна кількість хворих на ГП II ступеня з ентеробіозом (66 %), токсокарозом (66,5 %), лямбліозом (73,3 %) була значно більша від такої серед хворих на ГП без паразитарної інвазії (33,3 %). Виявлено, що при паразитозах збільшується кількість хворих на ГП I і II ступенів розвитку серед осіб молодого віку (20-30 років).

Кількість хворих основної групи ГП I ст. розвитку, в яких виявили вищий відсоток відхилень, ніж у групи порівняння, була за показниками: кровоточивість ясен – на 13-18%; рухомості зубів I ст. – на 15-26%; галітозу- на 18-23%; виділення серозно-гнійного ексудату – на 8-14%. Крім того, у хворих на ГП I ст. розвитку, ускладненого паразитарними інвазіями (1А, 1Б, 1В), порівняно з такими без них, були вищими: глибина пародонтальних кишень – на 0,33-0,54 мм, висота рецесії ясен – на 0,5-0,7 мм, рівень втрати епітеліального прикріплення – на 0,83-1,24 мм, індекси ОНІ-S, SBI, РМА і РІ – відповідно на 7,1-12,1 %, 8,5-12,5 %, 7,6-9,7% і 15,3-26,5 %.

Кількість хворих основної групи ГП II ст. розвитку із патологічними симптомами також була вищою, ніж у групи порівняння, за тими ж показниками: кровоточивості ясен – на 4,0%; рухомості зубів II ст. – на 25-33%; галітозу – на 39-43%; виділення серозно-гнійного ексудату – на 30-36 %. Інші показники цих хворих також були вищими, ніж у групи порівняння: глибина пародонтальних кишень – на 0,2-0,6 мм, висота рецесії ясен – на 1,3-1,4 мм, рівень втрати епітеліального прикріплення – на 1,5-2,0 мм, індекси ОНІ-S, SBI, РМА і РІ – відповідно на 47,0-53,4 %, 13,4-18,4 %, 15,0-21,1 % і 34,4-44,5 %.

Дослідженням мікробного обсіменіння обстежених доведено, що в представників групи ПЗО патогенні види мікроорганізмів не виявлялися. Мікроорганізми зубоясеневі борозни представлені *Streptococcus salivaris*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus sanguis*, *Neisseria*, *Staph. capitis*, *Staph. epidermidis*, а вміст мікробів не перевищував 10^3 КУО/мл.

У хворих ГП на тлі паразитарної інвазії основної групи (підгрупи 1А, 1Б, 1В) було вилучено 250 штамів мікроорганізмів, 224 штами бактерій і 26 штамів грибів роду *Candida*, а в групи порівняння (без паразитарної інвазії) вилучено всього – 192 штами, з них – 171 штама бактерій і 21 штама грибів. При цьому встановлено, що видовий склад мікрофлори пародонтальних кишень у хворих на ГП, поєднаного з паразитозами, істотно не відрізняється від такого ж у хворих на ГП без них. Відмінностей у видовому складі мікробів також не було між хворими як I, так і II ступенів розвитку захворювання. У той же час, при

паразитарній інвазії, патогенна й умовно-патогенна мікрофлора висівалася у більшому відсотку випадків, і вона мала значно більший ступінь колонізації пародонтальних кишень, ніж без інвазії. Слід зазначити, що у хворих на ГП I і II ступенів розвитку обох груп порівняно із групою ПЗО сапрофітна мікрофлора висівалася в малому відсотку випадків – *Staphylococcus capitis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus salivaris*, *Streptococcus mutans*, але при поєднанні з паразитами вона вилучалася практично вдвічі рідше, ніж без такого поєднання.

В основній групі у разі II ступеня ГП порівняно з I частота виділення мікробів родів *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterobacteriaceae*, анаеробних грамнегативних бактерій, грибів роду *Candida* дещо вища, а також вищий рівень колонізації ними пародонтальних кишень (10^7 КУО/мл та 10^6 - 10^7 КУО/мл відповідно).

Отримані дані вказують на те, що дистрофічно-запальний процес у пародонті в осіб, інвазованих паразитами, супроводжується збільшенням видової кількості мікроорганізмів у пародонтальних кишнях. Такий мікробний склад, на нашу думку, є чинником посилення запальних процесів у пародонті, змін функціональних і антигенних властивостей тканин пародонта, а також чинником модуляції місцевих і системних імунних реакцій. Серед вивчених паразитозів найбільші зміни були при лямбліозі.

У цих хворих на ГП на тлі паразитозів, на відміну від хворих без паразитозів, у пародонтальних кишнях виявилися: підвищене абсолютне число клітин (в 1,5-1,6 раза) та еозинофільних гранулоцитів, збільшення абсолютного числа лімфоцитів (в 1,66 раза), зниження абсолютного й відносного числа інтактних нейтрофілів (в 1,23 раза) і незруйнованих епітеліальних клітин (в 1,17 раза), а також підвищений абсолютний вміст макрофагів, лімфоцитів, еозинофільних гранулоцитів. Це свідчить про більш високий рівень запалення в пародонті хворих на ГП I та II ступенів на тлі паразитозів, ніж без них. Слід зауважити, що клітинний вміст пародонтальних кишень у хворих на ГП, уражених паразитами, і без них загалом відображає картину запалення та інтенсивність його перебігу. Отримані результати свідчать про істотне зниження місцевого імунітету хворих за наявності паразитарної інвазії.

Вивченням гуморальних чинників місцевого імунітету встановлено, що у хворих на ГП I і II ступенів, поєданого з паразитами, у ротовій рідині знижений рівень лізоциму (в 1,42 раза) і sigA (в 1,54 раза), а також підвищені концентрації сироваткових імуноглобулінів IgA, IgG (в 1,29 раза) та загального білка (в 4,67 раза) порівняно з групою ПЗО, а порівняно з хворими на ГП без паразитозів – відповідно в 1,18, 1,13, 1,12, і 1,25 раза. Характерно, що у хворих на ГП II ступеня ці зміни були виражені дещо більше, ніж у разі ГП I ступеня, а також в осіб, які мали лямбліоз, ніж у тих, що хворіли на ентеробіоз і

токсокароз. Нами встановлено, що місцевий протимікробний гуморальний імунітет, головним чином, забезпечують лізоцим і секреторний IgA. Протимікробна ефективність сироваткових імуноглобулінів у ротовій порожнині обмежена швидкою їхньою інактивацією ферментативними системами ротового секрету.

У ротовій рідині хворих на ГП I і II ступенів, уражених паразитозами, також визначалося статистично значиме збільшення рівня позаклітинної пероксидазної активності ($2015,7 \pm 130,8 - 2193,7 \pm 131,6$ у.о.) порівняно з даними групи ПЗО ($1,147,9 \pm 124,4$ у.о.) і хворими на ГП без паразитозів ($1603,4 \pm 113,5 - 1794,7 \pm 136,5$). Високі значення цього показника свідчать про включення в запальний процес активованої пероксидази пошкоджених нейтрофілів і ферментативну підтримку хронічного запалення в пародонті. Особливостями запального процесу в пародонті хворих із супутніми паразитозами порівняно з хворими без них є підвищена інфільтрація тканин пародонта лімфоцитами та еозинофільними гранулоцитами.

Вивченням бактерицидної активності слини виявлено більш низькі її значення у хворих на ГП, поєднаного з паразитозами, як відносно хворих на ГП без паразитозів (в 1,11 раза), так і стосовно групи ПЗО (в 1,21 раза), що свідчить про погіршення захисних сил організму при паразитозах.

