

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

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

Кваліфікована наукова
праця на правах рукопису

БІДА Андрій Валерійович

УДК 616.314-77-06:616.98:578.825.11]-07-08

ДИСЕРТАЦІЯ
ПРОФІЛАКТИКА ЗАГОСТРЕННЯ ХРОНІЧНОЇ
ГЕРПЕТИЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ ПРИ ПРОВЕДЕННІ
ДЕНТАЛЬНОЇ ІМПЛАНТАЦІЇ

14.01.22 – стоматологія

Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

Науковий керівник: Романова Ю. Г., доктор медичних наук, професор

Одеса – 2019

АНОТАЦІЯ

Біда А.В. Профілактика загострення хронічної герпетичної інфекції у пацієнтів при проведенні дентальної імплантації. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія (221 – стоматологія). – Одеський національний медичний університет МОЗ України, Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України», Одеса, 2019.

Дисертаційна робота присвячена удосконаленню профілактики розвитку загострення герпетичного стоматиту та ускладнень у післяопераційному періоді у пацієнтів із хронічною герпетичною інфекцією шляхом використання лікувально-профілактичного комплексу в умовах проведення внутрішньокісткової дентальної імплантації.

Всього для проведення досліджень було залучено 173 особи, з яких 35 практично здорових осіб без показань к стоматологічному втручанню й 138 пацієнтів з вторинною адентією, яким було показано відновлення зубного ряду за допомогою дентальних імплантатів. У дослідження не включалися пацієнти із супутньою патологією в стадії декомпенсації, із злоякісними новоутвореннями будь-якої локалізації, вагітні, ті, що приймають медикаментозне лікування (антикоагулянти, кортикостероїди тощо).

Клініко-лабораторні дослідження проведені у два етапи.

На першому етапі була встановлена поширеність вірусу простого герпесу 1, 2 типу (HSV 1, 2) у пацієнтів на стоматологічному прийомі, а також частота рецидивування хронічного герпетичного стоматиту (ХГС) у пацієнтів в умовах проведення дентальної імплантації та кореляційний зв'язок з деякими факторами ризику. На цьому етапі було обстежено 68 пацієнтів, які прийшли за стоматологічною допомогою за зверненням.

На другому етапі було проведено поглиблене клініко-лабораторне обстеження пацієнтів з ХГІ з наступним проведенням внутрішньокісткової дентальної імплантації (ВКДІ) й оцінкою ефективності застосування запропонованого комплексу засобів для профілактики загострення ХГІ.

Для проведення цього етапу дослідження було відібрано 105 осіб, які були рандомізовано поділені на 3 групи: група № 1 (основна) – 35 пацієнтів з вторинною адентією та з підтвердженим носійством HSV 1, 2, яким поряд із базовою терапією при проведенні ВКДІ був призначений запропонований лікувально-профілактичний комплекс (ЛПК); група № 2 (порівняння) – 35 пацієнтів з вторинною адентією та з HSV 1, 2, які при проведенні ВКДІ отримували лише базову терапію; контрольна група (КГ) – 35 практично здорових осіб без хронічної соматичної патології, без носійства HSV 1,2, з інтактною або санованою порожниною рота, які не потребували проведення ВКДІ.

Клінічне обстеження пацієнтів включало виявлення скарг, анамнезу захворювання, загальносоматичного і алергологічного статусу, проведення об'єктивних методів обстеження (огляд, оцінка якості санації ПР, комплексна оцінка клінічного стану ділянки альвеолярного відростка верхньої або нижньої щелепи, консультації необхідних фахівців із супутньої соматичної патології). При огляді ПР визначали анатомо-топографічні особливості, реєстрували кількість зубів, протяжність дефектів зубних рядів, прикус, альвеолярну висоту в ділянці дефекту, наявність пломб, ортопедичних конструкцій. Визначали гігієнічні індекси: Гріна-Вермільйона - ОНІ-S, (SBI) Мюллемана (Muhlemann, 1971) в модифікації Коуелл (Cowell I.1975), РМА.

На етапі планування за допомогою КПКТ і програми «Implant-Assistant» оцінювали висоту, ширину альвеолярної частини (відростка) щелеп, а також відстань до нижньолуночкового нерва та верхньощелепного синусу. Проводили віртуальне розміщення дентального імплантату (ДІ), з виготовленням високопрецизійного імплантологічного шаблону методом швидкого прототипування (3D-друку)

Для визначення ряду показників гуморальної місцевої реактивності тканин порожнини рота (активність каталази, еластази, лізоциму, уреазы та концентрацію МДА, кількість глікопротеїнів, сіалових кислот, концентрацію IL-1, IL-4, IL-6) до, після ВКДІ на 7-му та 21-шу добу і у віддалені терміни (через 6 і 12 місяців) досліджували вміст РР. Субстратом для визначення стану системи інтерферону (IFN) та клітинного імунітету (кількість лейкоцитів, лімфоцитів, CD3, CD4, CD8, CD19, CD16+56, співвідношення CD4 / CD8) служила кров, яку отримували вранці, натщесерце з периферичної вени. Лабораторні дослідження виконані спільно з співробітниками відділу лабораторної діагностики та імунології ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Сітенка НАМН України» м. Харків (свідоцтво про атестацію № 100–287/2015 від 20.11.2015 р).

Методика призначення ЛПК включала призначення на напередодні проведення ВКДІ препарату «Аміксін® ІС» (тилорон) таблетки по 0,125 за схемою профілактики - по 0,125 1 раз на тиждень, 4 тижні та в післяопераційному періоді - призначення антидісбіотичного препарату «Квертулін», діючими речовинами якого є кверцетин, інулін, кальцію цитрат за схемою профілактики - 2 таблетки 3 рази на день після їжі 4 тижні.

Пацієнтам обох груп дослідження на фоні адекватної комплексної терапії протягом 5-7 днів: Далацин Ц 300 мг по 1 капсулі 2 рази на добу, Лінекс Форте по 1 капсулі 1 раз на день через 3 години після антибіотика, виконували ВКДІ на нижній чи верхній щелепі за технологією відповідно до протоколу дентальної імплантації, рекомендованому фірмою виробником.

Рецидив ХГІ у вигляді інфекційно-запального процесу СОПР був показанням щодо призначення лікувального курсу ЛПК: «Аміксін® ІС» за схемою лікування: у перші 2 дні лікування – по 125 мг, потім – по 125 мг через 48 годин, курсова доза – 2,5 г.; «Квертулін» за схемою лікування – 2 таблетки 3 рази на день після їжі 4 тижні. Тривалість курсового лікування в

кожному конкретному випадку визначали за динамікою контрольованих клінічних, біохімічних та імунологічних показників.

Обчислювання отриманих даних клінічного обстеження проводили за t-критерієм Стюдента. Статистичний аналіз даних був здійснений за допомогою програмних пакетів Microsoft Excel XP та Statsoft Statistica 6.0. Порівняння груп пацієнтів у динаміці проводилося за непараметричним критерієм Вілкоксона із визначенням медіани (Me) та процентилів (% 25 – % 75). Розбіжності результатів вважали статистично достовірними за значенням $p < 0,05$. Для виявлення кореляційних взаємозв'язків використовували лінійні коефіцієнти кореляції Пірсона та Спірмена.

Наведено теоретичне узагальнення і представлено нове вирішення актуальної наукової задачі стоматології, яке пов'язано із розробкою лікувально-профілактичного комплексу в умовах проведення внутрішньокісткової дентальної імплантації для удосконалення профілактики розвитку загострення герпетичного стоматиту та ускладнень у післяопераційному періоді у пацієнтів з хронічною герпетичною інфекцією.

Встановлено, що серед пацієнтів, які звертаються за стоматологічною допомогою, 72,1 % осіб інфіковані вірусом простого герпесу 1/2 типу. Вперше показано, що після проведення дентальної імплантації загострення хронічної герпетичної інфекції спостерігається у 37,1-42,9 % осіб, яке найбільше залежить від форми хронічного герпетичного стоматиту ($r = 0.938$), часу проведення оперативного втручання ($r = 0.988$).

Дістало подальший розвиток вивчення динаміки імунологічних та біохімічних показників пацієнтів із ХГІ, яке в групах дослідження виражалось у зниженні активності лізоциму на 50,7 %, у зростанні вмісту МДА у 2,6 рази, у зниженні активності каталази на 20,6 %, зниженні АПІ ($0,49 \pm 0,03$ – у першій групі та $0,46 \pm 0,03$ у другій групі) та підвищенні активності уреазу в 5 разів, у збільшенні вмісту глікопротеїнів на 34,8 % та підвищенні вмісту сіалових кислот на 45,9 %, у високій активності еластази у 9,3 рази, у зростанні вмісту запальних цитокінів IL-1 в 2,7 рази. Отримані

дані характеризували порушення активності ферментів ротової рідини та активізацію системи ПОЛ.

Уточнені наукові дані щодо стану системи інтерферону (IFN) у пацієнтів із ХГІ, які полягали у зниженні рівня IFN- α у 1,5 рази, а IFN- γ - в 1,8 разу, ніж у здорових ($p < 0,05$), що вказувало на зменшення спроможності клітин продукувати інтерферон.

Дістало подальший розвиток вивчення стану клітинного імунітету у групах дослідження при наявності ХГІ. Виявлені порушення стану клітинного імунітету, що полягали у зниженні кількості CD3+ клітин - $55,38 \pm 1,07$, CD4+ - $37,81 \pm 1,46$, CD16+ - $19,63 \pm 0,88$, CD56+ - $9,59 \pm 0,73$, CD4 / CD8 - $1,27 \pm 0,01$ і характеризували виражену хронічну патологію.

Розширені наукові поняття щодо зв'язків між показниками РР та сироватки крові, які характеризують стан імунної системи. Встановлений зворотній кореляційний зв'язок між вмістом МДА і IFN- α ($r = -0,863$), МДА і IFN- γ ($r = -0,903$) та прямі виражені зв'язки: між показниками каталази і IFN- α ($r = 0,783$), каталази і IFN- γ ($r = 0,963$); між вмістом ІЛ-6 та показниками МДА і каталази, який полягав у збільшенні вмісту ІЛ-6 на фоні активації процесів ПОЛ і зниженням активності АОС. Прямий зв'язок між вмістом CD3+-лімфоцитів і IFN- α ($r = 0,733$), CD3+-лімфоцитів і IFN- γ ($r = 0,813$) свідчив про недостатність імунної реакції організму хворих на втручання HSV 1 типу та на в'ялий перебіг запалення з тенденцією до хронізації. Зв'язок між рівнем CD4+-лімфоцитів і IFN- α ($r = 0,483$) і між кількістю CD4+-лімфоцитів і IFN- γ ($r = 0,763$) вказували на недостатність з боку імунної системи пацієнтів із ХГІ. Встановлені кореляції між основними складовими патологічного процесу в групах дослідження, які характеризували значні зміни з боку імунної системи, торкалась як клітинної, так і гуморальної ланок.

Дістало подальшого вивчення в групах дослідження показників маркерних ферментів РР, що характеризують стан кісткової тканини щелеп (КФ, Са, Р) у динаміці проведення профілактичних та лікувальних заходів.

Дістало подальший розвиток пошук методів профілактики та лікування ХГІ в групах дослідження з урахуванням впливу на основні патогенетичні механізми захворювання. Розроблений ЛПК, який складається із комбінації специфічного противірусного препарату «Аміксін® ІС» та імуномодулятора «Квертулін» дозволяє запобігти рецидиву ГС, сприяє збереженню нормального стану мікрофлори порожнини рота, що забезпечує повноцінну остеointegraцію імплантатів. Проведення ВКДІ у пацієнтів, на тлі ЛПК, супроводжувалось фізіологічними коливаннями: рівня КФ (зростання 7-му добу у 3,7 рази та зниження на 21-шу добу), зростанням Р і Са на 7-му добу (6,78 ммоль/л та 2,57 ммоль/л відповідно) і зниженні на 21 добу (5,76 ммоль/л, 2,34 ммоль/л відповідно). Діапазон значень маркерів остеointegraції щодо ризику розвитку періімплатитів у пацієнтів, на тлі ЛПК, знаходився у зоні низького ризику (36,04-39,07 для рівня активності КФ, 2,58-2,63 - для рівня вмісту Са і 6,89-7,62 – для рівня вмісту Р). Порівняльний аналіз показників сироватки крові в групах дослідження підтвердили суттєвий вплив ЛПК на показники інтерфероногенезу в групі пацієнтів які отримували ЛПК - збільшення вмісту сироваткового IFN, IFN- α та IFN- γ в 1,3 і 1,5 рази порівняно із первинними даними. Запропонований ЛПК вже на 7 добу після виконання ВКДІ дозволив усунути порушення в системі клітинного імунітету, а на 21-шу добу наблизити рівень клітинного імунітету до такого у контрольній групі пацієнтів. Використання розробленого ЛПК статистично достовірно ($p < 0,02$).

Вперше встановлена кореляція між метаболічним обміном у РР, імунологічними показниками та показниками остеointegraції у РР.

Розширені уявлення щодо можливості медикаментозної корекції рецидивів ГС при проведенні ВКДІ за допомогою розробленого ЛПК.

Отримані значення IFN- α та IFN- γ у пацієнтів, які не отримували профілактичні заходи, суттєво не відрізнялись від відповідних показників, встановлених до початку лікування ($p > 0,05$) і були вірогідно нижче результатів здорових осіб ($p < 0,05$), що свідчило про низький рівень системи інтерферону та потребувало медикаментозної корекції. Встановлена позитивна динаміка біохімічних та імунологічних маркерів РР у пацієнтів, які отримували медикаментозну корекцію, що полягала у повільних змінах лабораторних маркерів з 7 до 21 доби лікування. Відновлення клітинного стану та підвищення активності неспецифічного антимікробного та антиоксидантного захисту було досягнуто завдяки медикаментозній корекції. Порівняльна клініко-лабораторна оцінка віддалених результатів біохімічних та імунологічних змін РР у пацієнтів із ХГП після ВКДІ, які отримували профілактичний комплекс та групи пацієнтів, яким була проведена медикаментозна корекція через 6 та 12 місяців в обох групах відзначалася стабілізація гомеостазу РР, про що свідчить динаміка маркерів РР, яка досягала рівня КГ. Динаміка біохімічних та імунологічних маркерів свідчить про ефективність проведення лікувальних заходів, проте не виключає можливості загострення ГП у окремих пацієнтів. У групі, де хворим застосовували ЛПК, через 6 місяців після ВКДІ рівень сіалових кислот у РР був нижчий на 17,8 %, через 12 місяців після ВКДІ – на 16,7 % на порівняно з аналогічними показниками у групі, де не використовували профілактичні заходи.

Запропоновано та впроваджено в практику спосіб профілактики та лікування можливих рецидивів у пацієнтів із хронічною герпетичною інфекцією при проведенні внутрішньокісткової дентальної імплантації, який полягає у сполученому застосуванні специфічного імуномодулятора і противірусного препарату «Аміксін® ІС» (тилорон), який стимулює утворення в організмі α , β , γ -інтерферонів та антидисбіотичного препарату «Квертулін», діючими речовинами якого є кверцетин, інουλін, кальцію цитрат

та який стимулює власні захисні сили організму, зростання пробіотичної мікрофлори порожнини рота, стимулює мінералізацію кісткової тканини.

Вперше показано, що застосування у пацієнтів із ХГІ при проведенні внутрішньокісткової дентальної імплантації запропонованого лікувально-профілактичного комплексу зменшує випадки загострення ХГІ у 2,2 рази та надає можливості запобігти рецидиву ХГІ і провести профілактику розвитку загострення герпетичного стоматиту.

Вперше для оцінки проведених профілактичних заходів встановлено прямий кореляційний зв'язок між показниками маркерів хронічного запалення - активності ферменту еластази та IL-1: коефіцієнт кореляції за Спірменом $r=0,432$ та $r=0,439$; вірогідно $p<0,05$ при значенні коефіцієнта $0,332$, який характеризував загальну спрямованість позитивної динаміки у пацієнтів групи № 1 щодо зниження активності запально-деструктивних процесів в ротовій порожнині та доцільність використання розробленого ЛПК. У хворих групи № 2 кореляційного зв'язку поміж активністю еластази та IL-1 не було встановлено.

Запропонований лікувально-профілактичний комплекс дозволяє зберегти нормальний стан мікрофлори порожнини рота, що забезпечує повноцінну остеointegraцію внутрішньокісткових конструкцій. Позитивний результат, розроблених профілактично-лікувальних заходів забезпечується комбінацією специфічного противірусного препарату «Аміксін® ІС» та імуномодулятора «Квертулін» з урахуванням впливу на основні патогенетичні механізми захворювання.

Ключові слова: хронічна герпетична інфекція, дентальна імплантація, хронічний рецидивуючий герпетичний стоматит, профілактика, лікування.

SUMMARY

Bida A.V. Prevention of exacerbation of chronic herpetic infection in patients during dental implantation. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for a candidate degree in medical sciences by specialty 14.01.22 - dentistry (221 - dentistry). - Odessa National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, State Establishment "The Institute of Stomatology and Maxillo-facial Surgery National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Odessa, 2019.

The dissertation is devoted to the improvement of prevention of the development of exacerbation of herpetic stomatitis and complications in the postoperative period in patients with chronic herpetic infection through the use of a therapeutic and prophylactic complex under conditions of intraosseous dental implantation.

In total, 173 patients aged 28-45 years were involved in clinical trials. The research was conducted on the basis of the Department of Infectious Diseases and the Department of Therapeutic Dentistry of the Odessa National Medical University (Odessa).

The criterion for inclusion of patients in the study was all cases of patients with HGI with a practically healthy (intact) periodontal disease. The diagnosis of HCI in patients of study groups was established on the eve of a doctor-infectious person, which was reflected in the relevant medical documentation. The criteria for excluding patients from the study were the age of patients less than 18 years of age or more than 45 years; data on the presence of concomitant pathology: diseases of the cardiovascular, respiratory systems, gastrointestinal tract and central nervous system in the stage of decompensation, malignant neoplasms of any localization. All patients consisted of 3 groups: the group number 1 main - 35 patients, in which patients, along with the standard treatment complex with VKDI, received a gynecologic medicine at the time of surgery and after, the comparison group number 2 - 35 patients in which patients received only standard The complex of treatment, provided during conducting of VKII. That is, the randomized approach was applied when grouping patients into groups. The control group (CG) was made up of 20 practically healthy persons aged 28 to 45 years who had no chronic history of somatic pathology, with intact dental roles or a salivated oral cavity and

received no medication for one month prior to the examination. The level of indicators of the KG was considered as the level of indicators of the norm.

Clinical and laboratory studies were conducted in two stages. At the first, patients with HCG performed a comprehensive survey to determine the LPC and control the results: determined the clinical, immunological and biochemical status, the status of the system of interferon, cellular immunity and the state of osteointegration of patients to determine the indications for the purpose of the LPK in the period of preparation for the LPI. The second one was performed by VKII and in the postoperative period - prevention of dysbiosis of the oral cavity, evaluated the results of the VKII and the effectiveness of the prescribed LPK after the surgical interventions.

Clinical examination of patients included the identification of complaints, anamnesis of the disease, general-somatic and allergic status, carrying out objective methods of examination (review, assessment of the quality of rehabilitation of PR, a comprehensive assessment of the clinical condition of the alveolar appendix of the upper or lower jaw, consultation of the necessary specialists in the accompanying somatic pathology). In the review of PR, anatomical and topographic features were determined, the number of teeth recorded, the length of defects in dentition, bite, alveolar height in the defect area, the presence of seals, orthopedic structures. The hygiene indices were determined: Green-Vermillion - OHI-S, (SBI) Muellmann (Muhlemann, 1971) in modifications by Cowell (Cowell I.1975), PMA.

At the planning stage using KPKT and programs «Implant-Assistant» evaluated the height, width of alveolar (ridge) of the jaws, and the distance to nyzhnolunochkovoho nerve and maxillary sinus. Conducted virtual placement of dental implant (CI), with production of High-implant template method of rapid prototyping (OM-press)

Changes in the dynamics were evaluated for the pictures taken before treatment and identical images after 3, 6 and 12 months after AQUI.

To determine a number of indicators of remodeling and control of osteointegration in dental implantation (calcium, phosphorus, acid phosphatase (CF), mineral composition, humoral local reactivity of oral tissues (activity of catalase, elastase, lysozyme, urease and MDA concentration, glycoproteins, sialic acids, the concentration of IL-1, IL-4, IL-6) before, after VKDI 7th and 21st day and in the long term (after 6 and 12 months) investigated the contents of PP. Substrates for determining system status interferon (IFN) and cellular immunity (to leukocytes, lymphocytes, CD3, CD4, CD8, CD19, CD16 + 56, the ratio of CD4 / CD8) served as the blood that receive morning fasting peripheral vein. Laboratory studies performed jointly with the staff department of laboratory diagnostics and immunology SI "Institute of Spine and joints named after Prof. MI Sitenko of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» Kharkiv (Certificate of Attestation No. 100-287 / 2015 dated November 20, 2015).

The method of the appointment of the LPC included the appointment on the eve of the VKRI of the drug Amixin® IC (tiloron) tablets of 0,125 for the prevention scheme - by 0,125 1 time per week, 4 weeks and in the postoperative period - the appointment of antidiabetic drug "Kvertulin", whose active substances are quercetin, inulin, calcium citrate according to the prevention scheme - 2 tablets 3 times a day after a meal 4 weeks.

Patients in both groups of research on the background of adequate complex therapy for 5-7 days: Dalacin C 300 mg per 1 capsule 2 times a day, Linex Forte 1 capsule 1 time per day 3 hours after the antibiotic, performed on the lower or upper jaw at technology according to the protocol of dental implantation, recommended by the manufacturer. A total of 128 (85 on the bottom and 43 on the upper jaw) of the two-stage screw implants of NeoBioTech (South Korea) are installed.

The duration of the preservation of the therapeutic effect and the timing of remission were determined by the definition of the clinical condition in general and implants, in particular, subject to obligatory repeated monthly visits of patients to the doctor, before the second stage of orthopedic measures.

Relapse of HCI in the form of an infectious and inflammatory process of SOPR was indicative of the appointment of a therapeutic course of LPC: Amixin® IC according to the treatment regimen: in the first 2 days of treatment - 125 mg, then - 125 mg in 48 hours, course dose - 2,5g .; "Kvertulina" according to the treatment scheme - 2 tablets 3 times a day after a meal 4 weeks. Duration of course treatment in each particular case was determined by the dynamics of controlled clinical, biochemical and immunological parameters.