Досліджено, що в сироватці крові хворих на ГП I і II ступенів, ускладнених паразитозами, спостерігається тенденція до зниження рівня mIgA (до $1,31 \pm 0,1$ г/л) і достовірне підвищення концентрації IgE (до $127,3 \pm 13,7$ г/л), рівня ЦК (до $1,88 \pm 0,20$ г/л) і тенденція до підвищення активності комплементу СН50 (до $71,0 \pm 6,38$ г/л) порівняно з супутніми представниками ПЗО ($1,51 \pm 0,14$ г/л; $67,50 \pm 7,62$ г/л; $1,41 \pm 0,12$ г/л; $60,52 \pm 4,51$ відповідно) та хворими на ГП без паразитозів ($1,57 \pm 0,1$ г/л; $81,5 \pm 9,6$ г/л; $1,48 \pm 0,15$ г/л; $63,02 \pm 4,56$ відповідно). Підвищення загального IgE у хворих на ГП із супутніми паразитозами ми пов'язуємо із сенсibiliзацією організму продуктами гельмінтів і лямблій як механізму активації захисних і елімінаційних сил організму. Збільшення рівня ЦК і комплементу також, як відомо, здатне мобілізувати й активувати клітини з цитотоксичною активністю та є особливістю імунних перебудов в організмі хворих на ГП на тлі паразитозів. Слід зазначити, що у разі ГП без паразитозів вміст антитіл до мікробів дещо підвищується з переходом I ступеня захворювання у II, а у хворих на ГП, що перебігає на тлі паразитозів, такої тенденції не спостерігається. При цьому встановлено, що при поєднанні ГП з паразитозами афінність антитіл достовірно нижча, ніж без такого поєднання. Мала антитільна реакція імунної системи на мікробний чинник і низька афінність продукованих антимікробних антитіл, мабуть, і пояснюють нездатність організму хворого до ефективною нейтралізації та елімінації мікробів, які заселяють пародонтальні кишені, а також до підтримування

нормального біоценозу ротової порожнини. Отримані дані також пояснюють, чому у хворих на ГП, сполученого із паразитозами, ступінь мікробної колонізації пародонтальних кишень і видовий склад мікробів в асоціаціях вищий, ніж у хворих без них.

Вивчаючи популяційний і субпопуляційний склад лімфоцитів периферичної крові у хворих на ГП, ми виявили, що в осіб із паразитарними інвазіями є зниження вмісту CD3+-клітин і CD4+-клітин, відносно зростання кількості клітин, які експресують CD95-маркер готовності клітин до апоптозу, відносно підвищення субпопуляції Th2- клітин і зниження проліферативної активності Т-лімфоцитів у реакції бласттрансформації з ФГА порівняно з групою ПЗО.

У розвитку імунної відповіді значну роль відіграють TLR. Встановлено, що у хворих на ГП, який розвивається на тлі паразитозів, була знижена кількість моноцитів периферичної крові, які експресують TLR2 і TLR4 молекули та щільність їхньої експресії (порівняно з групою ПЗО). При цьому кількість Т-лімфоцитів периферичної крові, які їх експресують TLR2 і TLR1, залишається на рівні норми. Слід зауважити, що порушення експресії TLR імунокомпетентними клітинами можуть бути причинами зниження або відсутності адекватної імунної реакції на інфекційні агенти і призводити до імунодефіцитних станів.

Дослідження активності нейтрофілів у продукції активних форм кисню показало, що у хворих на ГП із супутніми паразитозами і хворих на ГП без них вона достовірно знижена порівняно зі групою ПЗО. Зниження бактерицидної активності фагоцитів здатне призводити до виживання бактерій, їхнього розмноження й хронізації запального процесу.

Вивченням в сироватці крові хворих на ГП I і II ступенів на тлі паразитозів, рівня цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНПа, ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-2, які грають особливу роль у розвитку й підтримці запалення, встановлено, що вміст усіх протизапальних цитокінів відносно такого у хворих на ГП без паразитозів особливо представників групи ПЗО, підвищений в декілька разів. Відомо, що ці цитокіни здатні викликати пошкодження різних тканин, у тому числі й сполучної. Вони індукують дегрануляцію базофілів, еозинофілів, нейтрофілів і викид у міжклітинний простір різних біологічно активних речовин, у тому числі з літичними властивостями. Під їхнім впливом розвиваються дистрофічно-запальні процеси.

Отже, у хворих на ГП у разі поєднання із паразитозами хвороба перебігає на тлі більшого зниження місцевого імунітету та окремих показників системного імунітету, ніж у хворих без інвазій, що впливає на характер і тяжкість перебігу ГП.

Отримані результати вказують на те, що терапія таких хворих в обов'язковому порядку має бути спрямована на нормалізацію цитокінового балансу для відновлення функціонального стану тканин.

Досліджуючи процеси ПОЛ у хворих на ГП I і II ступенів розвитку, які перебігають на тлі паразитозів, ми встановили, що у них порівняно з даними групи ПЗО підвищена на 23-35% здатність до ВРО, на 28-39 % вищий показник вмісту радикалів, які відповідають за обірвання ланцюга ВРО, достовірно підвищений за ГП I ступеня вміст ДК (30-33%) і ТК (22-24%) та кінцевих продуктів ПОЛ – полімерних флюоресуючих основ Шиффа (34-36 %), а за ГП II ступеня відповідно на 40-41 %, 26-27 %, 45-47 %. Це свідчить про те, що і в сироватці крові і в тканинах організму посилюються процеси ліпопероксидації. Крім того, активність каталази у хворих на ГП I ступеня, ускладненого паразитозами, була зниженою на 22-24 %, активність СОД – на 20-23 %, а у разі ГП II ступеня відповідно на 26-27 % і 23-26 %.

У крові хворих на ГП обох ступенів, сполученого із паразитозами усіх видів, виявлено підвищений у сироватці крові вміст нітриту азоту (NO_2), який опосередковано свідчить про підвищення рівня оксиду азоту (NO). У хворих на ГП без паразитозів достовірно збільшення концентрації NO_2 відзначалося тільки за ГП II ступеня. Надмірне накопичення NO призводить до збільшення утворення найсильніших оксидантів – пероксинитратного аніону й пероксинитритної кислоти, що викликає утворення гідроксильних радикалів. За ГП I і II ступенів без супутніх паразитозів показники ПОЛ відрізнялися від групи ПЗО меншою мірою. Отримані дані вказують на необхідність включення в комплексне лікування хворих на ГП, що розвиваються на тлі паразитозів, антиоксидантних засобів і засобів, які нормалізують процеси ПОЛ.

Проведені дослідження по виявленню у мікробів, виділених з пародонтальних кишень, антигенів мімікрії до пародонта показали, що титр реакції аглютинації кролячих гіперімунних сироваток із мікробами, виділеними від хворих на ГП, поєднаний із паразитозами, і хворих на ГП без такого поєднання, достовірно не відрізнявся. Але нами встановлено, що при цьому в основних груп порівняно з групою порівняння достовірно знижений місцевий імунітет у ротовій порожнині та різноманітніший видовий склад мікробів, що колонізують пародонтальні кишені та вищий ступінь мікробної колонізації слизових поверхонь. У сукупності ці чинники у хворих на ГП із паразитарним зараженням потужніше впливають на мікробну сенсibiliзацію організму, модифікацію та спрямованість імунних реакцій, а також характер запалення в пародонті, ніж у хворих на ГП без паразитозів. Отримані дані дозволяють зробити висновок, що мікроби, які колонізують пародонтальні кишені, є не лише індукторами банального запалення в тканинах пародонта через свої патогенні властивості (токсинутворення, продукція ферментів агресії тощо),

але і є потужним чинником, що модифікує силу й спрямованість вектора імунної реакції. Імунна реакція, яка за своєю природою і суттю є виключно захисним механізмом організму, здатна під впливом мікробів, що експресують тканинні антигени мімікрії, перетворюватися на чинник агресії проти власних тканин. Отримані результати свідчать, що мікроби ротової порожнини на тлі зниження місцевого імунітету здатні надавати хронічному запаленню в пародонті елементів аутоімунного процесу, а також сприяти генералізації запального процесу, що спочатку виник на обмеженій ділянці, а також про доцільність раннього включення в схему лікування хворих на ГП за наявності паразитарної інвазії антимікробних засобів не лише з метою санації ротової порожнини, а і як дієвого засобу попередження й пригнічення розвитку аутоімунних процесів. Ці дані також розкривають деякі патогенетичні особливості ГП хронічного перебігу за умов поєднання його з паразитозами.

Дослідження ролі та внеску гуморального компонента аутоімунних реакцій у патогенез ГП в осіб із супутньою паразитарною інвазією показали, що у них вміст антитканинних антитіл був дещо вищим, ніж у хворих без такої інвазії. У разі ГП I ступеня в основній групі відмічено підвищення вмісту у крові ЦІК ($1,88 \pm 0,20$ - $1,90 \pm 0,20$ г/л) і комплементу СН50 ($70, 8 \pm 6,34$ - $71,0 \pm 6,38$) відносно даних групи порівняння ($1,48 \pm 0,15$ г/л та $63,02 \pm 4,56$ відповідно), які через певні механізми також здатні активувати лейкоцити крові та викид ними прозапальних чинників. За ГП II ступеня ці показники були дещо вищими. Хочемо зазначити, що аутоантитіла є чинником, що надають місцевому запаленню генералізованого та більш агресивного характеру.

Із метою з'ясування ролі клітинної ланки імунітету в патогенезі ГП I і II ступенів розвитку було вивчено ступінь сенсibilізації лімфоцитів АГ тканин пародонта. Міграційний індекс у хворих на ГП I і II ступенів, який супроводжується паразитозами, знижувався на 7,3-9,1 %, та 33-36 %, а без них – на 2,7-6,4 %. Встановлено, що під впливом АГ пародонта мононуклеари крові хворих на ГП II ступеня, супутнього з паразитозами, посилюють продукцію ІЛ-2 у 6,3-7,5 раза, ІЛ-8 – у 9,5-10,6 раза, ФНПβ – у 4,7-5,1 раза, ІНФγ – у 4,5-4,9 раза, ГМ-КСФ – у 5,5-6,1 раза порівняно з мононуклеарами крові, які не стимулюються антигенним матеріалом. У культурі мононуклеарів хворих на ГП II ступеня без паразитозів під впливом АГ пародонта такого посилення продукції цитокінів не спостерігалось. Отримані дані вказують на те, що в патогенезі ГП при паразитарній інвазії, на відміну від хворих на ГП без неї, беруть участь Т-клітинні імунні реакції ГСТ, для яких характерна як сенсibilізація Т-клітин, так і продукція сенсibilізованими Т-лімфоцитами визначеного цитокінового коктейлю. Підтвердженням цього є також інфільтрація пародонта та оточуючих тканин макрофагальними елементами й підвищена концентрація лімфоцитів.

На підставі вищевикладеного нами запропонована в узагальненому вигляді схема імунопатогенезу ГП в осіб із паразитозами, яка наведена на рис. 1.

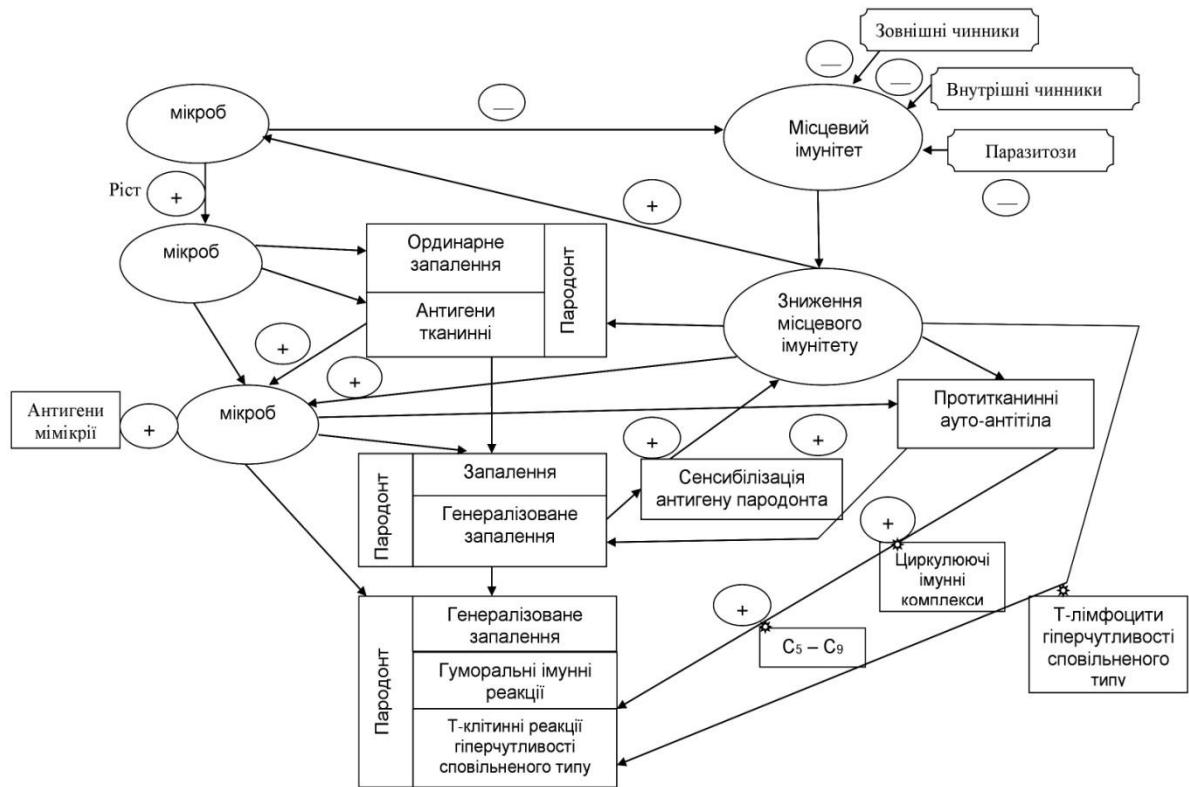


Рис. 1 Схема імунопатогенезу ГП хронічного перебігу I-II ступеня розвитку, що перебігає на тлі паразитозів.