The calculation of the data obtained from the clinical examination was performed according to the Student's t-criterion. The statistical analysis of data was carried out using Microsoft Excel XP and Statsoft Statistica 6.0 software packages. The comparison of patient groups in the dynamics was carried out according to the non-parametric Wilcoxon criterion with the definition of median (Me) and percentage (% 25 - 75%). Differences in the results were considered statistically significant at the value of $p < 0.05$. The linear correlation coefficients of Pearson and Spirman correlations were used to detect correlation interactions.

The theoretical generalization is presented and a new solution of the actual scientific problem of dentistry is presented, which is connected with the development of the treatment and prophylactic complex under the conditions of conduction of intraoshite dental implantation for the improvement of prevention of the development of aggravation of herpetic stomatitis and complications in the postoperative period in patients with chronic herpetic infection.

It has been established that the presence of CHI is diagnosed in 86% of people who are applying for the conduct of HKII.

Further development of the study of the dynamics of immunological and biochemical parameters of patients with HCG, which in the study groups was expressed in the decrease in the activity of lysozyme by 50,7%, in the increase in the content of MDA in 2,6 times, in reducing the activity of catalase by 20,6%, decrease in AII (0.49 ± 0.03 in the first group and 0.46 ± 0.03 in the second group) and increase the urease activity by 5 times, increasing the content of glycoproteins by 34.8% and increasing the content of sialic acids by 45.9 %, in high activity of

elastase in 9.3 times, in the increase in the content of inflammatory cytokines IL-1 in 2.7 times. The obtained data characterize the disruption of the activity of the enzymes of the oral liquid and the activation of the system of LPO.

The updated scientific data on the state of the system of interferon (IFN) in patients with HCG, which was to reduce the level of IFN- α in 1.5 times, and IFN- γ - 1.8 times than in healthy ($p < 0.05$), indicating a decrease in the ability of cells to produce interferon.

Further development of the study of the status of cellular immunity in the study groups in the presence of HCI was obtained. Detected violations of the status of cellular immunity, consisting in reducing the number of CD3 + cells - 55.38 ± 1.07 , CD4 + - 37.81 ± 1.46 , CD16 + - 19.63 ± 0.88 , CD56 + - 9.59 ± 0.73 , CD4 / CD8 - 1.27 ± 0.01 , and characterized the severe chronic pathology.

Extended scientific concepts regarding the relationship between PP and serum indices that characterize the state of the immune system. A correlation correlation was found between the content of MDA and IFN- α ($r = -0.863$), MDA and IFN- γ ($r = -0.903$), and direct expressed bonds: between catalase and IFN- α ($r = 0.783$), catalase and IFN- γ ($r = 0.963$); between the content of IL-6 and MDA and catalase, which was to increase the content of IL-6 in the background of activation of the processes of LPO and decrease in the activity of AOS. A direct correlation between the content of CD3 + lymphocytes and IFN- α ($r = 0.733$), CD3 + -lymphocytes and IFN- γ ($r = 0.813$) was indicative of an insufficiency of the immune response of the body of patients with HSV type 1 interference and of flabby inflammation with a tendency to chronization. The association between the level of CD4 + lymphocytes and IFN- α ($r = 0.483$) and between the number of CD4 + lymphocytes and IFN- γ ($r = 0.763$) indicated an insufficiency of the immune system of patients with CHI. Established correlations between the main components of the pathological process in the study groups, which characterized significant changes by the immune system, affected both cellular and humoral links.

Further study was carried out in the study groups of marker enzyme parameters of RR that characterize the condition of jaw bone tissue (CF, Ca, P) in the dynamics of prophylactic and therapeutic measures.

There was further development of the search for methods of prevention and treatment of HCG in the study groups, taking into account the impact on the main pathogenetic mechanisms of the disease. The developed LPK, which consists of a combination of a specific antiviral drug "Amixin® IC" and an immunomodulator "Kvertulin", helps prevent recurrence of the HS, promotes the preservation of the normal state of the microflora of the oral cavity, which ensures complete osteointegration of the implants. Conducting VKII in patients with LPK background was accompanied by physiological fluctuations: KF level (increase of 7 days by 3.7 times and decrease by 21 days), increase of P and Ca at the 7th day (6.78 mmol / L and 2.57 mmol / L, respectively) and a decrease of 21 days (5.76 mmol / L, 2.34 mmol / L, respectively). The range of values of osteointegration markers regarding the risk of development of perimplatitits in patients, in the context of LPK, was in the low-risk area (36.04-39.07 for the level of KF activity, 2.58-2.63 for the level of Ca content and 6.89- 7.62 for content level P). A comparative analysis of blood serum values in the study groups confirmed the significant effect of LPC on the interferonogenesis indices in the group of patients receiving LPI-an increase in serum IFN, IFN- α and IFN- γ in 1.3 and 1.5 times compared with the primary data. The proposed LPK already at 7 days after the implementation of VCDI allowed to eliminate the violation in the system of cellular immunity, and in the 21st day to bring the level of cellular immunity to such in the control group of patients. The use of developed LPK is statistically significant ($p < 0.02$).

For the first time, a correlation was found between metabolic metabolism in PR, immunological parameters and indices of osteointegration in RR.

Extended view of the possibility of medical correction of relapses of HS during the conduct of VKII with the help of developed forestry complex. The obtained values of IFN- α and IFN- γ in patients who did not receive prophylaxis

did not differ significantly from the corresponding indicators established before treatment ($p > 0.05$) and were significantly lower than the results of healthy subjects ($p < 0.05$), which indicated a low level of interferon system and required medication correction. Positive dynamics of PP biochemical and immunological markers was established in patients who received drug correction, which consisted of slow changes in laboratory markers from 7 to 21 days of treatment. Restoring the cellular state and increasing the activity of nonspecific antimicrobial and antioxidant protection was achieved due to medical correction. Comparative clinical and laboratory assessment of long-term results of biochemical and immunological changes of PP in patients with HCI after VKDI who received a prophylactic complex and groups of patients who had a drug correction through 6 and 12 months in both groups showed a stabilization of homeostasis PR, as evidenced by the dynamics PP markers that reached the level of KG. The dynamics of biochemical and immunological markers testifies to the effectiveness of the treatment, but does not exclude the possibility of exacerbation of GI in some patients. In the group where the patients were given LPC, 6 months after VKDI the level of sialic acids in the RR was lower by 17.8%, 12 months after VKDI - by 16.7% compared to similar indicators in the group where preventive measures were not used.

The method of prevention and treatment of possible relapses in patients with chronic herpetic infection during intra-dental implantation, which consists in the combined application of a specific immunomodulator and antiviral drug "Amixin® IC" (tiloron), which stimulates the formation of α , β in the body, is proposed and introduced into practice. , γ -interferons and the antidiabetic drug "Kvertulin", the active substances of which are quercetin, inulin, calcium citrate and which stimulates the body's own defenses, growth I probiotic oral microflora, stimulates bone mineralization.

For the first time, it has been shown that the use in patients with HCG during intradermal dental implantation of the proposed treatment prophylactic complex reduces cases of exacerbation of HCI by 2.5 times and provides the opportunity to

prevent the recurrence of HCI and to prevent the development of aggravation of herpetic stomatitis.

For the first time, for assessing the preventive measures, a direct correlation between the indicators of chronic inflammation markers - the activity of the enzyme elastase and IL-1: the Spirmen correlation coefficient $r = 0.432$ and $r = 0.439$; it is probable $p < 0,05$ at the value of the factor 0,332, which characterized the general orientation of positive dynamics in patients in group number 1 regarding the decrease in the activity of inflammatory-destructive processes in the oral cavity and the feasibility of using the developed LPC. Patients in group 2 of correlation communication between elastase and IL-1 activity have not been established.

The proposed therapeutic and prophylactic complex allows maintaining the normal condition of the microflora of the oral cavity, which ensures complete osteointegration of the intraosseous structures. The positive result of the prophylactic and therapeutic measures developed is provided by a combination of a specific antiviral drug "Amixin® IC" and an immunomodulator "Kvertulin" taking into account the influence on the main pathogenetic mechanisms of the disease.

Key words: chronic herpetic infection, herpetic stomatitis, biochemical, immunological, oral markers, markers of osteointegration, interferon system, cellular immunity, intradermal dental implantation.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Романова Ю. Г. Визначення впливу хронічної герпетичної інфекції на рівень місцевого імунітету в умовах дентальної імплантації / Ю. Г. Романова, А. В. Біда // Одеський медичний журнал. – 2017. – № 5 (163). – С. 22-25. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, зборі матеріал для подальших лабораторних досліджень, аналізі отриманих результатів, написанні статті.*

2. Романова Ю. Г. Оцінка віддаленої динаміки біохімічних та імунологічних маркерів ротової рідини у пацієнтів з хронічним герпетичним стоматитом, які потребують дентальної імплантації / Ю. Г. Романова, А. В. Біда // Вісник проблем біології і медицини (Google Scholar, Index Copernicus). – 2017. – Вип. 4, Т. 2 (140). – С. 244-247. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, лікуванні хворих, заборі матеріал для подальших лабораторних досліджень, аналізі отриманих результатів, написанні статті.*

3. Біда А. В. Динаміка маркерів запалення у ротовій рідині хворих на хронічну герпетичну інфекцію після дентальної імплантації у віддалених термінах спостереження / А. В. Біда, Ю. Г. Романова // Український журнал медицини, біології та спорту (CrossRef, Google Scholar) . – 2017. – № 5 (7). – С. 141-146. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, лікуванні хворих, заборі матеріал для подальших лабораторних досліджень, аналізі отриманих результатів, написанні статті.*

4. Романова Ю. Г. Оцінка динаміки біохімічних та імунологічних маркерів ротової рідини у пацієнтів з хронічним герпетичним стоматитом, які потребують дентальної імплантації / Ю. Г. Романова, А. В. Біда // Одеський медичний журнал. – 2017. – № 1 (159). – С. 35-38. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, лікуванні хворих, заборі матеріал для подальших лабораторних досліджень, аналізі отриманих результатів, написанні статті.*

5. Романова Ю. Г. Этиопатогенетическое обоснование применения лечебно-профилактического комплекса у пациентов с хронической герпетической инфекцией, нуждающихся в дентальной имплантации / Ю. Г. Романова, А. В. Беда // Запорізький медичний журнал (Web of Science). – 2018. – Т. 20, № 1(106). – С. 138-142. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, лікуванні хворих, заборі матеріал для*

подальших лабораторних досліджень, аналізі отриманих результатів, написанні статті.

6. Біда А. В. Показники імунологічних маркерів сироватки крові та рівня мінерального обміну ротової рідини у хворих на хронічну герпетичну інфекцію в оцінці лікувально-профілактичного комплексу при дентальній імплантації / А. В. Біда, Ю. Г. Романова // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2018. – Т. 18, Вип. 1 (61). – С. 217–221. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, лікуванні хворих, зборі матеріал для подальших лабораторних досліджень, аналізі отриманих результатів, написанні статті.*

7. Патент на корисну модель № 123044, Україна, МПК (2017.01) A61K 31/00, A61P 31/12 (2006.01), A61P 37/00. Спосіб профілактики ускладнень у носіїв хронічної герпетичної інфекції при дентальній імплантації / Біда А.В., Романова Ю.Г. – № u 2017 07540; Заявл. 17.07.2017; Опубл. 12.02.2018. – Бюл. № 3.

8. Романова Ю. Г. Аспекты профилактики хронической герпетической инфекции в условиях дентальной имплантации (огляд літератури) / Ю. Г. Романова, А. В. Беда // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2014. – Т. 14, Вип. 4 (48). – С. 281–283. *Участь здобувача полягає у проведенні літературного пошуку, аналізі літературних джерел, написанні огляду.*

9. Романова Ю. Г. Возможности профилактики хронического стоматиту при дентальной имплантации / Ю. Г. Романова, А. В. Біда // Вопросы экспериментальной и клинической стоматологии (Гофунговские чтения, в рамках празднования 210-летия ХНМУ : научн.-практ. конф. с международ. участием, г. Харьков, 10 февраля 2015 г.: тезисы докл.). – 2015. – Вип. 11, Ч. 2. – С. 118–119. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних і лабораторних досліджень, аналізі отриманих результатів, написанні тез.*

10. Романова Ю. Г. Оценка состояния местного иммунитета у пациентов с хронической герпетической инфекцией при планировании дентальной имплантации / Ю. Г. Романова, Т. В. Чабан, А. В. Беда // Обеспечение демографической безопасности при решении актуальных вопросов хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии : Нац. конгресс с международ. участием «Паринские чтения 2016», г. Минск, 5-6 мая 2016 г.: тезисы докл. – Минск : БГУ, 2016 . – С. 39-42. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних і лабораторних досліджень, аналізі отриманих результатів, написанні тез.*

11. Романова Ю. Г. Возможности профилактики загострения хронической герпетической инфекции при дентальной имплантации / Ю. Г. Романова, А. В. Беда // Новини стоматології (Міжнародні стандарти профілактики та лікування і їх впровадження в практику лікаря-стоматолога : 3 Нац. укр. стомат. конгрес, г. Київ, 22-23 жовтня 2015 р.: тези допов.). – 2015. – № 4 (85). – С. 122. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих результатів, написанні тез.*

12. Романова Ю. Г. Стан місцевого імунітету у пацієнтів з хронічною герпетичною інфекцією при плануванні дентальної імплантації / Ю. Г. Романова, А. В. Біда // Питання експериментальної та клінічної стоматології (Гофунговські читання, присвяч. 95-річчю кафедри терапевтичної стоматології ХНМУ та 140-річчю з дня народження проф. Є. М. Гофунга : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 6-7 жовтня 2016 р.: тези допов.). – Вип. 12. – Х.: ХНМУ, 2016. – С. 443–446. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних і лабораторних досліджень, аналізі отриманих результатів, написанні тез.*

13. Романова Ю. Г. Імунологічні маркери оцінки гомеостазу ротової порожнини у пацієнтів з хронічною герпетичною інфекцією, які потребують дентальної імплантації / Ю. Г. Романова, А. В. Біда // Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини : міжнарод. наук.-практ. конф., м. Харків, 25 листопада 2016 р.: тези допов.

- Харків, 2016. – С. 161–163. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних і лабораторних досліджень, аналізі отриманих результатів, написанні тез.*

14. Біда А. В. Особливості імунологічного статусу носіїв герпесвірусної інфекції / А. В. Біда // Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених) : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Одеса, 27-28 квітня 2017 р.: тези допов. – Одеса : ОНМедУ, 2017. – С. 168-169.

15. Біда А. В. Профілактика герпетичної інфекції в умовах дентальної імплантації: сучасний погляд на проблему / А. В. Біда, Ю. Г. Романова // Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine : international research and practice conference, Lublin, 28-29 April 2017. – Lublin, 2017. – Р. 174–177. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних і лабораторних досліджень, аналізі отриманих результатів, написанні тез.*

16. Романова Ю. Г. Биохимические и иммунологические показатели ротовой жидкости у пациентов с хроническим герпетическим стоматитом, нуждающихся в дентальной имплантации / Ю. Г. Романова, А. В. Беда // Новые технологии в стоматологии : XXII Международ. конф. челюстно-лицевых хирургов и стоматологов, г. Санкт-Петербург, 16-18 мая 2017 г.: тезисы докл. – СПб., 2017. – С. 102-103. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних і лабораторних досліджень, аналізі отриманих результатів, написанні тез*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	25
ВСТУП	26
РОЗДІЛ І. ПРОЯВИ ХРОНІЧНОЇ ГЕРПЕТИЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ В ПОРОЖНИНІ РОТА ПАЦІЄНТІВ. ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ (огляд літератури).....	
1.1. Сучасний погляд на етіологію та патогенез хронічної герпетичної інфекції.	33
1.2. Прояви хронічної герпетичної інфекції в порожнині рота та сучасні погляди щодо методів її діагностики і лікування	37
1.3. Сучасні погляди щодо обґрунтування превентивної терапії у пацієнтів з ХГІ, які потребують дентальної імплантації.....	47
1.4. Сучасні погляди щодо можливості внутрішньокісткової дентальної імплантації в умовах хронічної герпетичної інфекції.....	53
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	59
2.1. Клінічна характеристика пацієнтів груп спостереження	59
2.2. Клінічні методи дослідження	63
2.3. Лабораторні методи дослідження.....	66
2.4. Методика призначення ЛПК	68
2.5. Методика внутрішньокісткової дентальної імплантації	70
2.6. Статистичні методи обробки результатів дослідження	72
РОЗДІЛ 3. ЧАСТОТА РЕЦИДИВУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ГЕРПЕТИЧНОГО СТОМАТИТУ У ПАЦІЄНТІВ В УМОВАХ ПРОВЕДЕННЯ ДЕНТАЛЬНОЇ ІМПЛАНТАЦІЇ ТА КОРЕЛЯЦІЙНИЙ ЗВ'ЯЗОК З ДЕЯКИМИ ФАКТОРАМИ РИЗИКУ	74
РОЗДІЛ 4. РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ПАЦІЄНТІВ ПЕРЕД ПРОВЕДЕННЯМ ДЕНТАЛЬНОЇ ІМПЛАНТАЦІЇ	88
4.1. Загальна клінічна характеристика пацієнтів груп спостереження	88

4.2. Показники маркерних ферментів ротової рідини щодо стану кісткової тканини у пацієнтів із ХГІ перед проведенням внутрішньокісткової дентальної імплантації	90
4.3. Показники біохімічних та імунологічних маркерів ротової рідини у пацієнтів із ХГІ перед виконанням внутрішньокісткової дентальної імплантації	92
4.4. Показники стану системи інтерферону у сироватці крові у пацієнтів із ХГІ перед виконанням внутрішньокісткової дентальної імплантації	95
4.5. Показники стану клітинного імунітету у сироватці крові у пацієнтів із ХГІ перед виконанням внутрішньокісткової дентальної імплантації	97
4.6. Результати кореляційного аналізу даних біохімічного, імунологічного дослідження у пацієнтів перед проведенням ВКДІ.....	99
РОЗДІЛ 5. КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ КОМПЛЕКСУ ЗАСОБІВ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ЗАГОСТРЕННЯ ХРОНІЧНОЇ ГЕРПЕТИЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ ПРИ ПРОВЕДЕННЯ ДЕНТАЛЬНОЇ ІМПЛАНТАЦІЇ.....	106
5.1. Клініко-лабораторна оцінка результатів лікування у пацієнтів із ХГІ при застосуванні ЛПК.....	106
5.1.1. Клінічна оцінка ефективності використання ЛПК у пацієнтів із ХГІ після виконання ВКДІ.....	106
5.1.2. Біохімічні та імунологічні зміни ротової рідини у пацієнтів із ХГІ після виконання ВКДІ із застосуванням ЛПК.....	112
5.1.3. Динаміка змін системи інтерферону сироватки крові у пацієнтів із ХГІ після виконання ВКДІ із застосуванням ЛПК.....	117
5.1.4. Динаміка показників клітинного імунітету у пацієнтів із ХГІ після виконання ВКДІ із застосуванням ЛПК.....	118
5.2. Клініко - лабораторна оцінка результатів лікування у пацієнтів із ХГІ без застосування ЛПК	121
5.2.1. Клінічна оцінка ефективності лікування у пацієнтів із ХГІ після виконання ВКДІ без застосування ЛПК.....	121

5.2.2. Біохімічні та імунологічні зміни РР у пацієнтів із ХГІ після виконання ВКДІ без застосування ЛПК.....	128
5.2.3. Динаміка змін системи інтерферону сироватки крові у пацієнтів із ХГІ після ВКДІ без застосування ЛПК.....	131
5.2.4. Динаміка показників клітинного імунітету у пацієнтів із ХГІ після виконання ВКДІ без застосування ЛПК.....	132
5.3. Порівняльна оцінка клініко-лабораторних результатів у пацієнтів із ХГІ після проведення ВКДІ в різних групах у віддалені терміни спостереження	134
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	146
ВИСНОВКИ.....	158
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	160
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	161
ДОДАТОК А ПЕРЕЛІК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА	183
ДОДАТОК В ПРОТОКОЛ ДОСЛІДЖЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ГЕРПЕТИЧНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ, ЯКІ ПОТРЕБУЮТЬ ДЕНТАЛЬНОЇ ІМПЛАНТАЦІЇ.....	189
ДОДАТОК С ПРОТОКОЛ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ГЕРПЕТИЧНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ, ЯКІ ПОТРЕБУЮТЬ ДЕНТАЛЬНОЇ ІМПЛАНТАЦІЇ.....	194

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АПІ - антиоксидантно-прооксидантний індекс

ВПГ-1 - вірус простого герпесу 1 типу

ВПГ-2 - вірус простого герпесу 2 типу

ВКДІ - внутрішньокісткова дентальна імплантація (імплантати)

ГІ - герпетична інфекція

ГС - герпетичний стоматит

ГГС - гострий герпетичний стоматит

Са - загальний кальцій

КГ – контрольна група

КПКТ - конусно-променева комп'ютерна томографія

КФ - кисла фосфатаза

ЛПК - лікувально-профілактичний комплекс

МДА – малоновий діальдегід

ОПГ - ортопантомографія

ПОЛ – перекисне окислення ліпідів

ПЛР - полімеразна ланцюгова реакція

ПР - порожнина рота

Р - фосфор

РР - ротова рідина

СОПР - слизова оболонка порожнини рота

СХП - системна хронічна патологія

ХГІ - хронічна герпетична інфекція

ХГС - хронічний герпетичний стоматит

ХРГС - хронічний рецидивуючий герпетичний стоматит

CD – кластер диференціації, комплекс розрізнення

HSV – вірус простого герпесу

IFN – інтерферон

IL –інтерлейкін

ВСТУП

Актуальність теми. Основою етіології захворювань слизової оболонки порожнини рота (СОПР) є зовнішні фактори (різні мікроорганізми, механічні, фізичні, хімічні впливи) і внутрішні системні механізми (реактивність організму, що залежить від віку; генетичні особливості, стан імунітету; супутні захворювання). Особливе місце серед уражень СОПР займає хронічна герпетична інфекція (ХГІ), яка супроводжується порушенням ретикулоендотеліальної і нервової систем, відсутністю або пригніченням специфічних і неспецифічних факторів імунітету [116, 169]. Згідно даних літератури, близько 90 % всього населення планети інфіковано одним або декількома серотипами вірусу простого герпесу [8, 35, 36, 52, 70, 88, 150, 155]. А встановити дійсний рівень захворюваності на ХГІ в Україні залишається складним, що пов'язано з відсутністю обов'язкової реєстрації захворювань, спричинених вірусом простого герпесу (ВПГ) [98]. За даними ВООЗ, захворювання, зумовлені ВПГ, займають друге місце (15,8 %) після грипу (35,8 %) як причина смертності від вірусних інфекцій [39].

Одним з проявів ХГІ у порожнині рота є герпетичний стоматит (ГС) - достатньо актуальна проблема для лікарів багатьох спеціальностей завдяки достатній поширеності в популяції та різним клінічним формам [45, 98, 118, 170]. Загострення ГС спостерігається у стресових ситуаціях, зокрема при оперативних стоматологічних втручаннях, що супроводжується прогресуванням захворювань пародонту та є одним із факторів зростання масштабів вторинних адентій. За ствердженнями деяких авторів 65-75,1 % населення у віці 35-45 років потребує відновлення зубного ряду, віддаючи перевагу дентальній імплантації [83, 94, 168]. Проте наявність в пародонтальних кишнях вірусів герпесу є індикатором ризику відторгнення дентальних імплантатів [136], а пацієнтів із ХГІ можна віднести до групи ризику щодо планування цього втручання. Тож перед стоматологом постає

складне завдання, пов'язане із профілактикою та лікуванням ХГІ, зокрема ГС у пацієнтів, які потребують дентальної імплантації.

Розробка етіопатогенетичних методів профілактики і лікування ХГІ є важливою медико-соціальною проблемою. Не дивлячись на використання для терапії цих хворих сучасних медикаментозних засобів, проблема ефективної профілактики та лікування ХГІ досі остаточно не вирішена. Однією з причин такої ситуації вважають тривале, не рідко безконтрольне застосування антибактеріальних препаратів, коли розвивається дисбактеріоз в порожнині рота та значно знижується неспецифічна резистентність і розвивається імунний дисбаланс [134]. У зв'язку з цим пошук методів профілактики і лікування ХГІ з використанням специфічного противірусного препарату загальної дії та імуномодулятора з урахуванням впливу на основні патогенетичні механізми захворювання в умовах планування дентальної імплантації залишається актуальним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану НДР кафедри терапевтичної стоматології Одеського національного медичного університету на тему: «Розробка методів діагностики, лікування та профілактики захворювань тканин пародонту та слизової оболонки порожнини рота у хворих із системними порушеннями гомеостазу» (ДР № 0115U006642). Здобувач є виконавцем окремих фрагментів теми.

Мета дослідження – удосконалення профілактики загострення хронічної герпетичної інфекції у пацієнтів в умовах проведення дентальної імплантації шляхом використання лікувально-профілактичного комплексу засобів противірусної, імуномодельючої та антидисбіотичної дії.

Для досягнення поставленої мети необхідно вирішити наступні задачі:

1. Оцінити поширеність вірусу простого герпесу 1/2 типу серед пацієнтів на стоматологічному прийомі й частоту загострення хронічної герпетичної інфекції в осіб після проведення дентальної імплантації.

2. Дослідити маркерні ферменти ротової рідини, стан системи інтерферону та клітинного імунітету у пацієнтів з хронічною герпетичною інфекцією, які потребують проведення дентальної імплантації.

3. Розробити спосіб профілактики ускладнень у носіїв хронічної герпетичної інфекції при дентальній імплантації та оцінити його клінічну ефективність.

4. Оцінити динаміку змін показників місцевої антиоксидантної, неспецифічної захисної систем, інтерфероногенезу та клітинного імунітету під впливом використання лікувально-профілактичного комплексу у пацієнтів з хронічною герпетичною інфекцією після проведення дентальної імплантації.

Об'єкт дослідження – хронічна герпетична інфекція у пацієнтів.

Предмет дослідження – обґрунтування використання та оцінка ефективності запропонованого лікувально-профілактичного комплексу (ЛПК), спрямованого на профілактику загострення хронічної герпетичної інфекції у пацієнтів при проведенні дентальної імплантації.

Методи дослідження: аналітичні – для визначення мети та завдань дослідження; клінічні – для оцінки стоматологічного статусу хворих й оцінки ефективності запропонованого комплексу профілактики загострення ХГІ; біохімічні – для оцінки активності ферментів ротової рідини й місцевої резистентності порожнини рота; імунологічні – для оцінки стану гуморального та клітинного імунітету у пацієнтів з ХГІ; статистичні – для обробки отриманих результатів дослідження та визначення їх обґрунтованості і достовірності.

Наукова новизна отриманих результатів. Доповнено наукові данні щодо поширеності вірусу простого герпесу 1 і 2 типу й показано, що серед пацієнтів, що звертаються за стоматологічною допомогою, 72,1 % осіб інфіковані HSV 1/2 типу.

Вперше показано, що після проведення дентальної імплантації кількість осіб із загостренням хронічної герпетичної інфекції становить 37,1-

42,9 % осіб, що підтверджується клінічною картиною та зростанням вмісту Ig M в сироватці крові (в 1,67 разів).

Доведено, що найбільш значущими факторами ризику рецидиву хронічного герпетичного стоматиту при проведенні дентальної імплантації є форма захворювання ($r = 0.938$) і час проведення хірургічного етапу дентальної імплантації ($r = 0.988$); менш виражений, але суттєвий зворотній зв'язок встановлено зі станом місцевого гуморального імунітету ($r = -0.693$).

Поглиблено наукові дані щодо стану імунної системи та системи інтерферогенезу в осіб із хронічною герпетичною інфекцією та показано зниження специфічних й неспецифічних факторів імунологічної резистентності хворих, що свідчить про хронізацію інфекційного процесу (зниженні кількості CD3+ клітин (на 25,4 %), CD4+ (на 17,2 %), CD16+ (на 19,3 %), CD56+ (на 24,2 %), CD4 / CD8 (на 36,9 %), зменшення вмісту IFN- α в 1,52-1,65 разів та IFN- γ у 1,83-2,02 рази, зростання в ротовій рідині вмісту запальних цитокінів IL-1 та IL-6 в 2,75 рази й 1,45 рази відповідно).

Поглиблено наукові дані про те, що тривала персистенція вірусу простого герпесу 1/2 типу в організмі людини викликає декомпенсацією антиоксидантної й захисних систем (зниження активності каталази на 20,6-22,4 %, індексу АПІ в 2,8-3,2 рази, активності лізоциму в 2 рази), збільшує мікробне обсіменіння порожнини рота (підвищення активності уреаз в 4,8-5 разів, ступеня дисбіозу в 4,2-4,5 рази) в порівнянні з неінфікованими пацієнтами.

Вперше встановлені кореляційні паралелі між показниками ротової рідини та сироватки крові, які характеризують стан імунної системи, й показано, що прогресуюча метаболічна інтоксикація у пацієнтів з хронічною герпетичною інфекцією призводить до значних змін з боку імунної системи.

Практичне значення отриманих результатів. Вперше обґрунтовано та запропоновано спосіб профілактики ускладнень у носіїв хронічної герпетичної інфекції при дентальній імплантації, який полягає у сполученому застосуванні специфічного імуномодулятора і противірусного препарату

«Аміксін® ІС» (тилорон), який стимулює утворення в організмі α , β , γ -інтерферонів, та антидисбіотичного препарату «Квертулін» (кверцетин, інулін, кальцію цитрат), який стимулює власні захисні сили організму (патент України на корисну модель № 123044 від 12.02.2018 р.).

Вперше доведена висока профілактична ефективність запропонованого комплексу засобів для пацієнтів з хронічним рецидивуючим герпетичним стоматитом в умовах проведення дентальної імплантації, що підтверджується зменшенням кількості осіб з загостренням герпетичної інфекції в 2,2 рази.

Показано, що застосування запропонованого лікувально-профілактичного комплексу сприяє покращенню гігієни порожнини рота (на 31,2 %), зменшенню запального процесу в пародонті (в 2 рази), більш швидкій нормалізації стану системи інтерфероногенезу й імунної відповіді у пацієнтів з хронічною герпетичною інфекцією після проведеної дентальної імплантації, що є важливим для перебігу післяопераційного періоду й подальшої остеоінтеграції дентальних імплантатів.

За матеріалами дисертаційної роботи надруковані методичні рекомендації «Застосування лікувально-профілактичного комплексу для профілактики ускладнень у пацієнтів із хронічною герпетичною інфекцією при проведенні дентальної імплантації» (Одеса, 2018) та видано Інформаційний лист № 269-2016 «Спосіб профілактики ускладнень при дентальній імплантації у пацієнтів із хронічною герпетичною інфекцією за допомогою противірусного та антидисбіотичного препаратів» (Київ, 2016)

Результати дослідження впроваджені у практичну діяльність лікарів-стоматологів стоматологічних поліклінік м. Одеси, м. Харкова, ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», м. Одеса, використані при складанні робочих програм, курсів лекцій профільних кафедр медичних вишів України.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням. Автором проведено аналіз наукової літератури з обраної теми, патентно-інформаційний пошук та самостійно вибрано об'єкт

дослідження. Разом з науковим керівником сформульовано мету і завдання дослідження, обрані сучасні методи дослідження, сформульовані основні висновки й практичні рекомендації роботи.

Автором особисто обстежено та проліковано 173 пацієнта, проведено забір матеріалів для імунологічних та біохімічних досліджень, аналіз та статистичну обробку отриманих даних, оцінку і узагальнення результатів клінічних та лабораторних досліджень.

Клінічні дослідження проведені на базі кафедри терапевтичної стоматології ОНМедУ. Лабораторні дослідження виконані спільно з співробітниками кафедри інфекційних хвороб ОНМедУ, відділу лабораторної діагностики та імунології ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України» (м. Харків), лабораторії імунології ДУ «Інститут очних хвороб та тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» (м. Одеса).

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи доповідалися й обговорювалися на симпозіумі «Пародонтологія та імплантопротектика» навчального центру АСУ (Одеса, 2012), на 3^{му} Національному українському стоматологічному конгресі «Міжнародні стандарти профілактики та лікування і їх впровадження в практику лікаря-стоматолога» (Київ, 2015), на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Гофунговские чтения», в рамках святкування 210-річчя ХНМУ і міжнародного Дня стоматолога (Харків, 2015), на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Гофунговские чтения» (Харків, 2016), на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених)» (Одеса, 2017), на Національному конгресі з міжнародною участю «Паринские чтения 2016» «Обеспечение демографической безопасности при решении актуальных вопросов хирургической стоматологии» (Мінськ, 2016), на міжнародній науково-практичній конференції пам'яті професора В. П. Голіка «Сучасні погляди на

актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини» (Харківі, 2016), on international research and practice conference «Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine» (Lublin, 2017), на XXII міжнародній конференції щелепно-лицевих хірургів і стоматологів «Новые технологии в стоматологии» (Санкт-Петербург, 2017), на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи розвитку сучасної стоматології», на честь 90-річчя від дня заснування ДУ «ІСЦЛХ НАМН» (Одеса, 2018).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 16 наукових робіт з них 6 статей у наукових фахових виданнях України (в тому числі 3 статті у журналах, включених до наукометричних баз Web of Science, Index Copernicus, CrossRef, Google Scholar), 1 патент України на корисну модель, 1 огляд літератури, 8 тез доповідей у матеріалах конгресу та науково-практичних конференцій різних країн.

Структура і обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 194 сторінках друкованого тексту та складається із вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, 3-х розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, переліку використаної літератури (170 джерел, з яких 38 написано латиницею), 3-х додатків. Робота містить 30 таблиць, проілюстрована 38 рисунками..

РОЗДІЛ І
ПРОЯВИ ХРОНІЧНОЇ ГЕРПЕТИЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ
В ПОРОЖНИНІ РОТА ПАЦІЄНТІВ. ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ,
ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ
(огляд літератури)

1.1 Сучасний погляд на етіологію та патогенез хронічної герпетичної інфекції

Герпетична інфекція (ГІ) або простий герпес (*herpes simplex*) – інфекція, яка викликається вірусами простого герпесу 1 та 2 типів (ВПГ-1 і ВПГ-2) і характеризується тегментальними (від лат. *Tegmentalis* - покривний) ураженнями шкіри та слизових оболонок, нервової системи, а також інших систем організму. Людська популяція здавна співіснує з герпесвірусами, які пантропні, здатні вражати практично всі органи і системи організму хазяїна, з явищами загального токсикозу, викликаючи латентну, гостру і хронічну форми інфекції. [95 116, 160]

Герпетична інфекція є досить актуальною проблемою для охорони здоров'я всіх країн, яка обумовлена її убіквітарністю, дуже високим рівнем ураженості населення ВПГ-1 і ВПГ-2, вкрай різноманітною клінічною картиною і частими рецидивами, здатністю індукувати патології вагітності, плода та захворювання у новонароджених. Сучасні науковці відносять її до СНІД-індикаторних інфекцій, яка має вкрай важкий перебіг у осіб з імунодефіцитами. Простий герпес чи й не найпоширеніша вірусна інфекція, яку можна зустріти у людей, що живуть на всіх континентах. Ураженість ВПГ-1 у багатьох країнах світу досягає 90-95 %, а ураженість ВПГ-2 - 20-30 %, при чому, більш висока ураженість населення спостерігається в країнах Азії та Африки, що розвиваються у порівнянні із економічно розвиненими країнами Європи та Америки [39, 77].

За даними літератури можна припустити, що різними формами герпетичної інфекції щорічно уражається декілька мільйонів осіб, і серед них переважають люди молодого віку. У СНД на хронічні герпесвірусні інфекції хворіють не менше 22 млн. осіб. Враховуючи, що в 30-50 % хворих герпесом протягом перших 2-3 років розвиваються рецидиви захворювання, загальна кількість хворих постійно збільшується, випереджаючи швидкість приросту населення [98].

Збудники герпетичної інфекції - Herpes simplex virus type 1 і 2 (HSV-1,2 або ВПГ-1,2) відносяться до роду Simplexvirus, підродини Alphaherpesvirinae, сімейства Herpesviridae. На даний час виділено 8 патогенних для людини вірусів сімейства Herpesviridae: ВПГ-1 ВПГ-2, Varicella-Zoster, цитомегаловірус, вірус Епштейна-Барра, вірус герпесу людини 6-го, 7-го і 8-го типів. [123]. За антигенною структурою віруси простого герпесу поділяються на два типи, а їх геноми на 50 % гомологічні. Численні дослідження довели, що ВПГ-1 частіше обумовлює ураження респіраторних органів, а ВПГ-2 - розвиток генітального герпесу і генералізованої інфекції у новонароджених. ВПГ характеризуються коротким циклом реплікації, здатністю до ефективного руйнування інфікованих клітин і розвитку латентної інфекції в сенсорних гангліях [77]. ВПГ термолабільні і їх інактивація відбувається за температурою 50-52°C протягом 30 хвилин, при 37°C - протягом 10 годин. Така стійкість щодо впливу температури пов'язана із рН середовища - віруси найбільш термолабільні при рН 6,5-6,9. Вони довго зберігаються при низьких температурах, особливо при -70°C, є чутливими до спиртів та інших органічних розчинів, детергентів, протеази, жовчі [153]. Швидке руйнування вірусу відбувається під дією ультрафіолетового опромінення, рентгенівських променів. На шкірі і на вологих поверхнях предметів вірус виживає протягом 1-4 годин [122]. Вірус простого герпесу добре зберігається у тваринних тканинах та у 50 % гліцерині. Найсприятливіша для культивування вірусу температура 34°C. Вірус досить

чутливий до дії ефіру, що пов'язано з наявністю ліпідів у його оболонці. Він швидко інактивується у кислому середовищі [53].

Для вірусу простого герпесу 1 типу характерні: короткий репродуктивний цикл, висока цитопатична активність, здатність існувати в нервових гангліях в латентній формі.

Відомо, що у перелік захворювань людини, які викликають віруси сімейства, входять лабіальний герпес, герпес шкіри і слизових, офтальмогерпес, вітряна віспа, оперізуючий герпес, вроджені ураження центральної нервової системи, сіаладеніти, інфекційний моновірусоз, волохата лейкоплакія, синдром хронічної втоми, саркома Капоші тощо. За даними ВООЗ, до 95 % населення планети інфіковано одним або декількома штамами вірусу герпесу [123].

Стоматологічні прояви герпесвірусної інфекції найбільш часто пов'язані з інфікуванням вірусом простого герпесу 1 типу, що викликає гострий і рецидивуючий герпетичний стоматит, герпес губ (при цьому в 10-20 % випадків причиною цих захворювань є вірус простого герпесу 2 типу) [149].

Первинне зараження відбувається в ранньому дитинстві [48, 61, 115], а гострий герпетичний стоматит (ГГС) - одне з найбільш частих клінічних проявів первинної інфекції.

Джерелом зараження є людина, інфікована ВПГ, незалежно від того, перебіг інфекції у неї безсимптомний або маніфестний. Залежно від локалізації ураження віруси виявляють у інфікованої людини в різних секретах, зокрема у носоглотковому слизу, слізній рідині, вмісті везикул, ерозіях, виразках, тощо. Пусковими механізмами рецидивів простого герпесу, які можуть посилювати існуючі у пацієнтів імунодефіцитні стани, зокрема є переохолодження, гострі інфекції, загострення хронічної інфекції, стреси, операції. При дефектах імунної системи, особливо Т-клітинної ланки, макрофагів, продукції інтерферону, починається активна реплікація вірусу. При прогресуванні імуносупресії активація вірусу стає частішою, змінюється локалізація і збільшується поширеність осередків ураження шкіри і слизових

оболонку, зокрема СОПР. Слід зазначити, що при проникненні вірусу в шкіру і слизову оболонку (при первинному або при рецидиві) місцеві зміни можуть бути відсутні, однак ВПГ при цьому виявляється в тканинах, потрапляє в кров і виділяється. Так, наприклад, у 5 % дорослих людей, які не мають клінічної симптоматики, ВПГ можна виявити в носоглотці [77].

ГІ характеризується різними шляхами передачі збудника інфекції [9]. Основними є перкутанний і аспіраційний (аерогенний). Впровадження збудника здійснюється через слизові оболонки або шкіру, пошкоджену патологічним процесом (нейродерміт, екзема, мацерація тощо).

Перкутанний механізм зараження реалізується в природних, і штучних умовах. Проте природний шлях передачі є домінуючим. Аспіраційний (аерогенний) механізм зараження реалізується повітряно-крапельним шляхом. В медичних установах також можливе зараження при використанні контамінованого вірусами інструментарію, який використовують, зокрема в стоматологічній практиці.

Прояви ВПГ часто асоційовані з імуносупресією, а у імунокомпрометованих осіб вона може мати дісемінований, септичний перебіг [77].

Не залежно від механізму зараження, прояви ГС будуть типовими і в залежності від ступеня тяжкості буде варіювати загальний стан пацієнта, кількість елементів, тривалість захворювання. Проте, залежно від частоти рецидивів ГС виділяють форми рецидивуючого герпесу: легку (1-2 рецидиви за 3 роки), середню (1-2 рецидиви за рік), важку (4-5 рецидивів за рік або перманентно). За сучасними уявленнями герпетична інфекція, яка має рецидиви і викликана вірусами простого герпесу 1 і 2 типів, є маркером імунодефіцитного стану [57]. ГІ уражує практично всі ланки імунітету [58, 97]. Активація вірусу супроводжується глибокими змінами в імунній системі з пригніченням реакцій клітинного імунітету, зниженням продукції лейкоцитами інтерферону, зміною рівня цитокінів, зменшенням вироблення протигерпетичних антитіл, зниженням кількості та функціональна активність

цитотоксичних CD8 + - і CD16 + - лімфоцитів [79]. Розрізняють чотири основних види імунопатологічних порушень при загостреннях простого герпесу: транзиторні порушення, імунодефіцит з переважанням Т-клітинної відповіді, імунодефіцит з переважанням В-клітинної відповіді, недиференційовані порушення [131]. Імунодефіцит, що супроводжує рецидивуючу герпетичну інфекцію, може бути обумовлений як результатом дії зовнішніх причин, так і лімфотропністю самого вірусу, його здатністю вражати клітини імунної системи [119]. Антитіла, що нейтралізують вірус зберігаються у людини все життя, проте не здатні попередити виникнення рецидивів і у міру прогресування імуносупресії зростає частота рецидивів та розповсюдження осередків ураження. Процес набуває генералізованого характеру, а довготривалі чи тяжкі форми вірусних захворювань в наслідок порушень імунної системи останнім часом розглядаються як передракові стани [123].

Таким чином, у своїй повсякденній практиці лікар-стоматолог може стикатись з багатьма штамами ГІ, проте найчастіше - із ВПГ-1. Тому обов'язковою умовою ведення пацієнтів з хронічними формами герпесу є своєчасні діагностика та лікування з використанням комплексу специфічних заходів.

1.2 Прояви хронічної герпетичної інфекції в порожнині рота та сучасні погляди щодо методів її діагностики і лікування

Серед стоматологічних захворювань особливе місце посідають процеси, пов'язані з ураженням СОПР. Підвищена увага, яку приділяють цій патології науковці і практичні лікарі, пов'язана із значною частотою захворювань СОПР, великою різноманітністю їх форм, широким спектром етіологічних чинників і доволі складним, а в багатьох випадках не досить ясним патогенетичним механізмом цих уражень. Слід відзначити, що в останнє десятиріччя у вітчизняній і зарубіжній літературі з'явилися окремі

повідомлення, які свідчать про глибокі дослідження цієї проблеми. Однак ще багато аспектів захворювань СОПР потребують дальшого вивчення, деталізації й конкретизації з метою розроблення ефективних методів лікування і профілактики цих хвороб.

Нині в літературі не завжди є однозначна відповідь на питання, які зміни СОПР є самостійними процесами, а які виникають як симптоми органної і загальносоматичної патології, які захворювання СОПР є синдромами тощо [53].

Герпетичні ураження СОПР є одним з найбільш важких захворювань в стоматологічній практиці, викликаючи часті і хворобливі загострення у вигляді хронічного рецидивуючого герпетичного стоматиту [46, 47, 104], які часто діагностується як інфекціоністами, так і стоматологами. Захворювання контагіозне для осіб які раніше не були інфіковані вірусом герпесу [45]. Період висипань гострого герпетичного стоматиту (ГГС) характеризується появою на набряклій і гіперемованій СОПР одиничних або згрупованих множинних дрібних (1-2мм) бульбашок з прозорим вмістом. Бульбашки мутніють, через 1-3 доби лопаються, і на тлі зниження температури на їх місці утворюються ерозії і осередки некрозу. Ерозії дрібні, округлої форми, з некрозом в центрі, покриті фібринозним нальотом, вони можуть зливатися, утворюючи більші ерозії з фестончатими краями. Характерна болючість уражених ділянок, утруднення при прийомі їжі, слинотеча. Залежно від ступеня тяжкості варіює загальний стан пацієнта, кількість елементів, тривалість захворювання.