ГП, який розвивається на тлі паразитозів, а саме лямбліозу, ентеробіозу й токсокарозу має тривалий хронічний перебіг, часто стійкий до традиційного лікування. Це пояснюється відсутністю засобів обґрунтованої патогенетичної терапії та недостатньою увагою дослідників до вивчення та вирішення цих проблем, пов'язаних із наявністю паразитозів та їхнім впливом на пародонтальний і соматичний статус. Невизнання або незнання того факту, що наявні глибокі морфофункціональні порушення в організмі внаслідок його контакту з паразитами є чинниками, що знижують ефективність лікування ГП, звужують підходи до призначення комплексної терапії, її обґрунтування та розробки. У зв'язку зі встановленими даними про патогенез ГП при паразитозах, головна задача в лікуванні цього захворювання, на наш погляд, полягала з одного боку у сприянні активації імунного захисту хворих, що є необхідністю через наявність у них наслідків супутніх паразитозів, а з іншого – у призупиненні процесу аутоімунізації.

Для розв'язання цієї проблеми нами була розроблена схема комплексного лікування хворих на ГП, який перебігає на тлі паразитарних інвазій, із використанням препаратів здебільшого природного походження, дія яких має бути спрямована на головні ланцюги патогенезу ГП, за рахунок чого

відбувається елімінація мікробного чинника як джерела запалення й порушення метаболізму пародонта та аутоімунізації організму. Саме за рахунок ефектів препаратів, які взаємопотенціюють один одного і впливають на різні ланки імунітету, чинять різнопланову дію; на наш погляд, можна здійснити гальмування та пригнічення аутоімуних процесів, активізувати регенеративні процеси та поновити нормальну імунореактивність організму хворих. Це дозволить істотно поліпшити стан тканин пародонта, нормалізувати імунні показники, досягти стійкої ремісії ГП та загального оздоровлення пацієнтів, а також запобігти реінвазії хворих збудниками паразитів.

На початковому етапі місцеве ініціальне лікування хворих на ГП I і II ступенів на тлі паразитозів усіх підгруп виконували за традиційною схемою, застосовуючи ініціальну пародонтальну терапію.

Лікування хворих основних підгруп виконували у два етапи згідно з розробленим способом, що дозволило врахувати складність загального стану й використовувати щадні методи та препарати здебільшого природного походження, які не мають побічних ефектів, але вимагають, як правило, тривалого часу прийому, а також розширити можливості для контролю за станом хворого. Введення до схеми лікування зазначених засобів має патогенетичну спрямованість та зумовлено їхніми характеристиками.

Клінічні спостереження показали, що одразу після проведеної терапії у всіх хворих контрольних (3А, 3Б, 3В) та основних (2А, 2Б, 2В) підгруп спостерігалася значне зменшення ознак запалення ясен, зникали гіперемія та набряклість, припинилася кровоточивість ясен при чищенні зубів. Ліковані нашим способом хворі, як правило, скарг не висували, при огляді ротової порожнини відмічалася відсутність зубного нальоту, зубного каменю, галітозу, виділення серозно-гнійного ексудату із пародонтальних кишень. Позитивні зміни простежувалися у хворих на ГП при різних формах паразитозів. Проведена терапія давала стабільний ефект, клінічні ознаки захворювання не виявлялися у хворих на ГП упродовж усього терміну спостереження (12 місяців). Наприклад, у хворих підгруп 2А, 2Б, 2В за ГП I ступеня зі супутнім токсокарозом зникла рухомість зубів (на початку лікування вона мала місце у 63,3 % пацієнтів), а прояви галітозу знизилися з 66,7 % до 5 % через рік, індекс РМА знизився з $51,05 \pm 2,06$ % до $7,01 \pm 0,3$ %, ОНІ-S – з $2,13 \pm 0,17$ до $0,2 \pm 0,01$ балів, індекс РІ $2,31 \pm 0,20$ до $0,51 \pm 0,05$ балів. У хворих підгруп 2А, 2Б, 2В за ГП II ступеня результати були подібними. У жодного хворого основних підгруп упродовж року не спостерігалася рецидивів захворювання. Високий терапевтичний ефект був як у хворих на ГП I ступеня розвитку, так і за II ступеня розвитку захворювання. У хворих підгруп 3А, 3Б, 3В після отриманого лікування позитивна динаміка клінічних симптомів була менш вираженою, а

рецидиви ГП у них відмічалися в 20-20,8 % осіб за I ступенем розвитку захворювання і у 25,8-27,2 % осіб – за II ступенем хвороби.

Встановлено, що під впливом запропонованої терапії у хворих на ГП відбувається динамічна нормалізація видового складу мікроорганізмів пародональних кишень. Після закінчення терапії та в подальші терміни спостереження з пародонтальних кишень хворих на ГП I ступеня основних підгруп 2А, 2Б, 2В не виділялися мікроорганізми *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, які визначались до лікування у 56,9%, 39,5% і 17% хворих. Також не виділялися облигатні анаероби: *Fuobacterium nucleatum*, *Tannerella forsythia*, *Fusobacterium necrophorum*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella oralis*, які визначались до лікування у 40,6%, 41,8%, 33,7%, 32,5% і 39,5% хворих. У невеликому відсотку випадків (2,3-5,8%) і у малій кількості (10^3 - 10^4 КУО/мл) висівалися мікроорганізми *Staphylococcus auricularis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiella pneumoniae*. Звертає увагу, що в жодного хворого на ГП I ступеня не висівалися гриби роду *Candida albicans*, які до лікування виявлені у 66 % хворих, що мали паразитози. При цьому у всіх висівалася сапрофітна мікрофлора: *Staphylococcus capitis* – у 37,5 % хворих при ентеробіозі, у 40,0 % – хворих при токсокарозі і у 41,6 % – при лямбліозі, *Streptococcus mitis* – відповідно у 37,5 %, 36,6 %, 37,5 % хворих, *Streptococcus salivaris* – у 25,0 %, 23,3 %, 25,0 % хворих, *Streptococcus mutaus* – у 25,0 %, 26,6 %, 12,5 % хворих. До лікування сапрофітна мікрофлора була представлена тільки *Staphylococcus capitis*, який визначався у 6,2 % хворих – при ентеробіозі, 6,6 % – при токсокарозі, 4,1 % хворих при лямбліозі та *Streptococcus mitis* – відповідно у 15,6 %, 16,6 % і 12,5 % хворих.

За ГП II ступеня у підгрупах 2А, 2Б, 2В тільки у поодиноких хворих із супутніми паразитозами з 1 по 30 добу після лікування виділялися *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Proteus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans*. До 6-го місяця спостережень кількість хворих, в яких висівалися ці мікроби, практично не змінювалася, а до терапії *Streptococcus pyogenes* виділявся у 68,2%, *Staphylococcus aureus* – у 61,8%, *Fusobacterium nucleatum* – у 44,6%, *Proteus* – у 32,7%, *Klebsiella pneumoniae* – у 8,6%, *Candida albicans* – у 80,1%.

Такі мікроорганізми: як *Staphylococcus auricularis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus epidermidis* – упродовж усього терміну спостереження у хворих на ГП II ступеня виділялися у значно меншому відсотку випадків (4,3-6,4 %), ніж до початку лікування (у 36-84,4 %). При цьому ступінь колонізації цими мікробами пародонтальних кишень після

лікування був істотно нижчим, ніж до лікування, і складав 10^3 - 10^4 КУО/мл (до лікування він становив 10^7 - 10^8 КУО/мл). Сапрофітна мікрофлора у хворих на ГП II ступеня розвитку різних груп після лікування була представлена *Staphylococcus capitis* (31,7%), *Streptococcus mitis* (31,7%), *Streptococcus salivaris* (19,3%), *Streptococcus mutans* (10,7%).