При рецидиві захворювання синдром інтоксикації виражений слабкіше або відсутній. Виникненню бульбашок передують відчуття свербіння, оніміння, печіння, напруження або болю. Типова локалізація висипань: межа червоної облямівки губ зі шкірою, шкіра навколо губ, крила носа, тверде небо, ясна, рідше язик, щоки. Ерозії на губах покриваються корками. Відзначається регіонарний лімфаденіт, що зберігається деякий час після одужання. Залежно від частоти рецидивів виділяють наступні форми рецидивуючого герпесу:

легку (1-2 рецидиву за 3 роки), середню (1-2 рецидиву за рік), важку (4-5 рецидивів за рік або перманентно).

Численними дослідниками [106] встановлено виникнення вторинної імунної недостатності у хворих з герпетичними ураженнями. Тож вивчення морфології СОПР за допомогою лабораторних досліджень, коли визначають низку маркерів, особливо при наявності ХГІ, є важливим етапом у діагностиці, диференційній діагностиці та при виборі профілактичних чи лікувальних заходів при проведенні будь-якого стоматологічного втручання. На даний час найбільш часто використовують наступні лабораторні методи: цитоморфологічні, імунофлюоресцентний і імуноферментний аналізи для виявлення антигенів вірусів, ПЛР [80, 113].

Матеріалами, для дослідження при виділенні ВПГ в залежності від локалізації герпетичних уражень, можуть бути вміст везикул, зішкріб клітин зі слизової, кров. Характерним при цитоморфологічному дослідженні біологічного вмісту пухирців і зішкрібка з ерозій при ГІ є виявлення після фарбування в мазку гігантських клітин і внутрішньоядерних включень. Гігантські багатоядерні клітини є клітини з базофільною цитоплазмою, розмірами 30-120 мкм. в діаметрі, різноманітні за величиною, формою і забарвленням. Ядра (від 2-3 до декількох сотень) всередині клітин розташовані скупчено, і схожі на єдиний конгломерат.

Метод флуоресцюючих антитіл полягає у виявленні антигенів ВПГ в біологічних субстратах. Використовується у двох варіантах: прямому і непрямому. Мазки переглядають під люмінесцентним мікроскопом. Позитивним вважається мазок, в якому міститься не менше 3 морфологічно незмінених клітин епітелію з інтенсивної специфічної флуоресценції і типовою для ВПГ локалізацією в ядрі або ядрі і цитоплазмі одночасно. Головну роль в ідентифікації інфекції відіграє ПЛР-діагностика - високоспецифічний метод, що дозволяє визначити наявність вірусної ДНК в організмі пацієнта навіть при персистуючій та латентній інфекції. Недоліком

методу є тривалий час виконання і помилково негативні результати при низькій кількості вірусної ДНК в досліджуваній пробі.

Порожнина рота (ПР) розглядається як комплексна екологічна система, в якій зовнішні фактори (соціальні, індивідуальні, біологічні) найтіснішим чином взаємодіють з внутрішніми (слизова оболонка, пародонт, бактеріальне співтовариство, локальна імунна система, слина). Множинність функцій слини зумовлена як її рідинними характеристиками, так і її специфічними компонентами, без яких тривале функціонування ПР було б неможливим. В останні роки відзначено значне зростання інтересу до розробки методів діагностики різних захворювань шляхом аналізу слини і ротової рідини (РР). Наприклад, тест слини на ВІЛ офіційно використовується у клініках США, його вартість в 20 разів нижче, ніж аналіз крові. Вивчення властивостей слини і РР викликає інтерес не тільки у стоматологів, а й у лікарів інших спеціальностей. Ці біологічні рідини являють собою середовища, в яких органи порожнини рота перебувають на протязі всього життя і які є факторами підтримки гомеостазу [137]. Оцінка гомеостазу у ПР за допомогою біохімічних та імунологічних маркерів є важливим діагностичним заходом при більшості стоматологічних захворювань, оскільки лише визначення ступеня імунологічних та запально-дистрофічних порушень дозволяє обґрунтовано призначати оперативне і консервативне лікування.

Для оцінки стану органів ПР при різних захворюваннях та при протезуванні використовуються різні біохімічні та імунологічні показники, які зазвичай визначаються у ротовій рідині.

В останні роки у стоматологічній науці існує інтерес фахівців до пошуку біомаркерів, які дозволять достовірно визначити рівень активності захворювань СОПР, прогнозувати їх перебіг, виявити пацієнтів з високим ризиком розвитку форм патології, які швидко прогресують. На особливу увагу заслуговує дослідження ясенної рідини та РР, як основних біологічних середовищ, що містять ферменти та їх інгібітори, продукти деструкції

тканин, ферменти бактеріального походження, а при запаленні – нейтрофільні лейкоцити і макрофаги, що продукують цілу низку медіаторів запалення і чинників пошкодження тканин [147, 159, 162, 164].

Суттєве значення у діагностиці порушень гомеостазу ПР має пригнічення системи неспецифічної резистентності, яка в першу чергу забезпечує стійкість організму до впливу мікрофлори. При цьому спостерігається зниження активності лізоциму крові, системи комплементу, β -лізину, пропердину, інтерферонів, а також нейтрофілів та макрофагів. Паралельно відбувається порушення функціонального стану біологічних бар'єрів організму, в першу чергу, шкіри і слизових оболонок, що обумовлено пригніченням активності тканинних бактерицидних субстанцій, лактопероксидази, лактоферину та гідролітичних ферментів [107].

Дослідження біохімічних та імунологічних маркерів в ПР є важливим для оцінки стану гомеостазу ПР при різних стоматологічних захворюваннях запального та деструктивного характеру, для оцінки впливу зубних імплантатів на пародонт після протезування, а також ефективності консервативного лікування пацієнтів.

За даними І.П. Ковшар із співавт. [65] було встановлено покращення рівня гігієни ПР при застосуванні вінірів, що проявляється у зниженні мікробного обсеменення поряд з підвищенням рівня неспецифічного імунітету та активністю антиоксидантного захисту через 6–12 місяців після проведення естетичної реставрації. Рівень уреазу у ПР зменшився від $0,09 \pm 0,01$ до $0,05 \pm 0,007$ мккат/л, а рівень лізоциму збільшився від $52,0 \pm 7,0$ до $70,0 \pm 9,0$ Од/л. Активність каталази при цьому поступово зростала упродовж всього періоду катамнестичного спостереження з $0,17 \pm 0,01$ до $0,27 \pm 0,01$ мкат/л. Результати цих досліджень можуть бути використані і при обстеженні пацієнтів із ХГІ, як маркери гігієнічного стану ПР.

Дослідженнями Д.Ю. Крючкова (2012) [66] було визначено динаміку рівнів про- та протизапальних цитокінів у ПР хворих із патологією СОПР у поєднанні з метаболічним синдромом на тлі комплексного лікування з

використанням препаратів, що підвищують чутливість тканин до інсуліну. У порівнянні з умовно здоровими особами, у цих хворих виявлено достовірне збільшення в ротовій рідині рівнів прозапальних цитокінів (IL -6, IL -1 β , ФНП- α), а так само зниження IL -4. У порівнянні з хворими із патологією СОПР без проявів метаболічного синдрому, в основній групі дослідження спостерігалось достовірне збільшення в РР рівнів IL -6 і ФНП- α . Використання в комплексному лікуванні захворювань СОПР препаратів місцевої та системної дії, що сприяють підвищенню чутливості тканин до інсуліну дозволило найбільш ефективно зменшити прояви існуючого у цих хворих дисбалансу між про- і протизапальними цитокінами. Таким чином, ефективність комплексного лікування патології СОПР у хворих з метаболічним синдромом при використанні мексидолу і метформіну підтверджена віддаленими результатами, які продемонстрували досягнення стійкої ремісії у більшості пацієнтів

Групою вчених була проведена порівняльна оцінка стану місцевого імунітету ПР у пацієнтів з повною адентією. Пацієнти контрольної групи отримували традиційне лікування, пацієнтам основної групи проводили передпротезну підготовку беззубого протезного ложа із застосуванням аутоплазмотерапії. Досліджувалися наступні лабораторні показники: вміст лізоциму, секреторного Ig A, концентрація цитокінів IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-8, IL-10 і TNF α . Вивчення місцевого імунітету ПР у пацієнтів контрольної і основної груп під час лікування показало наявність хронічного запалення ПР, а також дисбаланс інтерлейкінового статусу. Отримані показники значно не змінювалися у пацієнтів контрольної групи на всьому протязі дослідження. Було встановлено, що застосування аутоплазмотерапії у пацієнтів основної групи приводило до активації неспецифічного імунного захисту ПР, до зниження прозапальних і підвищення протизапальних інтерлейкінів [114].

Проведення дослідження рівня цитокінів IL-1 β , IFN γ , IL-2 в РР пацієнтів зі здоровим періодонтом та в групах пацієнтів із гінгівітом і

хронічним генералізованим пародонтитом встановило наявність впливу лікувальних заходів на рівень цитокінів у РР пацієнтів: концентрація IL-1 β в зразках РР пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом були значно вище, ніж у здорових ($p < 0,05$). Виявлена кореляція між рівнем IL-1 β у РР пацієнтів із пародонтитом і глибиною пародонтальної кишені, втратою прикріплення та індексом SBI; визначено статистично значуще зниження рівня IL-1 β в РР пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом після відповідної терапії. Дані результати вказують на те, що рівень IL-1 β в РР може бути використаний в якості біомаркера запально-деструктивного процесу в тканинах пародонта [33].

За даними В.Ф. Михальченко із співавт. [41, 84] у РР відбувається багато імунологічних реакцій, спрямованих на збереження гомеостазу. У місцевому імунітеті РР провідну роль відіграють цитокіни, які діють на біохімічні месенджери, що регулюють стимулювання і гальмування запальних реакцій та ініціюють імунну відповідь. Проведений аналіз показників місцевого імунітету при гальванозі РР дозволив оцінити роль імунного запалення у розвитку клінічних симптомів гальванозу. Пацієнти були розділені на три групи за показниками приладу біопотенціалометра «БПМ-03». Для оцінки показників місцевого імунітету РР у РР пацієнтів проводили визначення рівнів вмісту імуноглобулінів М (Ig M), G (Ig G), секреторного імуноглобуліну А (sIgA), інтерлейкінів 2 і 4 (IL-2 і IL-4), інтерлейкіну-1 β (IL-1 β), γ -інтерферону (TNF- α) імуноферментним методом. Було встановлено, що у РР пацієнтів із гальванозом збільшений вміст цитокіну TNF- α , що свідчить про наявність імунообумовленого запалення СОПР. Стимуляція хронічного запалення електрохімічним потенціалом активує механізми вродженого імунітету, приводячи до збільшення вмісту в слині показника Ig M ($p < 0,05$). Спряженість гальванозу та імунообумовленого запалення СОПР є основою для розвитку клінічних симптомів гальванозу. Тобто означені у дослідженні маркери можуть бути

використані для вивчення стану місцевого імунітету порожнини рота і при хронічних запальних процесах, які також викликають місцевого гомеостазу.

Порушення продукції протизапальних і прозапальних цитокінів було встановлено навіть у дітей до 3 років з гострим герпетичним стоматитом (ГГС). Встановлено, що ці порушення можуть бути одним з механізмів зниження протиінфекційного захисту і подальшого прогресування інфекції. У дітей з ГГС має місце зниження синтезу прозапальних цитокінів – IL-12 та IFN- γ , обумовлене підвищенням продукції протизапальних (IL-4 і IL-10) цитокінів. Така динаміка імунологічних маркерів призводить до диференціювання Th0-лімфоцитів в бік Th2-лімфоцитів, результатом чого є зниження протиінфекційного захисту, можливе подальше прогресування і формування хронічної інфекції. Таким чином, виявлені порушення вимагають подальшого дослідження, розробки методів їх корекції та профілактики [154].

Дослідженнями І.М. Федорової [127] було встановлено, що препарати поліненасичених жирних кислот надають позитивний вплив на динаміку морфологічних показників СОПР при виразкових ушкодженнях, зокрема ГС, що підтверджується більш ефективною диференціацією фібробластів, дозріванням епітелію і проявляється скороченням в 2 рази термінів відновлення слизової оболонки ротової порожнини у порівнянні з групою лікування плацебо. Результати визначення кореляційного зв'язку змін індексу регенерації СОПР із вмістом глікопротеїнів в РР ($r=0,72$, $p<0,05$) можуть слугувати маркером ефективності лікування хворих з ерозивно-виразковими ушкодженнями слизової оболонки ротової порожнини, зокрема ГС.

У статті Ю.Г. Притуліної [103] наводиться аналіз вивчення цитокінового статусу різних біологічних рідин і динаміки його показників при ряді інфекційних захворювань. Цитокіновий профіль дозволяє оцінити характер перебігу інфекційного процесу, прогнозувати результат захворювання і оцінити ефективність терапії. Дана робота була проведена з метою вивчення динаміки показників цитокінового профілю в сироватці

крові і супернатантах гепатобіоптатов у хворих на хронічний гепатит В і хронічним гепатитом С, які як і ГС є вірусними інфекціями, дослідження місцевого цитокінового статусу носоглоткового секрету і слини у пацієнтів з грипом. Було встановлено, що хворих на грип цитокіновий статус слини (ІЛ-2 – $1047,83 \pm 19,24$ пг/мл) є одним із прогностичних критеріїв грипу, а також дає можливість характеризувати реакцію імунної системи при даній патології та проводити корекцію лікування.

Було вивчено зміни швидкості салівації, маркерів запалення та ступінь дисбіозу у хворих на альвеоліт із застосуванням розчину Флупетсаль. Цитокіновий профіль РР у 54 хворих на генералізований пародонтит хронічного і загостреного перебігу і 10 здорових, який вивчали за допомогою імуноферментного методу, був суттєво зміненим за рахунок підвищення продукції цитокінів (ФНП- α , ІФН- γ та ІЛ-12) і зниження ІЛ-4. Виявлений дисбаланс успішно регулювався комплексним лікуванням 21 хворого на генералізований пародонтит початкового і першого ступеня із застосуванням імуномодулятора «Спіруліна», ентеросорбента «Силлард-П» та антисептика хлоргексидина біглюконату. Отримані дані рівня цитокінів у РР мають значну індивідуальну мінливість до і після лікування. Порівняння біохімічних показників слини хворих основної групи до лікування та показників контрольної групи показало підвищення концентрації малонового діальдегіду (МДА), зниження активності каталази, вмісту лізоциму (майже у 7 разів), водночас загальна протеолітична активність, активність уреаз та ступінь дисбіозу РР суттєво підвищувалися. Найчутливішим показником патологічного процесу в альвеолярній кістці виявився ступінь дисбіозу, що збігається з даними. У хворих на альвеоліт ступінь дисбіозу збільшився у 16,5 рази від показника здорових осіб. Застосування Флупетсалью сприяло зниженню ступеня дисбіозу в 6 разів, концентрації МДА у РР — у 1,6 рази, збільшенню активності лізоциму у 4 рази. Загальна протеолітична активність й активність уреаз РР знизилася у 2 та 1,5 рази відповідно. Проведені дослідження свідчать, що швидкість салівації, біохімічні маркери запалення

та дисбіозу ПР дають можливість лікарю-стоматологу-хірургу швидко та об'єктивно оцінити ступінь виразності запального процесу та дисбіозу. При виборі засобів для лікування хворих на альвеоліт слід урахувати вищевказані показники слини. Згідно з результатами дослідження, для лікування пацієнтів з альвеолітом може бути рекомендована лікарська композиція Флупетсаль. [40, 81]

Було проведено дослідження складу глікопротеїнів ПР у 56-ти дітей віком 12–17 років (12 соматично здорових дітей; 20 соматично здорових дітей із хронічним катаральним гінгівітом; 24 дитини із хронічним катаральним гінгівітом на тлі хронічного гастриту та дуоденіту). Також виявлені зміни, які характерні для ХГІ [108].

Швидка і точна діагностика ХГІ необхідна для своєчасного призначення антивірусної і імуномодуючої терапії, а також для прогнозування перебігу захворювання. На жаль, діагностичні помилки ведуть до неправильного розуміння суті захворювання і перешкоджають призначенню етіопатогенетичної терапії, що може погіршувати прогноз дентальної імплантації. Досить складно оцінювати захисну або шкідливу дію окремих ланок імунітету, так як імунна система функціонує як єдина мережа, а недостатність або надмірність будь-якої ланки компенсується іншими компонентами. Тому, імунопатологічні процеси частіше розвиваються при порушенні механізмів компенсації в імунній системі, в тому числі, ті що виникають в результаті персистенції і реактивації ХГІ. Однак, роль ХГІ, її взаємодія з бактеріальними і імунопатологічними факторами захворювань пародонту при розробці показань для проведення дентальної імплантації часто не враховуються [136].

Таким чином, імунологічні та біохімічні показники ПР на сьогодні широко використовуються у сучасній стоматології для оцінки стану місцевого імунітету у пацієнтів із різними захворюваннями органів ПР, а також для контролю ефективності лікування пацієнтів. Проте даних про дослідження імунологічного та біохімічного статусу ПР у пацієнтів із ХГІ в

умовах проведення внутрішньокісткової імплантації у доступній літературі не знайдено.

1.3 Сучасні погляди щодо обґрунтування превентивної терапії у пацієнтів з ХГІ, які потребують дентальної імплантації

Пріоритетним напрямком розвитку медицини, зокрема стоматології, є розробка комплексних заходів, спрямованих на активацію резервних і адаптивних можливостей організму для первинної профілактики і попередження рецидивів, зокрема при такому поширеному стоматологічному захворюванні, як хронічний герпетичний стоматит (ХГС) з явищами запально-деструктивного ураження СОПР [146]. А планування проведення зубної імплантації, за таких умов, взагалі не можливо.

Маніфестація ВПГ може бути спровокована на гострі та хронічні інфекційні захворювання, перевтомою, стресами, травмами, фізичними навантаженнями, надмірною інсоляцією, переохолодженням. У клінічній практиці зустрічаються вторинні імунодефіцити, причини розвитку яких важко встановити. Лікування хворих рецидивуючим герпесом представляє певні труднощі, зокрема, через відсутність чіткого розуміння окремих механізмів захворювання і рецидивного перебігу [58].

Не дивлячись на застосування для лікування цього контингенту хворих сучасних медикаментозних засобів, проблема їх ефективної профілактики та лікування досі не вирішена. Однією з причин ситуації, що склалася можна вважати тривале застосування антибактеріальних препаратів, які найчастіше призводять до розвитку дисбактеріозу в ПР, що значно знижує неспецифічну резистентність і супроводжується розвитком імунного дисбалансу [134].

ХГІ є захворюванням, що достатньо важко контролюється. В організмі людини ВПГ інтегрується в геном господаря, де знаходиться довічно, періодично активується, викликаючи рецидиви, які погіршують якість життя пацієнта. [75].

Фахівці виділяють 4 взаємопов'язаних етапи лікування ХГІ [58]:

- 1) лікування в гострий період хвороби (рецидив);
- 2) терапія в стадії ремісії;
- 3) специфічна профілактика рецидивів ГІ з використанням герпетичних вакцин;
- 4) диспансерне спостереження і реабілітація.

Взагалі можна виділити етіотропне, патогенетичне і симптоматичне лікування, причому акцент потрібно робити на етіотропній терапії.

На теперішній час створена велика кількість препаратів для лікування інфекцій, викликаних герпесвірусами [51]. Успіхи молекулярної біології допомогли ідентифікувати ферменти, унікальні для вірусної реплікації, що дозволило використовувати їх в якості специфічних об'єктів для хіміотерапії [67, 161].

Внутрішньовенні, пероральне і місцеве застосування протівірусних засобів доступні для лікування HSV і є найбільш ефективними, якщо вони використовуються на початку симптомів. Пероральна терапія може бути призначена в момент епізоду захворювання або в разі терапії хронічної супресивної інфекції [151]. Відомо, що лікування в гострий період залежить від ступеня тяжкості і в максимальному обсязі має на увазі загальне (дієта, постільний режим, протівірусні препарати, не стероїдні протизапальні препарати, десенсибілізуючі, інтерферони) і місцеве (знеболюючі, антисептики, протівірусні мазі (Ацикловір, Герпферон, Фенистил Пенцивір, Герпенекс), протеолітичні ферменти, інтерферони і кератопластики). Однак, на думку багатьох фахівців, головним, етіотропним і обов'язковим є призначення високоспецифічних протівірусних препаратів - ациклічних нуклеозидів [132], які відносять до етіотропних лікарських засобів. До них також належать інтерферони і імуноглобуліни, проте провідне місце серед етіотропних підходів займає протівірусна хіміотерапія, яка представлена великою групою ациклічних аналогів нуклеозидів [62].

Першим ациклічним нуклеозидом, використаним в клінічній практиці, був ацикловір, який призначається при гострій стадії інфекції по 200 мг 5 разів на день мінімум 5 днів, при рецидиві хронічної - по 200 мг 4 рази на день. Подальші дослідження дозволили розробити спочатку L-валіновий ефір ацикловіру - валацикловір, що володіє в 5 разів більшою біодоступністю. Терапію починають якомога раніше після появи перших симптомів. Виробником рекомендовані схеми лікування орофасціального герпесу: валацикловір 500 мг 2 рази на день 5-10 днів.

Лікування орального герпесу, як правило, складається з епізодичних курсів ацикловіру, його аналогів валацикловіру і фамцикловіру. У подвійному сліпому дослідженні, запатентована комбінація 5 % ацикловіру і 1 % гідрокортизону наносять місцево 5 раз в день при перших ознаках герпесу рецидиву запобігання рецидиву 42 % часу, в порівнянні з 35 % тільки місцевого ацикловіру і 26 % для плацебо. Складні HSV інфекції, шкірні та / або вісцерального поширення, неонатальна HSV, і серйозні інфекції у людей з ослабленим імунітетом повинні отримувати негайне лікування за допомогою внутрішньовенного введення ацикловіру. Довелено, що ця категорія пацієнтів, із рецидивною інфекцією HSV, приацикловір-стійких штаммах ВПГ потребують лікування за допомогою внутрішньовенного введення фоскарнету або цидофовиру [151].

Відома одноденна схема лікування лабіального герпесу: 2 гр. вранці, 2 гр. через 12 годин. Була розроблена схема профілактичного курсу протигерпетичної терапії, рекомендована пацієнтам з хронічними формами захворювання для профілактики рецидиву при високому і небажаному ризику його виникнення: «Валвір» 500 мг 2 рази на добу за 2-3 діб до тригерного фактору і далі продовжують за схемою [107].