У хворих на ГП I ступеня підгруп 3А, 3Б, 3В із різними формами паразитозів, на відміну від таких підгруп 2А, 2Б, 2В, після закінчення лікування в пародонтальних кишнях виявлялися патогенні, умовно-патогенні мікроби та гриби роду *Candida albicans*. За ГП I ступеня розвитку підгруп 3А, 3Б, 3В впродовж 1 місяця після закінчення терапії *Streptococcus pyogenes* виділявся у 9,5%, *Staphylococcus aureus* – у 10,7%, *Fusobacterium nucleatum* – у 7,1 %, *Proteus* – у 10,7%, *Klebsiella pneumoniae* – у 8,3% хворих, гриби роду *Candida albicans* у – 11,9 % хворих. У хворих за ГП II ступеня розвитку в цей же термін відповідно –10,3%; 8,6 %; 7,0%; 13,0%; 8,1 % і 13,0% хворих. Подібна картина спостерігалася й через 6 місяців після закінчення лікування.

У контрольних підгрупах 3А, 3Б, 3В за ГП I і II ступенів розвитку, як і в основних підгрупах, після закінчення лікування відбувалося підвищення кількості хворих, в яких із пародонтальних кишень виділялася сапрофітна мікрофлора.

Отримані дані свідчать про те, що запропонована терапія є ефективнішою, ніж стандартна, і полягає в пригніченні та елімінації патогенних мікробів, що колонізують пародонтальні кишні, які відповідальні за індукцію і розвиток запалення в пародонті, і, своєю чергою, здатна позитивно впливати на місцеві імунні процеси і відновлення тканин пародонта.

Дослідження ефективності запропонованої терапії по корекції імунних розладів у осіб хворих на ГП I і II ступенів розвитку із різними видами паразитозів показали, що у них підвищується активність чинників місцевого імунітету і згасає запальний процес у пародонті. Так, в ротовій рідині у разі ГП I ступеня і ентеробіозу за 6 місяців знизився вміст загального білка із $6,5 \pm 0,31$ до $1,41 \pm 0,1$ мг/мл, mIgA із $0,35 \pm 0,03$ до $0,28 \pm 0,02$ г/л, IgG – із $0,041 \pm 0,003$ до $0,033 \pm 0,003$ г/л та підвищився рівень лізоциму – із $27,5 \pm 2,2$ до $38,3 \pm 2,2$ мг/л і вміст sIgA – із $0,58 \pm 0,07$ до $0,90 \pm 0,09$ г/л, наближаючись до норми, а також підвищувалася до норми бактерицидність ротової рідини. При інших формах паразитарної інвазії та різних ступенях ГП зміни чинників місцевого імунітету були аналогічними.

Отримані результати свідчать, що запропонована нами терапія чинила також істотну нормалізуючу дію на активність місцевого й системного імунітету всіх хворих на ГП із паразитарними інвазіями.

Таким чином, наші дослідження показали, що застосування розробленого комплексного лікування, до якого входять препарати різнопланової дії, у хворих на ГП хронічного перебігу I і II ступенів розвитку на тлі паразитарних інвазій, сприяє усуненню симптомів запального процесу в тканинах пародонта, пригніченню та елімінації патогенних мікроорганізмів, що колонізують пародонтальні кишені, та нормалізує місцевий і системний імунітет, що, в свою чергу, призводить до поліпшення загально стану хворого.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено патогенетично й клінічно обґрунтоване рішення актуальної проблеми стоматології — підвищення ефективності профілактики та лікування генералізованого пародонтиту хронічного перебігу у хворих з паразитарною інвазією за рахунок уточнення імунопатогенезу ГП при різних формах паразитозів, проведення комплексних лікувально-профілактичних заходів, що нормалізують імунологічний, мікробіологічний стан, процеси пероксидації та функціональні реакції організму, у тому числі, у ротовій порожнині.

1. У хворих на ГП, поєднаного із паразитарною інвазією (ентеробіозом, токсокарозом, лямбліозом), перебіг ГП значно важчий, ніж за її відсутності, про що свідчать збільшені порівняно з показниками хворих без паразитозів значення індексів: за ГП I ст.: РМА – на 7,6-9,7%, ОНІ-S – на 7,1-12,1%, SBI – на 2,8-12,5%, PI– на 15,3-26,5%, глибини пародонтальних кишень – на 0,33-0,54 мм, висоти рецесії ясен – на 0,5-0,7%, рівня втрати епітеліального прикріплення – на 0,83-1,14 мм; II ст. – відповідно: 15,0-21,1%; 47,0-53,4%; 13,4-18,4%; 34,4-44,5%; 0,2-0,6 мм; 1,3-1,4%; 1,5-2,0 мм. Паразитарні інвазії сприяють розвитку ГП у молодому віці (20-30 років) та зумовлюють його прискорене прогресування.

2. У хворих на ГП з паразитозами в порівнянні з хворими на ГП без паразитозів як при I, так і при II ступені тяжкості висівалася у більшому відсотку випадків патогенна (*Streptococcus pyogenes*) та умовно-патогенна мікрофлора (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Tannerella forsythia*, *Enterococcus faecalis*, *Fuobacterium nucleatum*, *Candida albicans*), яка містилася в значно більшій кількості, мікробні асоціації включали аеробні, анаеробні бактерії і гриби. Ступінь розвитку ГП прямо залежав від ступеня мікробної колонізації тканин пародонта.

3. Виявлено, що у хворих на ГП із супутніми паразитозами (на відміну від тих, які їх не мали, та групи ПЗО), був достовірно підвищений вміст у ротовому секреті загального білка (за ГП I ст. відповідно в 1,3 і 4,7 рази, за ГП II ст. – в 1,2 і 5,1 рази), позаклітинної пероксидазної активності (за ГП I ст. 1,3-

1,4 і 1,7-1,9 рази, II ст. – в 1,2-1,4 і 1,9-2,1 рази), та в пародонтальних кишнях клітинних елементів (за ГП I ст. – в 1,5-1,6 рази, II ст. – 1,6 рази), у сироватці крові прозапальних цитокінів ІЛ-1 β (за ГП I ст. – в 1,7-1,9 і 5,0-5,7 рази, II ст. – в 1,9-2,0 і 6,7-6,9 рази), ФНПа (за ГП I ст. – в 1,3 і 3 рази, II ст. – в 1,5 і 3,6-3,7 рази).

4. Розвиток ГП I і II ступеня в осіб, уражених паразитозами і без них відбувається на тлі зниження місцевого і системного імунітету, а тяжкість перебігу корелює зі зниженим вмістом у ротовому секреті sIgA (за ГП I ст. – в 1,1 рази, а від групи ПЗО – в 1,5-1,6 рази; II ст. – відповідно в 1,2-1,4 і 1,7-1,9 рази), лізоциму (за ГП I ст. в 1,1-1,3 рази, а від групи ПЗО – в 1,4-1,6 рази; II ст. відповідно – в 1,2-1,4 і 1,5-1,8 рази), афінністю антимікробних IgG-антитіл до інфекційних агентів (за ГП I ст. – в 1,3-1,4 рази, а від групи ПЗО в 1,5-1,7 рази, II ст. – відповідно в 1,3-1,4 і 1,5-1,7 рази).