Пізніше був створений фамцикловір, що трансформується в організмі в Пенцивір, який має в 100 разів більшу спорідненість з тимідинкіназою вірусу, найвищу біодоступність і найтриваліший період перебування в інфікованій клітині (до 20 годин). У зв'язку з високою вартістю терапії

системно фамцикловир призначається при важких ураженнях генітальним герпесом, оперізуючим лишаєм. Сам препарат входить до складу крему «Феністил Пенцівір», який використовують для місцевого лікування і в стоматології.

При рецидивуючому герпесі після купування основних клінічних проявів на 8-15-й день рецидиву лікування рекомендують продовжити. Для стимуляції завершення імунної відповіді застосовують імуномодулятори або адаптогени рослинного походження.

Розроблена схема комплексної терапії противірусними препаратами «Фамвір», гелем «Віру-мерц Серол» та індуктором інтерферону «Кагоцел» з метою підвищення ефективності лікування пацієнтів із хронічним рецидивуючим герпетичним стоматитом (ХРГС) і для скорочення строків отримання позитивного ефекту. Використання цього комплексу медикаментозних заходів дозволило авторам досягти стійкої стабілізації щодо показників місцевого імунітету порожнини рота [118].

Запропоновано комплекс лікування для хворих на хронічний генералізований пародонтит при виявленні імунологічних ознак інфікування вірусами сімейства *Herpesviridae* який включає: циклоферон всередину по 2 таблетки (300) 1 раз в день по схемі (12 днів), інтерферон - лейкоцитарний людський сухий пористий порошок в складі пародонтальної пов'язки, піобактеріофаг комбінований - по 5 мл - 2 рази на добу, у вигляді одного прийому всередину у вигляді ванночок на 3-5 хвилин, натщесерце за 1 годину до їжі протягом 14 днів, токоферолу ацетат - по 1 капсул 200 МЕ 2 рази на добу через 30 хвилин після їжі, протягом 14 днів. Для профілактики рецидивів хронічного генералізованого пародонтиту у цих хворих необхідно повторне лікування за схемою через 6-12 місяців [135].

Тобто в даний час при рецидивуючому герпесі пропонується тривале лікування нуклеозидним препаратами, що володіють супресивною дією на вірус. У той же час треба враховувати недоліки, які властиві всій групі ациклічних нуклеозидів: препарати пригнічують тільки активну реплікацію

герпесвірусів, тому разове (курсове) застосування препаратів цієї групи не запобігає розвитку рецидивів хвороби, інфікування родинним або новим типом вірусу і не впливає на показники імунітету. Відсутність ефективних засобів, що забезпечують профілактику рецидивів загострень герпесу, призвело до того, що тривалий безперервний прийом ацикловіру для деяких пацієнтів став єдиним засобом уникнути повторних загострень [131, 152]. Триває застосування засобів з імуномодуючим ефектом (інтерферони та їх індуктори) [3, 55, 56, 58, 63, 105, 117, 124, 130]. Виражена імуносупресія потребує консультації імунолога. Останні роки значної уваги приділяється факторам, які визначають вірогідність рецидиву ГС. Вважають, що цей процес пов'язаний із пригніченням продукції лімфокінів, секрецією Т-клітин речовин, що пригнічують активність цитокінів [45, 111]. Проводиться загальнозміцнююче, фізіотерапевтичне лікування, санація осередків хронічної інфекції, зокрема одонтогенної. Необхідно усунути сухість губ, можливість хронічної травми слизової. Показано дотримання режиму праці та відпочинку.

За показаннями проводять вакцинацію у пацієнтів з частими рецидивами після досягнення стійкої клініко імунологічної ремісії, через 2-3 місяці після закінчення рецидиву (якщо можливо). Мета вакцинації - активація клітинного імунітету, иммунокорекція десенсибілізація організму. Одна з базових схем вакцинації протигерпетичної культуральної сухої інактивованої вакциною з помірною ефективністю: 0,2 мл. вакцини вводять під шкіру в згинальну поверхню передпліччя 1 раз на 4 дні, всього 5 ін'єкцій. Через 10 днів після першого курсу проводять другий. Для стійкого профілактичного ефекту необхідне проведення повторних курсів вакцинації через 3-6-12 місяців 6-8 разів. Вакцинотерапію рекомендується проводити в умовах стаціонару.

Проте ефективність вакцинації деякими авторами ставиться під сумнів. Диспансерне спостереження і реабілітація хворих на герпетичну інфекцією включає активне спостереження, санацію хронічних осередків інфекції,

повторне використання вакцини з метою профілактики рецидивів, загартовування організму, нормалізацію режиму праці та відпочинку, усунення стресів і шкідливих звичок, сухості і тріщин губ (губні помади гігієна-герпес, антигерпес). Пацієнт повинен бути проінформований щодо факторів, які провокують рецидив захворювання і спробувати встановити, які фактори сприяють загостренню хвороби саме у нього.

Відомо, що функції інтерферону (ІФН) в організмі різноманітні, однак найбільш важливою з них є антивірусний захист [49, 50]. ІФН бере участь також у антимікробному та протипухлинному захисті, володіє антипроліферативними, імуномодуючими та радіопротекторними властивостями [138, 139]. Продукція інтерферонів порушується на тлі багатьох захворювань: інфекційних, онкологічних, аутоімунних, алергічних тощо. Унікальні властивості інтерферону привели до пошуку речовин, здатних активізувати синтез ендогенного інтерферону - так званих індукторів. При ряді захворювань застосування індукторів інтерферону має ряд переваг перед введенням екзогенних інтерферонів, які можуть володіти рядом очевидних недоліків: підвищена ймовірність виникнення аутоімунних реакцій, алергенність, висока вартість курсу лікування. Індуктори стимулюють вироблення власних інтерферонів, що не мають антигенів. При цьому їх синтез знаходиться під контролем інтерлейкинів і не досягає рівня, здатного надати шкідливу дію на організм.

Більшість літературних джерел містять загальновідомі методи визначення та лікування ХГІ в різних умовах, але практично відсутні конкретні дані щодо взаємозв'язку або впливу ХГІ на перебіг післяопераційного процесу при ВКДІ.

Проте, продовжується вивчення можливостей щодо використання препаратів цієї категорії у стоматологічній практиці, зокрема у пацієнтів із ХГІ, які потребують внутрішньокісткової дентальної імплантації (ВКДІ).

1.4 Сучасні погляди щодо можливості внутрішньокісткової дентальної імплантації в умовах хронічної герпетичної інфекції

Однією з головних концепцій охорони здоров'я ХХІ століття є розвиток нового перспективного напрямку - «Відновлювальна медицина», основним завданням якої є розробка і наукове обґрунтування методів, спрямованих на підвищення резервних і адаптивних можливостей організму, знижених в результаті якого-небудь захворювання або оперативного втручання. Цей профілактичний напрямок в медицині набуває пріоритетного значення не тільки в оздоровленні, а й у підвищенні якості життя за рахунок раціонального використання методів реабілітації та вторинної профілактики [44, 86].

ХГП є складовою системної хронічної патології (СХП). На тлі СХП, особливо яскраво виражена роль адентії, яка полягає у формуванні інвалідності: страждає шлунково-кишковий тракт і засвоєння їжі, падає резистентність організму до стресових навантажень, інфекційних і несприятливих екологічних впливів, знижується якість життя і працездатність. Часткова і множинна адентія зустрічається в 40 % у працездатного населення і в 90-95 % серед людей похилого віку, яка, як правило, є наслідком поєднання СХП і в істотному ступені, недотримання правил гігієнічного догляду за ротовою порожниною. Сучасна СХП в більшості випадків має поліморбідний характер, яка досягає 85 %. Така патологія значно погіршує стан хворих і вимагає розробки спеціальних терапевтичних підходів. Не дивлячись на те, що зв'язок між такою поліморбідною патологією, розвитком адентії і інволюційною патологією кісткової тканини добре встановлена, ці питання досі залишаються на периферії уваги дослідників [28].

Останнім часом дані багатьох авторів вказують на значне «омолодження» вторинної адентії: майже 65 % населення країни у віці починаючи з 35-40 років потребує зубного протезування. В цей же час

сучасні технології, особливо з використанням знімних протезів не задовольняють таких осіб, які сприймають таку ортопедичну допомогу як перешкоду до активної професійної та соціальної діяльності [83, 92].

Виникнення дентальної імплантології стало справжньою революцією в стоматології, основним завданням якої є не тільки усунення естетичного дефекту, але і відновлення повноцінної жувальної функції і професійно-соціальної діяльності пацієнтів. Розвиток цього напрямку в стоматології на сучасному етапі вимагає подальшого вирішення питань, пов'язаних з профілактикою і лікуванням ускладнень в ранньому післяопераційному періоді.

Не дивлячись на достатні успіхи у дентальній імплантології, однією з найважливіших її проблем залишається профілактика та усунення запальних процесів, що ускладнюють перебіг післяопераційного періоду і призводять до відторгнення імплантату, що за даними ряду авторів становить від 10 % до 18 % [93, 145].

Пріоритетним і перспективним напрямком відновної медицини є розробка нових технологій, які підвищують функціональні резерви здорової і хворої людини, що важливо для реабілітації пацієнтів при хірургічних втручаннях [93, 126, 145].

Для профілактики ускладнень в ранньому післяопераційному періоді застосовуються різні лікарські і фізіотерапевтичні засоби. Проте нерідко можливості їх використання обмежують алергічні реакції і фонові захворювання пацієнтів[142]. При операції дентальної імплантації фактори регенерації відіграють важливу роль, що підвищує значущість засобів, які сприяють остеогенезу. На сьогоднішній день вичерпані не всі можливі шляхи оптимізації метаболічних процесів в кістковій тканині. Відомо, що кожен етап остеointegraції характеризується клініко лабораторними показниками гомеостазу організму.

Тож Шевелою Т.Л. [142] були розроблені спосіб раннього прогнозування процесів остеointegraції при дентальної імплантації за даними

біохімічних показників ротової рідини - рівню активності КФ і рівнем вмісту молекулярного Са та спосіб прогнозування періімплантиту за рівнем вмісту молекулярного Р і рівнем вмісту молекулярного Са ротової рідини, що має діагностичну ефективність визначення: рівня активності КФ склала 90%; рівня вмісту молекулярного Са - 78%; рівня вмісту молекулярного Р - 93%.

Необхідно відзначити, що принцип превентивності при використанні медикаментозної терапії лежить в основі сучасного підходу до лікування будь-якого захворювання. Аналіз зарубіжної та вітчизняної літератури, показав, що проблема ускладнень при проведенні дентальної імплантації, все ще актуальна і перш за все пов'язана з емпіричним підходом клініцистів при проведенні комплексної медикаментозної терапії, без урахування особливостей імунологічного статусу пацієнтів [10, 11, 68].

При проведенні внутрішньокісткової дентальної імплантації (ВКДІ) лікарі-стоматологи вирішують завдання відновлення дефектів зубного ряду і, відповідно, практично постійно стикаються з проблемами патології СОПР. У зв'язку з цим виникає необхідність вивчення взаємозв'язку патогенезу захворювань СОПР і можливості розвитку ускладнень ВКДІ в умовах хронізації цих процесів, розробки відповідних методів діагностики і терапії [118, 148].

Був доведений позитивний вплив поєднання ультразвуку та імуномодулятора циклоферону при розвитку періімплантиту та їх сприяння щодо усунення запального процесу і відновлення структури кісткової тканини, що підвищує ефективність лікування хворих і може включатися в комплексну терапію при ВКДІ. У зв'язку із цим, автори, з метою підвищення імунного захисту організму і попередження розвитку післяопераційних запальних процесів пародонта, рекомендують застосування ранньої комбінованої ультразвукової терапії в поєднанні з імуномодулятором циклоферон, починаючи з другого дня після імплантації на тлі професійної гігієни ПР [30].

На сьогодні досить актуальним питанням стоматології можна вважати застосування хворим лікувально-профілактичних комплексів (ЛПК) місцевої дії, які позитивно впливають на гомеостаз ПР та спричиняють зміни біохімічних та імунологічних маркерів у ПР. Запропонований ЛПК, до складу якого входять мукозальний гель «Квертулін» і зубний еліксир «Виноградний», має виражену антимікробну, мукозопротекторну і антиоксидантну дії, дозволяє пригнічувати активність деструктивних ферментів (гіалуронідази, колагенази, еластази, фосфоліпази А2) при запальних процесах в СОПР у дітей з онкогематологічною патологією. Отримані результати поліпшення показників гігієнічних індексів і пародонтального статусу у дітей основної групи дослідження дають підстави рекомендувати застосування мукозального гелю «Квертулін» в комплексі місцевих лікувально-профілактичних заходів при лікуванні ураження СОПР на тлі гострих форм лейкемії у дітей [64]. У схему профілактики дисбіозу СОПР у пацієнтів з носійством ГІ в умовах планової дентальної імплантації включають аплікації на слизову порожнину рота гелю «Сембітер», що є симбіотиком, містить 4 види пробіотичних бактерій, має протизапальний, антидисбіотичний вплив, чинить стимулюючу дію щодо антиоксидантної системи та підвищує вміст гіалуронової кислоти, що знижує проникність тканин пародонту щодо макромолекул, бактерій та лейкоцитів, підвищує активність лізоциму [12].

Також відомо, що ортодонтичне лікування призводить до активізації запального процесу в тканинах пародонта, який проявляється збільшенням концентрації про- та протизапальних цитокінів на 7-й день після фіксації незнімної апаратури. Ортодонтичне лікування пригнічує фактори місцевого імунітету порожнини рота зі зниженням активності лізоциму і концентрації sIgA в змішаній слині протягом 3-х місяців після фіксації незнімної апаратури. Комплексне лікування пародонтиту антибактеріальними препаратами в поєднанні з імуномодуючими засобами більш ефективно

знижує поширеність і інтенсивність запальних змін СОПР, ніж антибактеріальна монотерапія [143].

Останнім часом з'явилися повідомлення про ефективність використання в лікуванні цілої низки захворювань ПР, перебіг яких відбувається на тлі імунодефіциту, імунокоректорами нового покоління - лікопіда і ронколейкіна, що надають регуляторні ефекти на гуморальні і клітинні фактори імунітету, а також на функціонування системи цитокінів [2, 54]. Проте, ця інформація вимагає більш глибокого вивчення характеру впливу цих препаратів на імунну систему пацієнтів. Належить з'ясувати його вплив, перш за все, на продукцію секреторного імуноглобуліну А та на синтез регуляторних цитокінів, що мають важливе значення в розвитку запальних і деструктивних процесів СОПР.

Резюме

Таким чином, огляди літератури свідчать, про те, що близько 90 % всього населення планети інфіковано одним або декількома серотипами вірусу простого герпесу, а хронічна герпетична інфекція є однією з найбільш поширених. Патологічні процеси слизової оболонки порожнини рота в структурі стоматологічних захворювань хоча і займають незначне місце, проте проблема їх профілактики та лікування залишається досить актуальною внаслідок тенденції до росту захворюваності.

Особливе місце серед уражень слизової оболонки порожнини рота займає хронічна герпетична інфекція, а одним із її проявів у порожнині рота є герпетичний стоматит, який на сьогодні є також достатньо актуальною проблемою для лікарів багатьох спеціальностей

Загострення хронічної герпетичної інфекції частіше виникає у стресових ситуаціях, зокрема при оперативних стоматологічних втручаннях і відбувається у вигляді розвитку герпетичного стоматиту, прогресування захворювань пародонту та є одним із факторів зростання масштабів адентій. За даними ряду авторів 65 % населення у віці починаючи з 35-40 років

потребує відновлення зубного ряду, віддаючи перевагу внутрішньокістковій дентальній імплантації. Проте наявність в пародонтальних кишнях вірусів сімейства *Herpesviridae* є індикатором ризику відторгнення дентальних імплантатів, а пацієнтів із хронічною герпетичною інфекцією можна віднести до групи ризику щодо планування цього втручання.

Саме тому перед стоматологом постає складне завдання, пов'язане із профілактикою та лікуванням хронічної герпетичної інфекції, зокрема герпетичного стоматиту у пацієнтів, які потребують внутрішньокісткової дентальної імплантації.

З огляду на все вищевикладене, досить актуальним є пошук методів профілактики і лікування хронічної герпетичної інфекції з використанням специфічного противірусного препарату загальної дії та імуномодулятора з урахуванням впливу на основні патогенетичні механізми захворювання на етапі підготовки пацієнтів цієї категорії до внутрішньокісткової дентальної імплантації, розробки ефективних способів профілактики і лікування ранніх і відстрочених ускладнень після стандартних хірургічних втручань з постановки імплантатів.

За темою розділу опубліковано наступні публікації:

1. Романова Ю. Г. Можливості профілактики хронічного герпетичного стоматиту при дентальній імплантації / Ю. Г. Романова, А. В. Біда // Вопросы экспериментальной и клинической стоматологии (Гофунговские чтения, в рамках празднования 210-летия ХНМУ : научн.-практ. конф. с международ. участием, г. Харьков, 10 февраля 2015 г.: тезисы докл.). – 2015. – Вып. 11, Ч. 2. – С. 118–119..

2. Романова Ю. Г. Можливості профілактики загострення хронічної герпетичної інфекції при дентальній імплантації / Ю. Г. Романова, А. В. Беда // Новини стоматології (Міжнародні стандарти профілактики та лікування і їх впровадження в практику лікаря-стоматолога : 3 Нац. укр. стомат. конгрес, г. Київ, 22-23 жовтня 2015 р.: тези допов.). – 2015. – № 4 (85). – С. 122.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика пацієнтів груп спостереження

Всього для проведення досліджень було залучено 173 особи, з яких 35 практично здорових осіб без показань к стоматологічному втручанню й 138 пацієнтів з вторинною адентією, яким було показано відновлення зубного ряду за допомогою дентальних імплантатів.

Клініко-лабораторні дослідження проведені у два етапи.

На першому етапі була встановлена поширеність вірусу простого герпесу 1, 2 типу (HSV 1, 2) у пацієнтів на стоматологічному прийомі, а також частота рецидивування хронічного герпетичного стоматиту (ХГС) у пацієнтів в умовах проведення дентальної імплантації та кореляційний зв'язок з деякими факторами ризику.

На цьому етапі було обстежено 68 пацієнтів (32 чоловіка й 36 жінок) у віці 35-45 років, які прийшли за стоматологічною допомогою за зверненням.

На другому етапі було проведено поглиблене клініко-лабораторне обстеження пацієнтів з ХГІ з наступним проведенням внутрішньокісткової дентальної імплантації (ВКДІ) й оцінкою ефективності застосування запропонованого комплексу засобів для профілактики загострення ХГІ. Під нашим спостереженням перебувало 105 пацієнтів, у віці від 28 до 45 років, які склали наступні групи: контрольна група (КГ) практично здорових осіб ($n = 35$) і дві групи пацієнтів із ХГІ № 1 основана ($n = 35$), в якій пацієнти, поряд із стандартним протоколом лікування при ВКДІ, отримували ЛПК на передодні проведення оперативного втручання та після його проведення; група порівняння № 2 ($n = 35$), в якій пацієнти отримували лише стандартний протокол лікування, передбачений при проведенні ВКДІ. Показники лабораторних досліджень контрольної групи використовували задля оцінки результатів використання розробленого ЛПК.

Всі пацієнти щодо завдань дослідження були сформовані у три групи: контрольна і дві групи дослідження, зіставні за віком та статтю (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

**Розподіл пацієнтів в групах згідно віку та статі,
що прийняли участь у поглиблених дослідженнях**

Групи дослідження	За статтю				За віком, роки					
	Чол.		Жін.		28-33		34-39		40-45	
	Абс. знач.	(%)	Абс. знач.	(%)	Абс. знач.	(%)	Абс. знач.	(%)	Абс. знач.	(%)
КГ, n=35	16	45,7	19	54,3	5	14,3	16	45,7	14	40
Група № 1, n=35	17	48,6	18	51,4	8	22,8	12	34,3	15	42,9
Група № 2, n=35	15	42,9	20	57,1	9	25,7	14	40	12	34,3
Всього n=105	48	45,7	57	54,3	22	21	42	40	41	39

Всі пацієнти звертались на кафедру терапевтичної стоматології Одеського національного медичного університету з приводу обстеження напередодні проведення дентальної імплантації.

Для дентальної імплантації відбиралися пацієнти, які не мали серцево-судинних захворювань, цукрового діабету, системної патології, які не приймали антикоагулянти, не отримували кортикостероїдну терапію, не вагітні, без шкідливих звичок. Критеріями включення в дослідження були всі випадки пацієнтів із ХГІ, з практично здоровим (інтактним) пародонтом.

Діагноз ХГІ у пацієнтів груп дослідження встановлювався напередодні у лікаря-інфекціоніста на базі кафедри інфекційних хвороб Одеського національного медичного університету. Молекулярно-біологічні дослідження (Е.Н. Ніколаєва, 2011) включали проведення полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) для виявлення в матеріалі букального зашкрібу маркерної ДНК Human herpes simplex virus 1 і 2 типів (HSV 1, 2), з використанням мультіпраймерного набору реагентів «МультіГер - 3» і «Герпен - 2» (НПФ «Генлаб», Москва) (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

**Якісні показники перебігу герпетичної інфекції у групах дослідження
(буккальний зашкріб, якісне визначення)**

Групи дослідження	HSV I-II типу
КГ, n=35	не визначено
Група № 1, n=35	визначено
Група № 2, n=35	визначено

Імунологічні дослідження (Р.М. Хаїтов з співавт., 2009) включали проведення люмінолзалежної хемілюмінесценції гранулоцитів венозної крові пацієнтів на люмінометр BioOrbit Oy, твердофазного імуноферментного аналізу (ТФ ІФА) для виявлення IgM і IgG антитіл до вірусу простого герпесу 1,2 типу з використанням готових тест-систем НПФ «Вектор-Бест» (Новосибірськ) (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Показники перебігу герпетичної інфекції у групах дослідження

Венозна кров	Групи дослідження		
	КГ, n=35	Група № 1, n=35	Група № 2, n=35
Антитіла IgG, до HSV I-II типу, ОПс	$0,68 \pm 0,16$	$1,76 \pm 0,07^*$	$1,65 \pm 0,06^*$
Антитіла IgM до HSV I-II типу, КП	$0,4 \pm 0,03$	$0,43 \pm 0,03^*$	$0,44 \pm 0,04^*$

Примітки: * – $p < 0,001$ порівняно з показником КГ

Результати досліджень пацієнтів були відображені у відповідній медичній документації. Тобто, як видно з отриманих даних, групи дослідження склали пацієнти із наявністю вірусів простого герпесу 1 та 2 типів (ВПГ-1 і ВПГ-2)

Стан тканин пародонту за умов наявності ХГІ є достатньо важливим критерієм щодо можливостей виконання ВКДІ. Всі пацієнти, які були включені у процес спостереження мали практично здоровий (інтактний)

пародонт, скарг не мали. При об'єктивному огляді виявлялись пружні ясна, блідо-рожевого кольору без видимих патологічних змін, зубо-ясенне прикріплення збережено, ясна щільно охоплювали шийки зубів.