5. Помітною імунологічною особливістю хворих на ГП, ускладненого паразитозами від пацієнтів без них, є інфільтрація тканини пародонта еозинофілами і лімфоцитами, підвищення у популяції Th-лімфоцитів частки Th2-клітин і порушення співвідношення Th1/Th2 (за ГП I ст. – в 1,2 рази, II ст. – в 1,3 рази), збільшення кількості апоптичних лімфоцитів CD95+ (за ГП I ст. – в 1,5 рази, II ст. – в 1,8 рази), зниження кількості моноцитів, які експресують Toll-подібні рецептори, і низька щільність їхньої експресії, достовірно знижена продукція ІЛ-2 (за ГП I ст. – в 1,3 рази, II ст. – в 1,4 рази) порівняно з відповідними даними хворих без паразитозів.

6. Досліджено, що у разі ГП, який розвинувся на тлі паразитарної інвазії, мікроби, що колонізують тканини пародонта, здатні бути не лише тригером банального запалення пародонта, а й чинником аутоімунізації організму, що індукує розвиток аутоімунних гуморальних і клітинних реакцій, надає запаленню генералізованого характеру. Найбільшою мірою АГ мімікрії експресують патогенні грампозитивні коки (*Streptococcus pyogenes*), меншою – умовно-патогенні мікроорганізми (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*), ще меншою – грамнегативні мікроорганізми (*Escherichia coli*). Обов'язковою умовою виникнення на патогенній мікрофлорі АГ мімікрії є зниження місцевого імунітету, нездатність імунних механізмів пригнічувати розвиток мікробів і впливати на їхній метаболізм. Описані зміни у хворих на ГП без паразитозів були значно меншими.

7. У хворих із одночасним ураженням ГП і паразитозами, на відміну від хворих без паразитозів, в імунопатогенезі ГП окрім аутоантитіл беруть участь ЦК, ефекторні молекули комплементу і сенсibiliзовані ГСТ Т-

лімфоцити, які були вищими, ніж у хворих на ГП без паразитозів відповідно за ГП I ст. – в 1,3 раза, II ст. – в 1,4; за ГП I і II ст. – в 1,1 раза; за ГП I ст. – в 1,07 раза, II ст. – в 1,4 раза).

8. Встановлено, що у хворих на ГП із супутніми паразитозами порівняно з хворими на ГП без паразитозів спостерігається виражений дисбаланс в системі ПОЛ-АОЗ, достовірно підвищений вміст NO₂ у сироватці крові (за ГП I ст. – у 4,9-5,3 %, а від групи ПЗО – в 12,1-12,4 %, II ст. – в 19,9-20,2 %, а від групи ПЗО в 10,7-11,0 %.). Ці зміни є патогенетично значимими у розвитку запалення в пародонті.

9. Запропонована терапія забезпечила тривалий стабільний ефект, запобігала виникненню рецидивів захворювання впродовж року. При цьому у хворих на ГП I ступеня пародонтальні кишені знижувалися у середньому в 1,9 раза, індекси: РМА – в 6,0; SBI – в 4,9, PI – в 4,0, а за II – відповідно в 1,9 разів; 3,6; 5,1; 5,1 раза.

10. Стійка стабілізація клінічних показників стала можливою завдяки тому, що у хворих на ГП, ускладнений паразитозами, лікованих розробленим комплексом, усунена патогенна мікрофлора, зменшена колонізація умовно-патогенної мікрофлори з 10⁶-10⁷ до 10³-10⁴ КУО/мг, та створені умови для появи і збільшення вже наявної сапрофітної мікрофлори, на відміну від даних у хворих, отриманих у разі традиційного лікування. Разом з тим досягнута нормалізація показників імунореактивності організму, а саме: підвищення рівня лізоциму і sIgA у ротовій рідині, афінності антимікробних IgG-антитіл, фагоцитарної активності нейтрофілів; зниження вмісту CD95⁺-клітин, концентрації прозапальних цитокінів; нормалізації в сироватці крові рівня IgE, ЦК, популяційного і субпопуляційного складу лімфоцитів, співвідношення Th1/Th2, балансу між прозапальними і протизапальними цитокінами; зникнення аутоантитіл до АГ пародонта та сенсibiliзованих до тканин пародонта Т-лімфоцитів ГСТ.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для підвищення місцевого й системного імунітету хворих на ГП, які хворіють на супутні паразитози, необхідно включати до комплексного лікування ГП препарати з імуномодулюючим ефектом, що дозволяє ліквідувати імунозапалення, досягти клінічного поліпшення, запобігти або сповільнити терміни переходу I ступеня розвитку захворювання у II, запобігати виникненню рецидивів.

2. При лікуванні ГП I та II ступенів розвитку, що перебігає на тлі паразитарної інвазії, рекомендовано визначати прогностично значимі цитокіни (IL-1β, ФНПа, IL-1β/IL-10, IL-2), показники яких дозволяють прогнозувати

перебіг ГП та оцінювати ефективність проведеної терапії та профілактичних заходів.

3. При лікуванні ГП I та II ступенів ускладнених паразитарною інвазією, доцільно використовувати розроблений нами спосіб комплексного лікування із включенням препаратів, які володіють антимикробними, віруцидними, фунгіцидними, антипротозойними, адаптогенними, антидисбіотичними, антиоксидантними, протизапальними, регенеративними та імуномодулюючими властивостями, а саме: «Ербісол», «Декасан», «Олія шавлії», «Квертулін», «Катомас», «Масляний екстракт семян тыквы», «Лізомукоїд», «Abigel» – за запропонованими нами схемами.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Савельева Н.Н. Характер клинического течения хронического генерализованного пародонтита у пациентов с лямблиозной инвазией / Н.Н. Савельева // Вісник морської медицини. – 2013.– № 4 (61). – С. 34-40.

2. Савельева Н.Н. Распространенность хронического генерализованного пародонтита у лиц, инвазированных токсокарозом // Н.Н. Савельева // Медицина сьогодні і завтра. – 2014. – № 2-3 (63-64). – С. 164-170.

3. Савельева Н.Н. Состояние местного иммунитета и характер иммунных расстройств у больных хроническим генерализованным пародонтитом на фоне паразитарных заболеваний / Н.Н. Савельева // Инновации в стоматологии. – 2014. – № 2. – С. 21-29.

4. Савельева Н.Н. Состояние системного гуморального иммунитета у лиц с хроническим генерализованным пародонтитом на фоне паразитарной инвазии / Н.Н. Савельева, С.А. Шнайдер // Journal of Education, Health and Sport (Польша). – 2015. – № 11, Vol. 5. – С. 217-226. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, зборі матеріалу для лабораторних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

5. Савельева Н.Н. Состояние системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных хроническим генерализованным пародонтитом I-II степени тяжести, сочетающегося с паразитами / Н.Н. Савельева // Journal of Education, Health and Sport (Польша). – 2015. – № 12, Vol. 5. – С. 465-476.

6. Савельева Н.Н. Оксид азота как фактор, иницирующий и поддерживающий развитие воспаления в тканях пародонта у больных хроническим генерализованным пародонтитом I-II степени тяжести на фоне паразитозов // Н.Н. Савельева // Експериментальна і клінічна медицина. – 2015. – № 4. – С.151-153.

7. Савельева Н.Н. Клиническое течение хронического генерализованного пародонтита у пациентов с энтеробиозом / Н.Н. Савельева // Modern Science — Moderní věda (Чехия). – 2016. – № 3. – С. 165-172.