Гігієнічні заходи, які є невід'ємною складовою санації порожнини рота, при дентальній імплантації набувають ще більшого значення у зв'язку з тим, що вони сприяють зниженню ризику щодо розвитку ускладнень і гарантують довгостроковість імплантаційної системи.

Спочатку проводили визначення клінічного та імунобіохімічного статусу, стану системи інтерферону, клітинного імунітету та стану остеointegraції пацієнтів для визначення показань щодо призначення ЛПК в період підготовки їх до ВКДІ. Результати проведення ВКДІ та ефективність призначеного ЛПК оцінювалися після проведених хірургічних втручань.

Для вирішення поставлених завдань нами була розроблена єдина схема обстеження пацієнтів із ХГІ, при плануванні ВКДІ (табл. 2.4)

Таблиця 2.4

Методи дослідження

Види дослідження		Методики дослідження
1		2
Клінічні	Сбір анамнезу	Опитування (тест Спілбергера-Ханіна)
	Визначення гігієнічного стану ПР	Індекс Гріна-Вермільйона - ОНІ-S (доповнена і спрощена модифікація Green Vermillion, 1964)
	Визначення кровоточивості ясенної борозни	Індекс (SBI) Мюллемана (Muhlemann, 1971) в модифікації Коуелл (Cowell I.1975)
	Визначення РМА	I.Shour, M. Massler (1947) у модифікації С. Parma (1960)
	Рентгенологічні	Ортопантомографія, внутрішньоротова прицільна рентгенографія, конусна променева комп'ютерна томографія

Продовження табл. 2.4

Лабораторні	Ротова рідина	
	Активність: каталази, еластази, лізоциму, уреаз, концентрація МДА	Ферментативний метод визначення за Левицьким А. П. (2010) Аналізатор фотометричний біохімічний Stur Dust зав. № 506, 2013 р.; Електрофотокolorиметр КФК-3 1990 р., зав. № 9000667
	Глікопротеїни	Модифікований метод О.П. Штенберга та Я.Н. Доценко
	Сіалові кислоти	Метод Гесса.
	Концентрація IL -1, IL -4, IL -6	Метод твердофазового «сендвіч»-варіанту імуноферментного аналізу з використанням діагностичних наборів «Вектор-Бест».
	Активність кислоти фосфатази (КФ) рівень загального кальцію (Ca) і фосфору (P)	Спектрофотометричний метод (BioSystems, Spain). Звичайно-точковий метод за допомогою реагенту Avarfenazo-3, (BioSystems, Spain).
	Периферійна венозна кров	
	IFN	Проточна лазерна цитометрія із застосуванням парамагнітних часток Аналізатор імуноферментний Lisa Scan зав. № 1033, 2011 р.
	CD3, CD4, CD8, CD16, CD56, співвідношення CD4 / CD8	Метод проточної лазерної цитофлуориметрії на проточних цитофлуориметрах. Вибір зони аналізу лімфоцитів - за додатковими маркером CD45, який представлений на поверхні всіх лейкоцитів. Аналізатор імуноферментний Lisa Scan зав. № 1033, 2011 р.

2.2 Клінічні методи дослідження

При зверненні у клініку обстеження пацієнтів включало виявлення скарг, анамнезу захворювання, загальносоматичного і алергологічного статусу, проведення об'єктивних методів обстеження (огляд, оцінка якості санації ПР, комплексна оцінка клінічного стану ділянки альвеолярного

відростка верхньої або нижньої щелепи, консультації необхідних фахівців із супутньої соматичної патології).

Для визначення рівня особистісної та ситуативної тривожності пацієнтів використовували тест Спілбергера-Ханіна з використанням спеціального опитувальника [167]. Використовували комп'ютерну on-line програму психодіагностичного тесту (URL: <https://psytests.org/psystate/spielberger-run.html>), яка не вимагає значних фінансових витрат та додаткового часу, значно спрощує процес тестування, скорочує час обробки отриманого результату, а також є важливим джерелом потрібної інформації й одним зі способів оцінки медичного психологічного статусу пацієнта.

Для оцінки гігієнічного рівня порожнини рота визначали індекс Гріна-Вермільйона - ОНІ-S (доповнена і спрощена модифікація Green Vermillion, 1964). Попередньо зуби фарбували розчином Люголя. Наявність нальоту та каменю визначали в області так званих «зубів Рамфьорда»: 16, 11, 24, 36, 31, 44 - на щічних поверхнях у зубів верхньої щелепи і на мовних поверхнях нижньої щелепи [29].

Індекс (SBI) Мюллемана (Muhlemann, 1971) в модифікації Коуелл (Cowell I.1975) використовували для оцінки кровоточивості ясенної борозни. Визначали папілярно-маргінально-альвеолярний індекс (РМА), який є обов'язковим при обстеженні стоматологічних хворих та дозволяє виявити наявність гінгівіту на ранніх стадіях розвитку.

Пацієнтам обох груп напередодні операції ВКДІ проводили заходи професійної гігієни ПР.

Для уточнення об'єму наявної в області передбачуваної імплантації кістки оглядали, пальпували альвеолярні відростки і проводили рентгенологічне обстеження.

Основними способами рентгенологічного дослідження кісткових структур альвеолярних відростків щелеп були ортопантомографія (ОПГ), а при необхідності - внутрішньоротова прицільна рентгенографія. конусно-променева комп'ютерна томографія (КПКТ) (обстежено 70 пацієнтів).

За даними ОПГ визначали стан зубів, що залишилися і висоту кісткової тканини в місці передбачуваної імплантації.

Контактна рентгенографія в косих проекціях в порівнянні з ОПГ надає більш точне уявлення про вертикальні і горизонтальні розміри щелеп.

Найбільш інформативним є метод КПКТ, який дозволяє з високим ступенем достовірності визначити висоту і ширину кістки, топографію нижньощелепних каналів і верхньощелепних пазух, особливості архітекtonіки різних відділів щелеп, співвідношення останніх, а також створити тривимірне зображення лицьового відділу черепа. Зображення, отримані за допомогою КПКТ, дозволяють судити про реальну висоту і товщину кістки в місці запланованої установки імплантатів і відображають реальну картину архітекtonіки щелепних кісток. Найбільш цінну інформацію щодо анатомії щелеп надають вертикальні зрізи [42, 43, 121]. Дослідження проводили на спіральному комп'ютерному томографі зі спеціальним програмним додатком щодо 3-D обробці.

На етапі планування за допомогою КПКТ і програми «Implant-Assistant» оцінювали висоту, ширину альвеолярної частини (відростка) щелеп, а також відстань до нижньолуночкового нерва та верхньощелепного синусу. Проводили віртуальне розміщення дентального імплантату (ДІ), з виготовленням високопрецизійного імплантологічного шаблону методом швидкого прототипування (3D-друку)

Результати клінічного обстеження використовували для визначення ступеня тяжкості ХГІ, обґрунтування призначення ЛПК та оцінки його використання.

Розширене клінічне і параклінічне обстеження проводилося в динаміці спостережень: до призначення ЛПК напередодні встановлення внутрішньо кісткових імплантатів, після прийому ЛПК та встановлення внутрішньо кісткових імплантатів на 7-му та 21-шу добу, а також у віддалені терміни - через 6 і 12 місяців.

Інформована згода на проведення клінічних, лабораторних, рентгенологічних досліджень було обов'язковим. Пацієнти були також ознайомлені з тактикою консервативного (медикаментозного) і хірургічного лікування.

2.3 Лабораторні методи дослідження

З метою визначення ряду показників мінерального складу, місцевої резистентності порожнини рота до, після імплантації на 7-му та 21-шу добу і у віддалені терміни (через 6 і 12 місяців) досліджували вміст ротової рідини. Дослідженню підлягала не стимульована РР, або повна слина, яка складається зі змішаної слини і органічних домішок (мікробних і епітеліальних клітин, залишків їжі тощо) [137].

Для проведення означених досліджень у всіх пацієнтів проводили забір РР в ранкові години (з 9 до 11 години) натщесерце, за одну годину перед процедурою здійснювалося полоскання рота дистильованою водою, виключалися фактори, що впливають на секрецію слинних залоз (фізичні навантаження, емоційний стрес, жувальні гумки, куріння). РР збирали за методикою А.П. Левицького [71]. Кількість РР визначали в мілілітрах, до постановки реакції РР зберігали в морозильній камері при температурі мінус 10°C. У РР визначали наступні біохімічні маркери: активність каталази, еластази, лізоциму, уреаз та концентрацію МДА [26, 128]. Глікопротеїни визначали модифікованим методом О.П. Штенберга та Я.Н. Доценко, сіалові кислоти – методом Гесса [85]. Концентрацію ІЛ -1, ІЛ -4, ІЛ -6 в РР пацієнтів визначали за методом твердофазового «сендвіч» - варіанту імуноферментного аналізу з використанням діагностичних наборів «Вектор-Бест» (Новосибірськ, Росія). Вимірювання проводили при довжині хвилі $\lambda=450$ нм для всіх вище зазначених цитокінів [13, 14].

Для визначення показників мінерального обміну визначали рівень активності КФ РР спектрофотометричним методом (BioSystems, Spain).

Рівень вмісту Р і Са досліджували звичайно-точковим методом за допомогою реагенту Avarfenazo-3, (BioSystems, Spain) [99, 140].

З метою кількісного вивчення цитокінів (IFN) використовували проточну лазерну цитометрію із застосуванням парамагнітних часток. Метод ґрунтується на поетапному зв'язуванні молекули певного цитокіну з двома типами моноклональних антитіл. Перші антитіла зв'язуються з поверхнею парамагнітних полістіролових часток, а другі несуть на собі флуоресцентну метку – фікоеритрин. При подальшому аналізі полістіролових часток на проточному цитофлюорометрі враховували інтенсивність свічення часток, яка корелювала з кількістю зв'язаного цитокіну. Вміст цитокінів у зразках визначали за калібровочною кривою. Чутливість даного метода є надзвичайно високою. Інтенсивність флуоресценції парамагнітних часток прямо корелює з концентрацією необхідного цитокіну в зразку та перевищує фонову флуоресценцію до 1000 разів. За допомогою даної методики можна аналізувати зразки, які містять цитокіни в концентрації від 5 пг до 20 нг в мл. Для проведення дослідження використовували проточний лазерний цитофлюорометр FACS Calibur™ System (виробник Becton Dickinson) та тест-системи виробника [4, 102].

Для визначення стану клітинного імунітету та оцінки ефективності ЛПК визначали CD3, CD4, CD8, CD16, CD56, співвідношення CD4 / CD8 у венозній крові, забір якої проводили вранці, натщесерце з периферичної вени. Імунофенотипування лімфоцитів проводили з використанням моноклональних антитіл до поверхневих диференцированих антигенів на клітинах імунної системи, методом проточної лазерної цитофлуориметрії на проточних цитофлуориметрах. Вибір зони аналізу лімфоцитів проводили за додатковими маркером CD45, який представлений на поверхні всіх лейкоцитів [101,102].

Субстратом для визначення стану системи інтерферону та клітинного імунітету служила кров, яку отримували вранці, натщесерце з периферичної вени.

Інформована згода на проведення клінічних, лабораторних, рентгенологічних досліджень було обов'язковим. Пацієнти були також ознайомлені з тактикою медикаментозного і хірургічного лікування.

2.4 Методика призначення ЛПК

Пацієнтам основної групи напередодні проведення операції ВКДІ призначали розроблений нами ЛПК (табл. 2.5).

Таблиця 2.5

Методика лікувально-профілактичного комплексу у пацієнтів із ХГІ при проведенні дентальної імплантації

Лікарський засіб	Методика призначення	
	До внутрішньокісткової імплантації	Після внутрішньокісткової імплантації
«Аміксін® ІС»	за схемою профілактики - по 0,125 1 раз на тиждень, 4 тижні.	
Препарат «Квертулін»		за схемою профілактики - 2 таблетки 3 рази на день після їжі 4 тижні.

Препарат «Аміксін® ІС» (тилорон) (Інтерхім, ТДВ., м. Одеса, Україна) таблетки по 0,125г № 3 у контурних упаковках. До використання дозволено у медичній практиці фармакологічним комітетом України - Наказ МОЗ та МП України № 3495 от 23.07.1998г.) - імуномодулятор і противірусний засіб, який стимулює утворення в організмі α , β , γ -інтерферонів. Аміксин має противірусну дію і може застосовуватися при всіх вірусних та іншій етіології внутрішньоклітинних інфекціях як з метою лікування, так і для профілактики. Фармакокінетичні, фармакодинамічні і фармакологічні властивості аміксину вивчені в провідних лабораторіях України на клітинних культурах, лабораторних тварин, на волонтерах і хворих на грип, ГРВІ, при нейроінфекціях, ВІЛ-інфекції, розсіяному склерозі, герпетичній інфекції,

цитомегаловірусної інфекції, хламідіозу, вірусних гепатитів А, В, С. У процесі вивчення встановлено виражена протівірусна активність аміксину, добра переносимість препарату в рекомендованих дозах. Препарат не володіє тератогенним, мутагенним, ембріотоксичним дією, не робить канцерогенного, алергогенного та інших токсичних впливів. Препарат виводиться з організму протягом 48 годин, сумісний з іншими протівірусними препаратами, рекомбінантними інтерферонами, антибіотиками та іншими лікарськими речовинами, що використовуються для лікування захворювань бактеріальної та вірусної етіології. Його кумулятивний ефект зберігається до півроку. [89, 138, 139] Клінічна апробація препарату «Аміксин® ІС» здійснювалася в клініці інфекційних хвороб Одеського національного медичного університету.

Основними продуцентами інтерферону у відповідь на введення препарату є клітини епітелію кишечника, гепатоцити, Т-лімфоцити, нейтрофіли та гранулоцити. Після прийому всередину максимум продукції інтерферону визначається в послідовності «кишечник-печінка-кров» через 4-24 години. Препарат стимулює стовбурові клітини кісткового мозку, залежно від дози посилює антитілоутворення, зменшує ступінь імунодепресії, відновлює співвідношення Т-супресори / Т-хелпери. Ефективний проти широкого кола вірусних інфекцій, в тому числі проти вірусів грипу, інших гострих респіраторних вірусних інфекцій, гепатитів А, В, С і герпесвірусів. Механізм антивірусної дії пов'язаний з інгібуванням трансляції вірус-специфічних білків в інфікованих клітинах, унаслідок чого пригнічується репродукція вірусів.

Антидисбіотичний препарат «Квертулін», діючими речовинами якого є кверцетин, інουλін, кальцію цитрат (НПА «Одеська біотехнологія», Висновок № 05.03.02-06/44464 від 17.05.2012) і випускається згідно ТУ У 10.8-13903778-040:2012) стимулює власні захисні сили організму, зростання пробіотичної мікрофлори [7, 17, 69].

2.5 Методика внутрішньокісткової дентальної імплантації

Після проведення всього комплексу необхідних заходів приступали до внутрішньокісткової дентальної імплантації. Всього встановлено 221 гвинтовий імплантат, з них 126 на нижній і 95 на верхній щелепі (табл. 2.6).

Таблиця 2.6

Кількість встановлених ВКДІ у хворих на ХГІ

Етап роботи		Кількість встановлених ВКДІ					
		Нижня щелепа		Верхня щелепа		Всього на обох щелепах	
		Абс. показник	%	Абс. показник	%	Абс. показник	%
Перший етап (n = 68)		41	32,5	52	54,7	93	42,1
Другий етап (n = 70)	Група № 1 (n = 35)	48	38,1	23	24,2	71	32,1
	Група № 2 (n = 35)	37	29,4	20	21,1	57	25,8
Всього		126	100 %	95	100 %	221	100 %

Використовували двоетапні гвинтові імплантати фірми NeoBioTech (Південа Корея). Ця система імплантів має три типи різьби, що забезпечує добру первинну стабільність у різних типах кісткової тканини, а спеціальна обробка поверхні SLA забезпечує добру вторинну стабільність імплантів. Крім того, конусне з'єднання у 11 градусів є оптимальним для протезування.

Пацієнтам обох груп дослідження на фоні адекватної комплексної терапії протягом 5-7 днів: «Далацин Ц» 300 мг (355,030 мг кліндаміцину гідрохлориду, що еквівалентно кліндаміцину 300 мг) по 1 капсулі 2 рази на добу, «Лінекс Форте» (молочнокислі бактерії *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12), *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) по 1 капсулі 1 раз на день через 3 години після антибіотика, виконували ВКДІ на нижній чи верхній щелепі. Технологія проведення ВКДІ в основний і порівняльній групах була однаковою і проводилась відповідно до протоколу дентальної імплантації,

рекомендованому фірмою виробником після попередньої санації і професійної гігієни порожнини рота. в області зубів, що залишилися.

Пацієнтам всіх груп за добу до ВКДІ призначали «Гліцин» по 1 таблетці 2 рази на день. Операцію ВКДІ виконували за загальноприйнятою методикою. Під провідниковою та інфільтраційною анестезією розчином Ultracain D-S forte 1,7 мл. проводили скелетування вершини альвеолярного відростка або частини щелеп в області відсутніх зубів, за допомогою фізіодіспенсера і набору фрез, які використовують в системах для імплантології формували кісткове ложе імплантату, відповідно до його діаметру і довжини. Після установки внутрішньокісткової частини імплантату рану ушивали наглухо. Кожному пацієнту встановлювали від 1 до 3 ВКДІ в межах одного сегмента. У всіх випадках, як в основний, так і в групі порівняння, застосовували двоетапну ВКДІ, що обумовило термін її завершення через 5-6 місяців.

У післяопераційному періоді призначали препарат «Брустан» (1 таблетка містить ібупрофену 400 мг, парацетамолу 325 мг) по 1 таблетці 3-4 рази на добу, з інтервалом 6-8 годин перші 2 доби. Препарат чинить знеболюючу, протизапальну та жарознижувальну дію.

В обох групах в комплексі лікувальних заходів рекомендували використання пасти «Elgydium» Anti-plaque французької фармацевтичної компанії П'єр Фабр Медикамент, лабораторії П'єр Фабр Орал Кеа. Паста містить хлоргексидину біглюконат 0,004% і кальцію карбонат 25%. Антибактеріальну дію пасти досліджено *in vitro* на *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Streptococcus mutans* [90, 163]. Паста застосовується в післяопераційному періоді тричі на добу без зубної щітки для підтримки належної гігієни ПР.

Тривалість збереження лікувального ефекту і терміни ремісії визначали на підставі визначення та реєстрації клінічного стану в цілому і імплантатів

зокрема за умови обов'язкових повторних щомісячних візитів пацієнтів до лікаря, до початку проведення другого етапу ортопедичних заходів.

Рецидив ХГІ у вигляді інфекційно-запального процесу СОПР був вагомим аргументом і показанням щодо призначення курсу ЛПК наступним чином: «Аміксін® ІС» за схемою лікування: у перші 2 дні лікування – по 125 мг, потім – по 125 мг через 48 годин, курсова доза – 2,5г.; «Квертулін» за схемою лікування – 2 таблетки 3 рази на день після їжі 4 тижні. При цьому всі пацієнти були попереджені про необхідність повторних візитів на прийом до лікаря, незалежно від термінів проведеного останнього курсу лікування.

Тривалість курсового лікування в кожному конкретному випадку визначали на підставі динаміки контрольованих клінічних, біохімічних та імунологічних показників.

2.6 Статистичні методи обробки результатів дослідження

Обчислювання отриманих даних клінічного обстеження проводили за t-критерієм Стюдента. Статистичний аналіз даних був здійснений за допомогою програмних пакетів Microsoft Excel XP та Statsoft Statistica 6.0. Порівняння груп пацієнтів у динаміці проводилося за непараметричним критерієм Вілкоксона із визначенням медіани (Me) та процентилів (% 25 – % 75). [38] Розбіжності результатів вважали статистично достовірними за значенням $p < 0,05$. Для виявлення кореляційних взаємозв'язків використовували лінійні коефіцієнти кореляції Пірсона та Спірмена [157].

За матеріалами розділу опубліковано:

1. Патент на корисну модель № 123044, Україна, МПК (2017.01) А61К 31/00, А61Р 31/12 (2006.01), А61Р 37/00. Спосіб профілактики ускладнень у носіїв хронічної герпетичної інфекції при дентальній імплантації / Біда А.В., Романова Ю.Г. – № u 2017 07540; Заявл. 17.07.2017; Опубл. 12.02.2018. – Бюл. № 3.

2. Методичні рекомендації «Застосування лікувально-профілактичного комплексу для профілактики ускладнень у пацієнтів із хронічною герпетичною інфекцією при проведенні дентальної імплантації» (Одеса, 2018)

3. Видано Інформаційний лист № 269-2016 «Спосіб профілактики ускладнень при дентальній імплантації у пацієнтів із хронічною герпетичною інфекцією за допомогою противірусного та антидисбіотичного препаратів» (Київ, 2016).

РОЗДІЛ 3

ЧАСТОТА РЕЦИДИВУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ГЕРПЕТИЧНОГО СТОМАТИТУ У ПАЦІЄНТІВ В УМОВАХ ПРОВЕДЕННЯ ДЕНТАЛЬНОЇ ІМПЛАНТАЦІЇ ТА КОРЕЛЯЦІЙНИЙ ЗВ'ЯЗОК З ДЕЯКИМИ ФАКТОРАМИ РИЗИКУ

Для стоматології, враховуючи впровадження сучасних стоматологічних технологій, які супроводжуються психоемоціональним і фізичним напруженням пацієнта, довготривалістю стоматологічних втручань, проблема герпетичних уражень набуває великої актуальності.

Загальновідомо, що є ряд екзо- і ендогенних факторів, які знижують активність імунної системи людини та здатні спровокувати виникнення рецидивів герпетичної інфекції. До таких відноситься [122, 123]:

- переохолодження;
- травма слизової оболонки і шкіри;
- нервово-психічне перенапруження;
- фізичне перенапруження і перевтома;
- вживання алкогольних напоїв;
- інтоксикація
- тривала інсоляція;
- менструація;
- прийом медикаментів;
- авітаміноз, алергія;
- ослаблення організму людини, пов'язане з гострими захворюваннями і загостреннями хронічних хвороб;
- прийом імунодепресантів (кортикостероїди, цитостатики) тощо.

Тому метою цього фрагменту дослідження було оцінити взаємозв'язок деяких факторів ризику й частоти загострення хронічної герпетичної інфекції у пацієнтів в умовах проведення стоматологічного втручання, а саме дентальної імплантації.

Нами було обрані наступні фактори ризику:

- 1) Частота загострення ХГІ в анамнезі
- 2) Наявність психо-емоційного стресу.
- 3) Стан імунної системи (місцевий гуморальний імунітет).
- 4) Час проведення операції дентальної імплантації.

Було клінічно обстежено 68 пацієнтів (32 чоловіка й 36 жінок) у віці 35-45 років із вторинною адентією, які потребували відновлення зубного ряду за допомогою дентальних імплантатів.

У всіх пацієнтів брали букальний зішкріб для проведення полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) для виявлення в матеріалі ДНК Human herpes simplex virus 1 і 2 типів (HSV 1, 2). Біологічний матеріал у пацієнтів брали тільки за умов відсутності загострення хронічної герпетичної інфекції та візуально незміненої слизової оболонки порожнини рота.

Було встановлено, що серед цієї групи пацієнтів, що звернулися за стоматологічною допомогою, наявність хронічної герпетичної інфекції було підтверджено у 49 осіб, про що свідчило виявлення в матеріалі букального зішкрібу маркерної ДНК HSV 1, 2 (рис. 3.1).

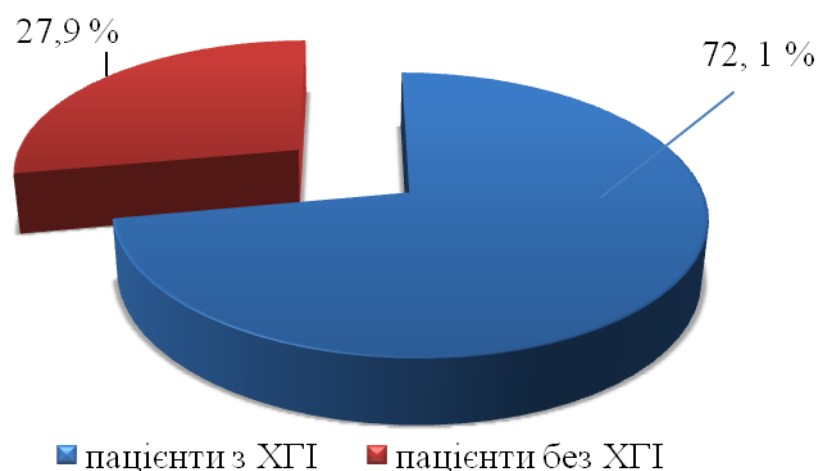


Рис. 3.1. Розподіл пацієнтів в залежності від наявності підтвердженої ХГІ, %.

У подальших дослідженнях взяли участь тільки ті 49 пацієнтів (20 чоловіків та 29 жінок у віці 37-45 років), в яких було підтверджено наявність хронічної рецидивуючої герпетичної інфекції.

Треба відмітити, що простежувалася деяка гендерна залежність наявності ХГІ. Серед 36 жінок носіями HSV 1, 2 виявилися 29 жінок, що склало 80,6 % від обстежених осіб жіночої статі. Серед чоловіків кількість осіб з ХГІ склало 62,5 % (20 чоловіків з 32 обстежених).

При зборі анамнезу було встановлено, що у 11 пацієнтів рецидиви захворювання були дуже частими (5-7 разів на рік й частіше), що відповідало важкій формі захворювання, у 26 пацієнтів рецидивуючий герпес фіксувався 1-3 рази на рік (середня форма). У 12 осіб частота рецидивування ХГІ була невеликою (1 раз в 2-3 роки) (легка форма) (рис. 3.2).

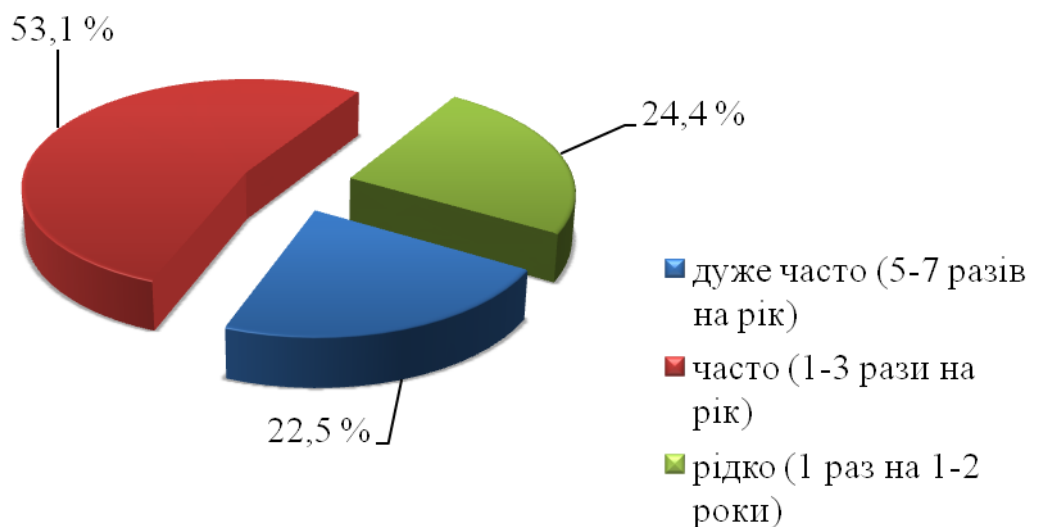


Рис. 3.2. Розподіл пацієнтів з рецидивуючим герпесом за частотою рецидивів, % (за даними анамнезу).

Аналіз характеру локалізації висипань при рецидивах герпетичної інфекції показав схожу клінічну картину майже у всіх пацієнтів. Найчастіше фіксувалася типова локалізація висипань рецидивуючого герпесу: межа червоної облямівки губ зі шкірою, шкіра навколо губ, крила носа, слизова оболонка порожнини рота. У 3-х пацієнтів (6,1 %) висипання були на шкірі

шиї та щоки. Виникненню пухирців передувало відчуття свербіння або печіння, пухирці розташовувалися групами, швидко утворювалися ерозії, які покривалися корками (за даними анамнезу).

При спробі визначення основних причин загострення герпетичної інфекції за даними анамнезу майже 100 % пацієнтів вказали на «переохолодження». 6 осіб (12,3 %) вказали, що рецидиву герпесу передувало нервово напруження. На питання, чи був у пацієнтів рецидив герпетичної інфекції після відвідування лікаря-стоматолога у минулому, тільки 3 пацієнта (6,1 %) дали позитивну відповідь, інші не змогли згадати, тому отримані результати вважаємо статистично не достовірними.

На сьогодні ДІ, як одна з найбільш прогресивних методик усунення дефектів зубних рядів, володіє широкими технічними і конструктивними можливостями, проте при її проведенні можливо виникнення ускладнень, про які повинні бути проінформовані пацієнти. Окрім того, саме хірургічне втручання потребує повної санації порожнини рота, що буває дуже великим за об'ємом, вимагає від пацієнта достатньої кількості часу на її проведення, а також (за умов нашої країни) фінансової підтримки. Тому проведення операції ДІ супроводжується значним психо-емоційним стресом для пацієнта, що також може спричинити загострення ХГП [165].

Тому після збору анамнезу, складання плану лікування та підписання інформованої згоди всім пацієнтам перед проведенням будь-яких стоматологічних втручань було запропоновано визначити рівень їх тривожності за допомогою тесту Спілберга-Ханіна. Були отримані наступні результати (табл. 3.1).

Отримані результати свідчать про досить високий рівень особистісної та ситуативної тривожності в групі пацієнтів, що досліджувалася. Так, з високим рівнем особистісної тривожності було 38,8 % осіб, а з ситуативною – в 2 рази більше (63,2 %), що свідчить про напругу, занепокоєння та деяку знервованість пацієнтів, що треба враховувати при складанні плану лікування.

Таблиця 3.1

**Результати визначення рівня особистісної та ситуативної тривожності
пацієнтів перед проведенням дентальної імплантації за шкалою
Спілберга-Ханіна**

Рівень тривожності	Особистісна тривожність	Ситуативна (реактивна) тривожність
Низький	20,4 % (10 осіб)	14,3 % (7 осіб)
Помірний	40,8 % (20 осіб)	22,5 % (11 осіб)
Високий	38,8 % (19 осіб)	63,2 % (31 особа)

Серед причин рецидивів хронічного герпетичного стоматиту виділяють дефіцит гуморального і клітинного ланок імунітету, що дозволяє його відносити не тільки до вірусних, але і до імунологічних захворювань [130]. Порухення спостерігаються в імунній системі, як загального, так і місцевого імунітету [166].

Тому з метою оцінки стану місцевого імунітету порожнини рота хворих з ХГІ було проведено визначення вмісту в ротовій рідині секреторного імуноглобуліну А (S IgA) (рис. 3.3). Контрольною групою були 19 пацієнтів з вторинною адентією, в яких при проведенні ПЛР-діагностики не було виявлено HSV 1, 2.

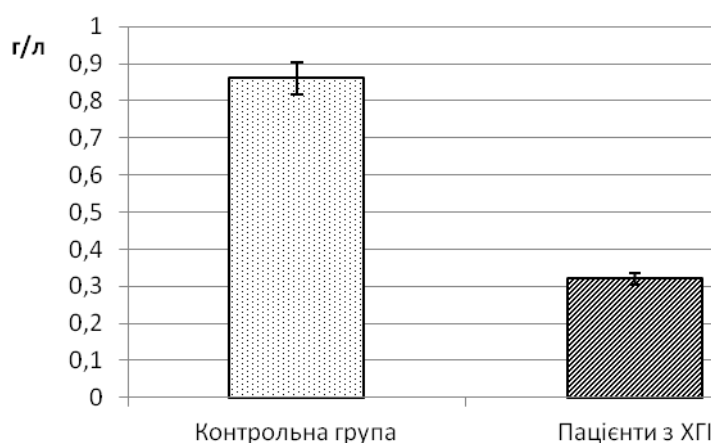


Рис. 3.3. Вміст секторного IgA в ротовій рідині хворих в залежності від наявності хронічної герпетичної інфекції, г/л.

Результати дослідження показали, що у хворих з рецидивуючим герпетичним стоматитом вміст S IgA ($0,32 \pm 0,04$ г/л) був в 2,7 рази менше, ніж в групі пацієнтів без хронічної герпетичної інфекції ($0,86 \pm 0,15$ г/л, $p < 0,05$), що свідчить про зниження місцевого секреторного імунітету та є поганою прогностичною ознакою.

Після проведення обстеження всім 49 пацієнтам за показаннями була проведена операція внутрішньокісткової дентальної імплантації (ВКДІ) із встановленням не більше 3-х двоетапних гвинтових імплантатів фірми NeoBioTech (Південна Корея). Всього при виконанні даного фрагменту роботи було встановлено 93 імплантати (52 імплантати на верхню щелепу і 41 імплантат на нижню щелепу).

Відомо, що при проведенні дентальної імплантації в складних анатомо-топографічних умовах, коли є ризик перфорації верхньощелепного синуса або компресійної травми нижньощелепного судинно-нервового пучка, час оперативного втручання може збільшуватися. Окрім того, збільшення часу може бути обумовлено неспокійною поведінкою пацієнтів в стоматологічному кріслі, особливостями будови або обмеженням відкривання рота.

Застосування анестетиків на тривалий час сприяє порушенню мікроциркуляції, обміну речовин, а використання стоматологічного інструментарію, в тому числі ретрактору Фарабефа, призводить до створення мікротравм слизової оболонки й губ, що також може спровокувати латенцію вірусу простого герпесу [123, 165].

Тому для проведення подальшого аналізу нами фіксувався час проведення операції дентальної імплантації. В середньому час хірургічного втручання про проведення дентальної імплантації з установкою не більше 3-х імплантатів коливався у межах 15-20 хвилин, проте у деяких пацієнтів час операції збільшувався і тривав 50-60 хвилин, що було обумовлено особливостями проведення дентальної імплантації.

Всім пацієнтам було призначено комплекс медикаментозного супроводу ДІ, який включав антибіотик «Далацин», пробіотик «Лінекс Форте», протизапальний засіб «Брустан», зубну пасту «Elgydium» Anti-plaque (див. табл. 3.7).

При клінічному спостереженні 49 пацієнтів протягом першого тижня після проведення оперативного втручання з приводу дентальної імплантації було зафіксовано рецидив герпетичної інфекції у 21 особи з характерною типовою клінічною картиною хронічного рецидивуючого герпетичного стоматиту або лабіального герпесу переважно легкого ступеню (рис. 3.4).

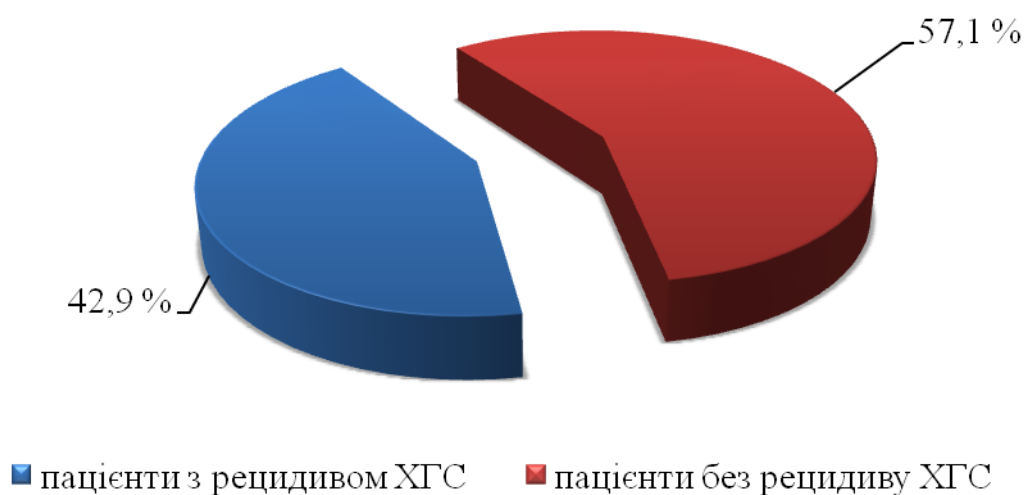


Рис. 3.4. Розподіл пацієнтів з хронічною герпетичною інфекцією в залежності від наявності її загострення після проведення дентальної імплантації.

До появи висипань хворі відмічали суб'єктивні відчуття у вигляді свербіжу, печіння, рідше болю на шкірі або слизовій оболонці в місцях подальшої появи висипань. На слизовій оболонці губ, щоки, а також на червоній облямівці губ, межі червоної облямівки губ зі шкірою, навколоротовій шкірі фіксувалися 1-5 елементів ураження: одиночні, згруповані внутрішньоепітеліальні пухирі, які швидко розкривалися, утворюючи дрібні ерозії.

Розташування герпетичних висипань в порожнині рота у більшості пацієнтів, а саме на слизовій оболонці верхньої та нижньої губи, на слизовій оболонці передніх відділів щоки, підтверджує той факт, одним із провокуючих факторів рецидивування хронічного герпетичного стоматиту є травматизація слизової оболонки порожнини рота стоматологічним інструментарієм (в тому числі ретрактором Фарабефа). В обстежених пацієнтів не було жодного випадку розташування висипань на піднебінні, у 3-х пацієнтів висипання локалізувалися на слизовій оболонці язика.

Суттєвого порушення загального самопочуття пацієнти майже не фіксували, що можна пояснити тим, що загострення ХГІ виникало за наявності противірусних антитіл в сироватці крові, що і обумовило незначно виражений загальноінфекційний синдром. Проте деякі пацієнти скаржилися на помірно виражену лихоманку (t тіла до $37,7^{\circ}\text{C}$), нездужання, головні болі.

Для підтвердження встановленого діагнозу рецидиву ХГС було проведено імунологічне дослідження сироватки крові для визначення вмісту імуноглобуліну М (рис. 3.5).

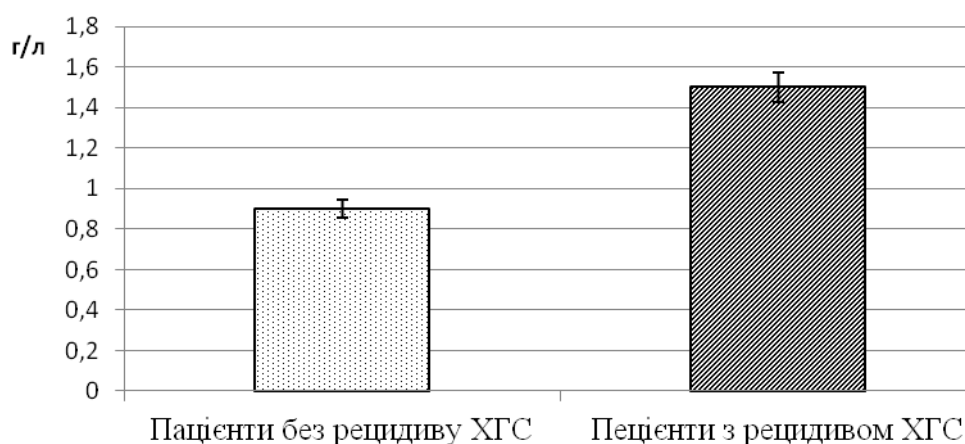


Рис. 3.3. Вміст IgM в сироватці крові хворих в залежності від наявності загострення хронічної герпетичної інфекції, г/л.

Проведені дослідження показали збільшення вмісту Ig M в сироватці крові хворих з клінічними ознаками хронічного рецидивуючого герпетичного

стоматиту в 1,67 разів ($p < 0,05$), що свідчить про загострення хронічної герпетичної інфекції.

Пацієнти з загостренням герпетичної інфекції далі отримували запропоноване комплексне лікування, яке передбачає використання препаратів «Аміксін® ІС» й «Квертулін» (див. розділ 2).

При проведенні кореляційного аналізу факторів, що були досліджені, й виникненням рецидиву хронічної герпетичної інфекції було отримані наступні дані.

Так, було встановлено, що частота загострення ХГІ у минулому є важливою прогностичною ознакою виникнення рецидиву ХГС при проведенні стоматологічних втручань (а саме дентальної імплантації), що підтверджується найбільшою кількістю хворих з рецидивом ХГС з важкою його формою в анамнезі (рис. 3.6).

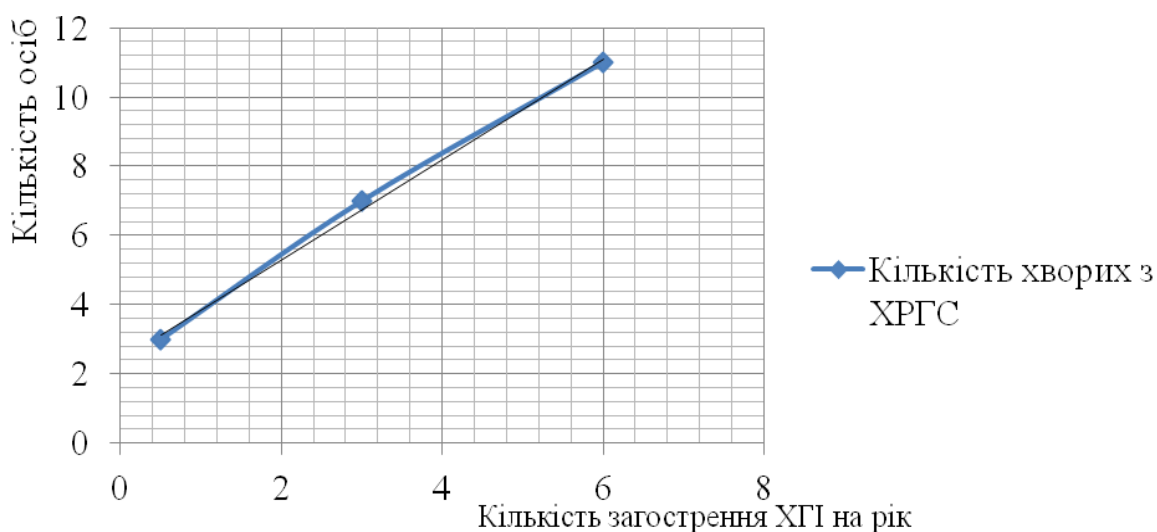


Рис. 3.6. Графік залежності загострення ХГІ від форми хронічного герпетичного стоматиту, а саме від частоти рецидивів із даних анамнезу пацієнтів.

При аналізі залежності загострення ХГІ від стану місцевого імунітету було встановлено, що найбільша кількість пацієнтів із загостренням

герпетичної інфекції була з низькими й середніми значенням вмісту S IgA в ротовій рідині (рис. 3.7).

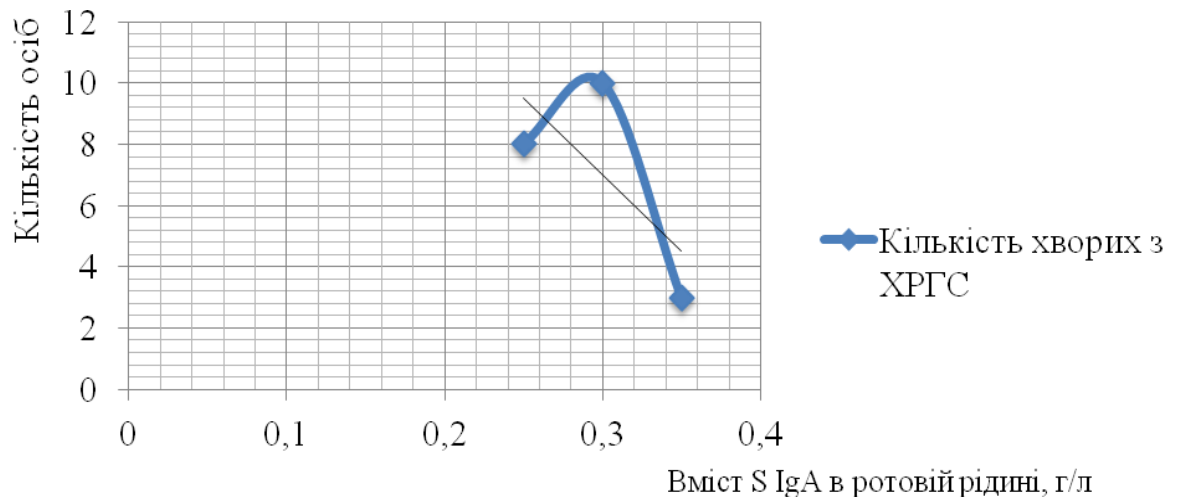


Рис. 3.7. Графік залежності загострення ХГІ від стану місцевого імунітету порожнини рота пацієнтів (за вмістом секреторного імуноглобуліну А).