8. Савельева Н.Н. Особенности микробиоценоза полости рта у больных хроническим генерализованным пародонтитом I-II степени тяжести на фоне лямблиоза и гельминтозов // Н.Н. Савельева // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2016. – № 3 (72). – С. 127-134.

9. Савельева Н.Н. Характер изменений в популяционном и субпопуляционном составе лимфоцитов периферической крови и экспрессии Toll-рецепторов на клетках у больных хроническим генерализованным пародонтитом в сочетании с паразитарными инвазиями // Н.Н. Савельева // Вестник Витебского государственного медицинского университета (Білорусь). – 2016. – Том 15, № 1. – С. 93-98.

10. Савельева Н.Н. Фагоцитарная активность нейтрофилов крови у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом I-II степени тяжести на фоне паразитозов / Н.Н.Савельева / Вестник Витебского государственного медицинского университета (Білорусь). – 2016.– Том 15, № 4. – С. 80-87.

11. Савельева Н.Н. Состояние цитокиновой сети у больных хроническим генерализованным пародонтитом I-II степени тяжести с паразитами / Н.Н. Савельева // Вісник стоматології. – 2016. – № 3. – С. 33-37.

12. Савельева Н.Н. Роль механизмов гуморального иммунитета в развитии хронического генерализованного пародонтита I-II степени тяжести у лиц с паразитарной инвазией / Н.Н. Савельева // Український стоматологічний альманах. – 2016. – №4. – С. 23-26.

13. Савельева Н.Н. Роль и место иммунных реакций в патогенезе генерализованного пародонтита I-II степени тяжести хронического течения у лиц с паразитарной инвазией // Н.Н. Савельева // Медицина сьогодні і завтра. – 2016. – №1. – С. 92-99.

14. Савельева Н.М. Обґрунтування та клінічна оцінка ефективності розробленого комплексного лікування хворих на хронічний генералізований пародонтит на тлі лямбліозу / Н.М. Савельева // Інновації в стоматології. – 2016. – № 4. – С. 44-49.

15. Савельева Н.Н. Оценка клинической эффективности комплексного лечения ГП I-II степени тяжести хронического течения на фоне энтеробиоза / Н.Н.Савельева // Modern Science — Moderní věda (Чехия). – 2016. – № 5. – С. 151-160.

16. Савельева Н.М. Особенности изменения показателей микрофлоры пародонтальных карманов больных генерализованным пародонтитом на фоне лямблиоза под влиянием комплексной терапии / Н.Н. Савельева // Modern Science — Moderní věda (Чехия). – 2016. – № 6. – С. 133-143.

17. Савельева Н.Н. Влияние комплексной терапии с использованием иммуномодуляторов на цитокиновый статус больных хроническим генерализованным пародонтитом I-II степени тяжести с энтеробиозом / Н.Н.Савельева // Клінічна стоматологія. – 2016. – №4 – 19-23.

18. Савельева Н.Н. Влияние комплексной терапии с использованием иммуномодуляторов на системный гуморальный иммунитет больных хроническим генерализованным пародонтитом I-II степени тяжести с энтеробиозом / Н.Н. Савельева, С.А. Шнайдер, Е.И. Бодня // Проблеми безперервної освіти та науки. – 2016. – №4. – С. 54-59. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, зборі матеріалу для лабораторних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

19. Савельева Н.Н. Влияние комплексной терапии с использованием иммуномодуляторов на состояние местного иммунитета больных хроническим генерализованным пародонтитом I-II степени тяжести с энтеробиозом / Н.Н.Савельева // Аналі Мечниковського інституту. – 2016. – № 4. – С. 117-122.

20. Савельева Н.Н. Влияние комплексной терапии с использованием иммуномодуляторов на фагоцитарную активность клеток крови больных хроническим генерализованным пародонтитом I-II степени тяжести с энтеробиозом / Н.Н. Савельева // Експериментальна і клінічна медицина. – 2016. – №4. – С. 156-160.

21. Савельева Н.М. Результаты комплексного лікування генералізованого пародонтиту I-II ступеня важкості хронічного перебігу на тлі токсокарозу / Н. М.Савельєва // Вісник наукових досліджень. – 2017. – №1(86). – С. 112-116.

22. Савельева Н.М. Визначення стану мікробіоценозу пародонтальних кишень хворих на генералізований пародонтит на тлі гельмінтозів під впливом комплексної терапії / Н.М. Савельєва // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2017. – Т. 17, №2 (58). – С. 268-277.

23. Патент на корисну модель № 78096 Україна, МПК (2013.01) А61В10/00. Спосіб діагностики лямбліозу у хворих на хронічний генералізований пародонтит / Савельєва Н.М., Бодня К.І. – № u 2012 09762; Заявл. 13.08.2012; Опубл. 11.03.2013. – Бюл. № 5.

24. Патент на корисну модель № 109262, Україна, МПК А61В10/00. Спосіб комплексного лікування хронічного генералізованого пародонтиту I-II ступеня тяжкості на тлі паразитозів (ентеробиозу і токсокарозу) / Савельєва Н.М., Шнайдер С.А., Деньга О.В., Левицький А.П., Соколова І.І. – № u 2015 13075; Заявл. 30.12.2015; Опубл. 25.08.2016. – Бюл. № 16.

25. Патент на корисну модель № 109263, Україна, МПК А61К36/00. Спосіб комплексного лікування хронічного генералізованого пародонтиту I-II ступеня тяжкості на тлі лямбліозної інвазії / Савельєва Н.М., Шнайдер С.А.,

Деньга О.В., Левицький А.П., Соколова І.І. – № у 2015 13088; Заявл. 30.12.2015; Опубл. 25.08.2016. – Бюл. № 16.

АНОТАЦІЯ

Савельєва Н.М. Особливості клініки, діагностики, лікування і профілактики генералізованого пародонтиту у хворих з паразитарною інвазією. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія. – Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», Одеса, 2017.

Показано, що при паразитарній інвазії перебіг генералізованого пародонтиту значно важчий, ніж за її відсутності, про що свідчать показники пародонтальних індексів, глибини пародонтальних кишень, висоти рецесії ясен, рівня втрати епітеліального прикріплення. Виявлено, що при цьому має місце достовірно підвищений вміст у ротовому секреті загального білка, позаклітинної пероксидазної активності, вміст в пародонтальних кишнях клітинних елементів і великий відсоток серед них зруйнованих і пошкоджених нейтрофільних гранулоцитів і епітеліальних клітин, достовірно підвищений вміст у сироватці крові прозапальних цитокінів, зниження місцевого й системного імунітету, інфільтрація тканини пародонта еозинофілами й лімфоцитами, підвищення у популяції Th-лімфоцитів частки Th2-клітин й порушення співвідношення Th1/Th2, достовірно знижена продукція ІЛ-2. При цьому мікроби, які колонізують тканини пародонта, виступають чинником аутоімунізації організму. Виявлено, що у розвитку запалення пародонта при паразитозах провідну роль відіграють аутоантитіла до тканин пародонта, активніше перебігають процеси пероксидації. Показано, що під впливом розробленої терапії різко знижувалися пародонтальні індекси, відновлювався нормальний біоценоз ротової порожнини, нормалізувалися місцевий і системний імунітет, цитокіновий профіль, вміст лізоциму sIgA у ротовому секреті.

Ключові слова: генералізований пародонтит, паразитарна інвазія, мікрофлора, імунореактивність, комплексне лікування, профілактика.

АННОТАЦИЯ

Савельева Н.Н. Особенности клиники, диагностики, лечения и профилактики генерализованного пародонтита у больных с паразитарной инвазией. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 – стоматология. – Государственное учреждение «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии НАМН Украины», Одесса, 2017.

Показано, что при паразитарной инвазии (энтеробиоз, токсокароз, лямблиоз) генерализованный пародонтит (ГП) протекает значительно тяжелее, чем при ее отсутствии, о чем свидетельствуют значения индексов РМА%, ОНП - S (Green - Vermillion), SBI (Muhlemann), PI (Russel), глубины пародонтальных карманов, высоты рецессии десны, степени потери эпителиального прикрепления. Паразитарные инвазии способствуют развитию пародонтита в молодом возрасте и придают ему агрессивный характер. Выявлено, что у больных при ГП с паразитозами имеет место повышенное содержание в ротовом секрете общего белка, внеклеточной пероксидазной активности, высокое содержание в пародонтальных карманах клеточных элементов и большой процент среди них разрушенных и поврежденных нейтрофилов и эпителиальных клеток, достоверно повышенное содержание в сыворотке крови провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ФНП α .

Показано, что развитие генерализованного пародонтита у лиц с паразитозами происходит на фоне дополнительного снижения местного и системного иммунитета, а тяжесть коррелирует с содержанием в ротовой секрете sIgA, лизоцима, аффинностью антимикробных IgG-антител, фагоцитарной и биоцидной активностью лейкоцитов крови. При этом отличительной иммунологической особенностью больных с паразитозами является инфильтрация ткани пародонта эозинофилами и лимфоцитами, повышение в популяции Th- лимфоцитов доли Th2- клеток и нарушение соотношения Th1/Th2, увеличение количества апоптических лимфоцитов (CD95 +), снижение количества моноцитов, экспрессирующих Toll - подобные рецепторы и низкая плотность их экспрессии, достоверно сниженная продукция ИЛ 2. Обнаружено, что при ГП на фоне паразитарной инвазии, микробы, которые колонизируют ткани пародонта, способны выступать не только триггером банального воспаления пародонта, но и фактором аутоиммунизации организма, индуцирующим развитие аутоиммунных гуморальных и клеточных реакций, придающим воспалению генерализованный характер. В наибольшей степени антигены мимикрии экспрессируют патогенные грамположительные кокки *S.pyogenes* и условно-патогенные *S. aureus*, в меньшей мере условно-патогенные микроорганизмы *S. epidermidis*, *S. haemoliticus*. Обязательным условием появления на микрофлоре антигенов мимикрии является снижение местного иммунитета, неспособность иммунных механизмов подавлять развитие бактерий и влиять на их метаболизм. Показано, что паразитозы у лиц с ГП повышают удельный вес в микробной ассоциации условно-патогенных и патогенных кокков, способствуют микробной колонизации пародонтальных карманов и увеличению видового содержания микробов в ассоциациях, которые включают аэробные, анаэробные бактерии и грибы. Степень тяжести генерализованного пародонтита прямо коррелирует со степенью микробной

колонизации тканей пародонта. Показано, что в развитии генерализованного воспаления пародонта больных с паразитозами среди иммунных факторов ведущую роль играют аутоантитела к тканям пародонта и, что в иммунопатогенезе генерализованного пародонтита при этом кроме аутоантител участвуют ЦИК, эффекторные молекулы комплемента и сенсibilизированные Т-лимфоциты ГЗТ.

Показано, что при ГП с паразитозами у больных активнее протекают процессы ПОЛ, наблюдается выраженный дисбаланс в системе ПОЛ-АОЗ, достоверно повышенное содержание NO_2 в сыворотке крови, которые являются патогенетически значимыми в развитии воспаления пародонта. Использование для пациентов с ГП на фоне паразитарной инвазии в лечебно-профилактическом комплексе препаратов широкого спектра действия, имеющих иммуномодулирующие, противовоспалительные, антибактериальные, репаративные, антиоксидантные свойства, обеспечило длительный стабильный эффект, предупредило возникновение рецидивов заболевания. Показано, что под влиянием разработанной терапии у больных ГП с паразитозами восстанавливался нормальный биоценоз ротовой полости, нормализовались местный и системный иммунитет, цитокиновый профиль, содержание лизоцима sIgA в ротовом секрете, происходило повышение титра антител к этиологическим микробным факторам и аффинность IgG-антител, повышение поглощающей и переваривающей способности фагоцитов.

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, паразитарная инвазия, микрофлора, иммунореактивность, комплексное лечение, профилактика.

ANNOTATION

Savel'eva N.N. Features of the clinic, diagnosis, treatment and prevention of generalized periodontitis at patients with parasitic infestation. - Manuscript.

Thesis for a doctor degree in Medicine by specialty 14.01.22 - dentistry. - State Institution «Institute of Stomatology and Maxillo-facial Surgery NAMS Ukraine», Odessa, 2017.

It is shown that in parasitic infestation generalized periodontitis occurs significantly heavier than in its absence, as evidenced by the parodontal index value, the depth parodontal pockets, the height of the recession of the gums, loss level of dento-gingival compound. Found that while there is a high content in the oral secretions of total protein, extracellular peroxidase activity, high content in parodontal pockets of cell elements and a large percentage of destroyed and damaged neutrophils and epithelial cells among them, significantly increased content of proinflammatory cytokines in blood serum, additional reducing of local and systemic immunity, infiltration of the periodontal tissue by eosinophils and lymphocytes, increase population of Th2- cells in Th- lymphocytes and imbalance of Th1/Th2,

significantly reduced production of IL-2. Revealed that the leading role played by autoantibodies to the periodontal tissues and a more active performance of LP process in the development of periodontal inflammation by parasites. It was shown that periodontal indices normalized under the influence of developed therapy, normal oral cavity biocenosis was restored, local and systemic immunity, cytokine profile, lysozyme content of sIgA in the oral secretion were normalized.

Keywords: generalized periodontitis, parasitic invasion, microflora, immunoreactivity, complex treatment, prevention.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АГ – антиген;
- АОЗ – антиоксидантний захист;
- ВРО – вільнорадикальне окиснення;
- ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор;
- ГП – генералізований пародонтит;
- ГСТ – гіперчутливість сповільненого типу;
- ДК – дієнові кон'югати;
- ІЛ – інтерлейкін;
- ІНФ γ – інтерферон γ ;
- МІ – міграційний індекс;
- ПЗО – практично здорові особи;
- ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів;
- РГМЛ – реакція гальмування міграції лейкоцитів;
- РБТЛ – реакція бласттрансформації лімфоцитів;
- САД – спільна антигенна детермінанта;
- ТК – триєнові кон'югати;
- ФГА – фітогемаглютинін;
- ФНПа- фактор некрозу пухлини;
- ЦК – циркулюючі імунні комплекси;
- НСТ-тест – тест із нітросинім тетразолієм;
- Ig – імуноглобулін;
- NO – оксид азоту;
- ОHI-S – спрощений індекс гігієни порожнини рота Гріна-Вермільона;
- PI – пародонтальний індекс Рассела;
- PMA – папілярно-маргінально-альвеолярний індекс;
- SBI – (Sulcus Bleeding Index) – індекс кровоточивості ясен;
- Th (T- helper) – Т-хелпер;
- TLR – (Toll-like receptor) – Toll-подібні рецептори.