Так, у 38,1 % осіб із загостренням герпетичної інфекції вміст S IgA складав $0,25-0,27 \pm 0,05$ г/л, у 47,6 % пацієнтів – вміст імуноглобуліну коливався в межах $0,30-0,32 \pm 0,03$ г/л, в 14,3 % обстежених вміст S IgA в ротовій рідині дорівнював $0,35-0,36 \pm 0,04$ г/л. (див. рис. 3.6).

Аналіз залежності активації вірусу простого герпесу від часу проведення оперативного втручання показав прямий сильний зв'язок. Так, якщо операція дентальної імплантації тривала стандартний час (15-20 хвилин), то лише 9,5 % осіб мали ускладнення у вигляді рецидиву ХГІ. Збільшення часу оперативного втручання, а, отже, й збільшення часу травматизації СОПР, призвело до збільшення кількості пацієнтів із загостренням ХГІ: при тривалості ДІ 30-35 хв. кількість хворих з ХГІ склала 28,6 %, при тривалості 50-60 хв. – 61,9 % осіб (рис. 3.8).

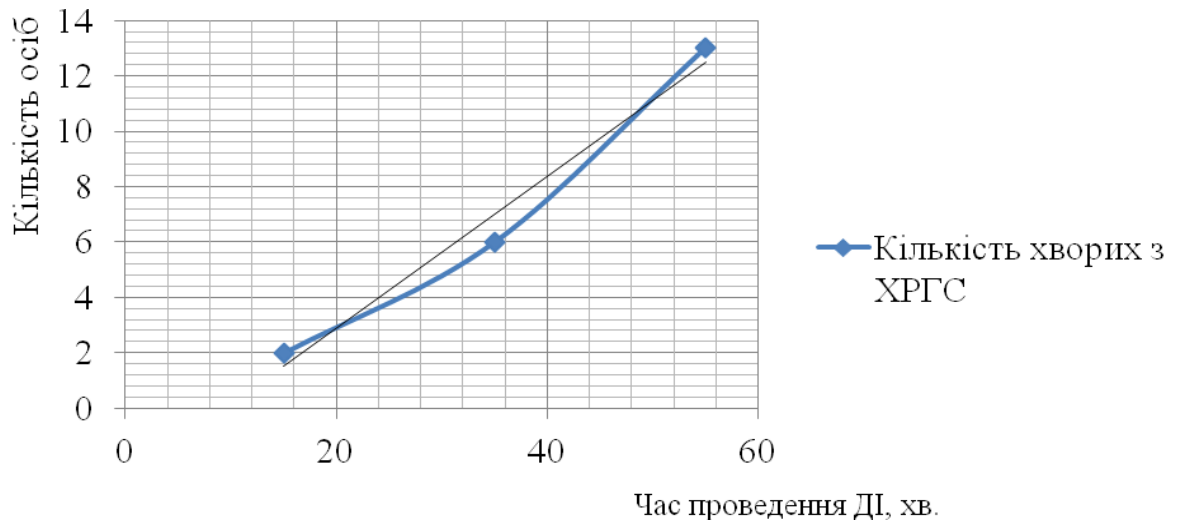


Рис. 3.8. Графік залежності загострення ХГІ від стану місцевого імунітету порожнини рота пацієнтів (за вмістом секреторного імуноглобуліну А).

Дослідження, присвячені встановленню взаємозв'язку між ризиком загострення ХГІ та психо-емоційним станом пацієнта, визначеним за тестом Спілбергера-Ханіна, показав, що рівень тривожності пацієнта суттєво не впливає на латенцію вірусу простого герпесу (рис. 3.9).

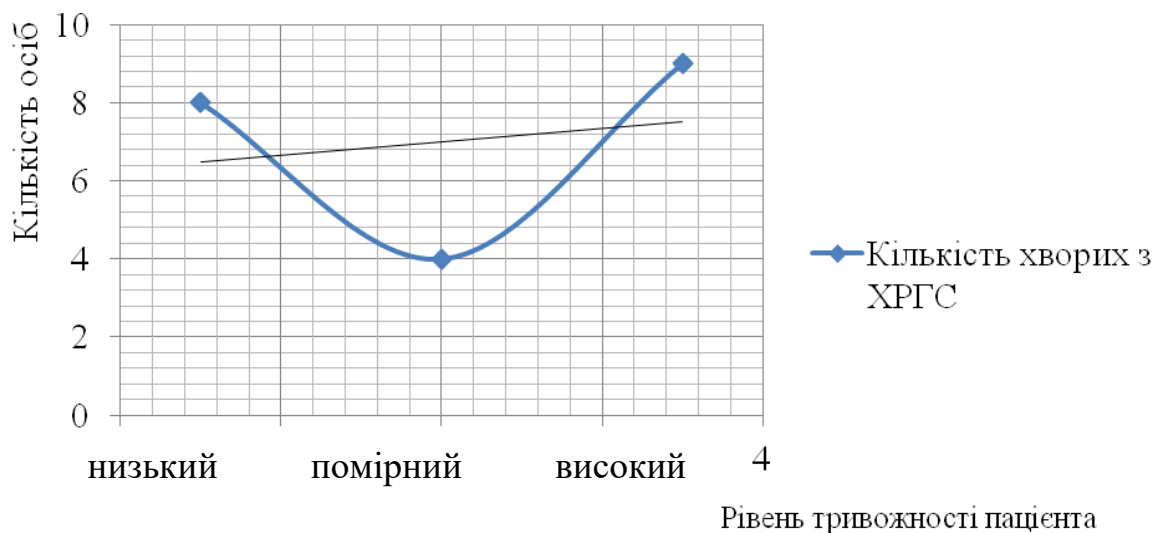


Рис. 3.9. Графік залежності загострення ХГІ від рівня тривожності пацієнтів, враховуваного за шкалою Спілбергера-Ханіна.

При проведенні кореляційного аналізу отриманих результатів з використанням коефіцієнту кореляції Пірсона були отримані наступні результати (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Результати кореляційного аналізу залежності загострення хронічної герпетичної інфекції від деяких факторів ризику у пацієнтів після проведення дентальної імплантації

Фактор ризику	Коефіцієнт кореляції Пірсона R	Тіснота кореляційного зв'язку
Форма ХРГС (за частотою рецидивів)	$r = 0.938$	пряма висока
Стан місцевого імунітету порожнини рота (SIgA)	$r = -0.693$	зворотна середня
Час проведення оперативного втручання	$r = 0.988$	пряма висока
Тривожність пацієнтів (за шкалою Спілбергера-Ханіна)	$r = 0.189$	пряма слабка

Отримані дані свідчать про те, що до найбільш значущих факторів ризику, спроможних скомпрометувати латенцію вірусу простого герпесу після проведення оперативного втручання з приводу дентальної імплантації, належить форма ХРГС (з урахуванням частоти рецидивів) ($r = 0.938$) та час проведення хірургічного етапу дентальної імплантації ($r = 0.988$). Менш виражений, але суттєвий зворотній зв'язок встановлено зі станом місцевого гуморального імунітету ($r = -0.693$). За результатами дослідження психо-емоційний стан пацієнта суттєво не впливає і не корелює з виникненням рецидиву ХГІ ($r = 0.189$).

Резюме

За результатами обстеження 68 пацієнтів, що звернулися за стоматологічною допомогою з метою відновлення цілісності зубних рядів за допомогою дентальних імплантів, наявність HSV 1, 2 було підтверджено у 49 осіб, що склало 72,1 %, що підтверджує високу розповсюдженість хронічної герпетичної інфекції серед населення.

При зборі анамнезу у 49 осіб з ХГІ було встановлено, що 24,4 % хворих мають легку форму ХГІ, 53,1 % осіб – середню форму захворювання, у 22,5 % осіб діагностовано важку форму ХГІ з частими рецидивами (до 5-7 разів на рік й частіше).

Результати дослідження ротової рідини пацієнтів показали, що у хворих з рецидивуючим герпетичним стоматитом вміст S IgA був в 2,7 рази менше, ніж в групі пацієнтів без хронічної герпетичної інфекції, що свідчить про зниження місцевого секреторного імунітету та є поганою прогностичною ознакою.

Після проведення оперативного втручання з приводу дентальної імплантації протягом першого тижня загострення ХГІ у вигляді хронічного рецидивуючого герпетичного стоматиту або лабіального герпесу було діагностовано у 21 пацієнта, що склало 42,9 %. Загострення ХГІ було підтверджено збільшенням в сироватці крові імуноглобуліну М в 1,67 разів.

Отримані при проведенні кореляційного аналізу результати свідчать про те, що до найбільш значущих факторів ризику, спроможних скомпрометувати латенцію вірусу простого герпесу після проведення оперативного втручання з приводу дентальної імплантації, належить форма ХРГС (з урахуванням частоти рецидивів) ($r = 0.938$) та час проведення хірургічного етапу дентальної імплантації ($r = 0.988$). Менш виражений, але суттєвий зворотній зв'язок встановлено зі станом місцевого гуморального імунітету ($r = -0.693$). За результатами дослідження психо-емоційний стан пацієнта суттєво не впливає і не корелює з загостренням ХГІ ($r = 0.189$).

За матеріалами розділу надруковано наступні праці:

1. Біда А. В. Стан місцевого імунітету у пацієнтів з хронічною герпетичною інфекцією при плануванні дентальної імплантації / Ю.Г. Романова, А.В.Біда // Питання експериментальної та клінічної стоматології: зб. науч. праць. – Вип. 12. – Х.: ХНМУ, 2016. – С. 443–446 («Гофунговські читання», присвяч. 95-річчю кафедри терапевтичної стоматології Харківського національного медичного університету та 140-річчю з дня народження її засновника, професора Є. М. Гофунга: наук. – практ. конф. з міжнар. участю, 6–7 жовт. 2016 р., Харків : тези допов.).
2. Біда А. В. Імунологічні маркери оцінки гомеостазу ротової порожнини у пацієнтів з хронічною герпетичною інфекцією, які потребують дентальної імплантації / Ю.Г. Романова, А.В.Біда // Збірник наукових праць з актуальних проблем медицини, стоматології. міжнародної науково–практичної конференції пам'яті професора В. П. Голіка «Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини» 25 листопада 2016, Харків : – Х., 2016. – С. 161–163.

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ПЕРЕД ПРОВЕДЕННЯМ ДЕНТАЛЬНОЇ ІМПЛАНТАЦІЇ

4.1 Загальна клінічна характеристика пацієнтів груп спостереження

Обстеження 105 пацієнтів, які потребували ВКДІ у віці від 28 до 45 років виявило, що переважну кількість складали особи жіночої статі – 57, що склало 54,3 % відсотка від загальної кількості обстежених, на долю чоловічої статі (48 осіб) відповідно прийшлося 45,7 %. Тож наявність ХГІ не мала гендерних відмінностей. Пацієнти у групах дослідження мали хронічний перебіг ГІ та знаходились в стадії ремісії. З даних анамнезу життя частота рецидивів у пацієнтів пов'язана з погодними умовами, респіраторними захворюваннями, порушеннями дієти, стресу. Віковий склад пацієнтів переважав у діапазоні від 38 до 45 років, що було пов'язано із ускладненнями каріозної хвороби (хронічні апікальні періодонтити та радикулярні кісти, стани, що розвилися за умов не ефективного консервативного лікування означених патологічних процесів).

При зверненні у клініку у пацієнтів всіх груп визначали гігієнічний стан ПР. Проведені клінічні дослідження не виявили значних відмінностей в характері і ступені вираженості стану пародонту у пацієнтів КГ та груп порівняння. Візуально оцінювали конфігурацію обличчя, стан шкірних покривів і червоної облямівки губ. Пальпаторно досліджували стан регіонарних лімфатичних вузлів. Проводили огляд ПР, визначаючи стан СОПР, анатомо-топографічні особливості, включаючи глибину передвір'я і прикріплення вуздечок і тяжів. Реєстрували кількість зубів, протяжність дефектів зубних рядів, прикус, міжальвеолярну висоту в ділянці дефекту, наявність пломб, ортопедичних конструкцій.

Оцінку стану ПР починали із виявлення наявності над- і підясенних зубних відкладень, що насамперед вказує на ступінь гігієнічного догляду за

порожниною рота. Так значення індексу Green Vermillion (OHI-S) у всіх групах дослідження варіювалось у межах від 0,2 до 0,5 ($0,18 \pm 0,01$ у КГ, $0,36 \pm 0,03$ у Гр №1, $0,48 \pm 0,07$ у Гр №2), які практично не відрізнялись та характеризували добрий стан гігієни ПР.

Як правило розвиток патологічних процесів пародонту незмінно супроводжується кровоточивістю ясен, яка має різну інтенсивність та залежить від активності перебігу запального процесу в тканинах пародонту. Тож результати оцінки індексу кровоточивості Mühlemann-Cowell (SBI) до встановлення ВКДІ щодо наявності запального процесу в тканинах пародонту свідчили про ідентичний характер стану такого у пацієнтів означених груп. Показники цього індексу в КГ коливалась у межах $1,14 \pm 0,14$ та виявили, що у 6 пацієнтів виникнення кровоточивості із ясенної борозенки через 30 секунд, а у одного – відразу. В першій групі показники мали середнє значення $1,40 \pm 0,24$, хоча у трьох пацієнтів кровоточивості із ясенної борозенки виникала через 30 секунд, а у двох через 20 секунд. Середнє значення показників цього індексу у Гр. №2 були у межах $1,62 \pm 0,18$, проте три пацієнта мали кровоточивість із ясенної борозенки через 30 секунд, два – через 25 секунд та три - через 15 секунд. Тож характеристика індексу SBI означила наявність легкого запалення ясен у 20 (19 %) пацієнтів із 105 обстежених, в тому числі у КГ – 7 (20%), у Гр. №1 - 5 (14,3 %), у Гр. №2 - 8 (22,8 %).

Визначення індексу РМА дозволяє виявити ранні стадії розвитку гінгівіту. Тож отримані результати визначення індексу РМА констатували обмеження можливості поширеності патологічного процесу та були у межах до 20 %. Зокрема у КГ показники РМА становили $7,46 \pm 0,80$, у Гр. №1 - $7,04 \pm 0,60$ та у Гр. №2 - $11,36 \pm 1,31$. Тобто отримані показники цього індексу характеризували відсутність гінгівіту в усіх групах дослідження що, певно, було результатом проведених профілактичних заходів щодо підготовки до ВКДІ. Проте у 5 (14,3 %) пацієнтів першої групи та у 8 (22,8 %) пацієнтів другої групи стан ПР потребував проведення заходів додаткової професійної

гігієни Тож стан ПР можна було охарактеризувати як такий, що має низький ступінь ризику, щодо можливості розвитку карієсу зубів та хвороб пародонту (див. табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Показники індексу гігієни та пародонтальних індексів у групах дослідження ($M \pm m$)

Індекси	Групи дослідження		
	КГ, n=35	Група № 1, n=35	Група № 2, n=35
ОHI-S (ум. од.)	0,18±0,01	0,36±0,03*	0,48±0,07*
SBI (ум. од.)	1,14±0,14	1,40±0,24	1,62±0,18
PMA (%)	7,46±0,80	7,04±0,60	11,36±1,31

Примітка: * – $p < 0,001$ порівняно з показником КГ

Аналіз отриманих результатів клінічного обстеження груп дослідження дозволяє зробити висновок, що характеристики щодо пацієнтів в усіх групах є однорідними за клінічним станом тканин пародонту.

4.2 Показники маркерних ферментів ротової рідини щодо стану кісткової тканини у пацієнтів із ХГІ перед проведенням ВКДІ

Засновник учення про поєднану тканину доктор медичних наук професор Слуцький Л.І. говорить, що поєднані тканини органів із вираженою біомеханічною функцією входять до складу кісток, хрящів, сухожилок зв'язок зубів і дерми. Всі вони багаті на волокна, у більшості колагенові і менше – еластичні, а у ряді випадків, зокрема зуби та кістки, має місце мінералізація міжклітинного матриксу. Поєднана тканина являє собою єдину структурно-функціональну систему та виконує функцію інтеграції, тим самим виправдовуючи свою назву. Тож саме поєднана тканина об'єднує усі органи та системи організму у єдине ціле і підтримує між ними генетично обумовлені просторові взаємини [91]. Тож з огляду на те, що зуби, ясна та кістки лицевого скелету є різновидом поєднаної тканини логічним є

визначення процесів остеоінтеграції у ротовій рідині щодо оцінки стану міжклітинного матриксу альвеолярних відростків при виконанні ВКДІ.

Відомо, що РР є поліфункціональним біологічним середовищем організму людини, що зумовлює її якісний та кількісний склад, який постійно перебуває в динамічній рівновазі з оточуючими органами і тканинами і змінюється в залежності, як від загального стану пацієнта, так і від перебігу процесів у щелепно-лицевій області [141]. Виникнення і розвиток запального процесу в кістковій тканині щелепної кістки завжди знаходить відображення в зміні біохімічних параметрів ротової рідини [60]. Найбільш важливими з них є ступені активності маркерних ферментів кісткового ремоделювання, а саме - кислої фосфатази (КФ) та вміст Са і Р [112]. Результати визначення маркерних ферментів РР, які характеризують стан кісткової тканини щелеп пацієнтів із ХГІ, які потребували ВКДІ не виявили змін показників серед груп дослідження. Отримані результати відповідають фізіологічним показникам у всіх групах спостереження хворих із ХГІ та у КГ (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

**Рівень ферментів РР щодо стану кісткової тканини у пацієнтів із ХГІ
перед проведенням ВКДІ (M±m)**

Групи дослідження	Біохімічні показники ротової рідини		
	КФ, од/л	Р, ммоль/л	Са, ммоль/л
КГ, n=35	6,80 ± 0,04	3,25 ± 0,02	1,30 ± 0,004
Група № 1, n=35	7,45 ± 0,03 *	3,49 ± 0,02 *	1,28 ± 0,005 *
Група № 2, n=35	7,27 ± 0,02 *	3,34 ± 0,04 *	1,29 ± 0,010 *

П р и м і т к а: * – порівняно з КГ, p<0,001

Таким чином, суттєвих відмінностей у рівнях маркерних ферментів РР, які характеризують стан кісткової тканини не виявлено. Проте отримані дані рівнів КФ, Р, Са не є інформативними щодо прогнозування можливого загострення ХГІ у процесі проведення ВКДІ.

4.3. Показники біохімічних та імунологічних маркерів РР у пацієнтів із ХГІ перед виконанням ВКДІ

Імунобіохімічні порушення виникають в РР на тлі розвитку і прогресування запально-деструктивних захворювань, зокрема при гострому і хронічному ГС [27]. Під час обстеження пацієнтів із ХГІ, які потребували ВДІ, було встановлено наявність запального процесу у РР, який супроводжувався змінами імунологічних та біохімічних показників РР.

У пацієнтів із ХГІ констатували зміни активності ферментів РР та активізацію системи перекісного окислення ліпідів (ПОЛ). У обох групах хворих відбувалося зниження активності лізоциму – одного із найважливіших антибактеріальних ферментів у РР, який здатен руйнувати плазматичні мембрани мікроорганізмів. Зниження активності лізоциму в обох групах хворих на 50,7 % свідчить про зниження захисної функції СОПР щодо патогенних бактерій. Це супроводжувалося активацією системи ПОЛ: вміст МДА збільшився у 2,5 рази в першій групі, у 2,6 рази – у другій. МДА є маркером порушення антиоксидантного захисту, його підвищення зазвичай супроводжується зниженням активності каталази (на 20,6 % та 22,4 % у першій та другій групах), що зумовлено декомпенсацією антиоксидантної захисної функції клітин [78].

Підтвердженням дестабілізації системи ПОЛ/АОС РР у хворих на ХГІ є зниження антиоксидантно-прооксидантного індексу (АПІ). Це, очевидно, пов'язано із тривалим перебігом запального процесу, спричиненого ХГІ. Активність уреаз в РР пацієнтів була підвищеною – у першій групі в 5 разів, у другій – в 4,9 рази, що можна пояснити надлишковим ростом мікробної контамінації РР на фоні зниження активності лізоциму та неспецифічної імунної відповіді [144]. (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

**Біохімічні та імунологічні маркери РР у пацієнтів із ХГІ перед
проведенням ВКДІ ($M \pm m$)**

Лабораторні маркери	КГ, n=35	Група № 1, n=35	Група № 2, n=35
Активність каталази, мккат/л	0,170±0,003	0,135±0,003 *	0,132±0,004 *
Активність еластази, мккат/л	0,28±0,019	2,57±0,13 *	2,60±0,13 *
Активність лізоциму, од/мл	0,136±0,0015	0,067±0,0038 *	0,067±0,0047 *
Активність уреазы, мккат/л	0,058±0,0026	0,289 ±0,0011 *	0,283±0,0013 *
МДА, мкмоль/л	0,120±0,0030	0,305±0,0143 *	0,312±0,0158 *
АПІ	1,46±0,21	0,49±0,03 *	0,46±0,03 *
Глікопротеїни, г/л	2,21±0,03	2,98±0,06 *	2,94±0,06 *
Сіалові кислоти, ммоль/л	0,137±0,0051	0,201±0,0036 *	0,200±0,0032 *
ІЛ -1, пг/мл	118,99±1,68	326,6±9,08 *	324,3±9,12 *
ІЛ -6, пг/мл	214,45±7,19	308,8±7,30 *	307,51±7,71 *
ІЛ -4, пг/мл	11,7±0,53	11,0±0,17 *	11,0±0,20 *

П р и м і т к а: * – порівняно з КГ, $p < 0,001$

Вміст глікопротеїнів у РР пацієнтів першої групи був збільшений на 34,8 %, другої групи – на 33,0 % порівняно зі КГ. Збільшення вмісту сіалових кислот у першій та другій групах хворих на 46,7 % та 45,9 % відповідно вказує на активізацію системи клітинного мукоїдозу та секреторної активності слинних залоз щодо синтезу глікопротеїнів слизу, який захищає клітини від механічних та хімічних пошкоджень. Збільшення у РР вмісту глікопротеїнів і сіалових кислот свідчить про активізацію захисних функцій слизового бар'єру за рахунок підвищення її в'язкості, обволікаючої та антибактеріальної дії, а також розвиток запального процесу СОПР. На присутність запального процесу у РР вказує висока активність еластази у обох групах пацієнтів – у 9,2 та 9,3 рази у першій та другій групах порівняно з КГ. Значне підвищення активності цього ферменту можна пояснити тим, що саме при хронічному перебігу запального процесу у РР відбувається

формування інфікованого осередка, в яке переважно мігрують нейтрофіли, а за рахунок їх руйнування відбувається зростання активності еластази. Таким чином, саме визначення її активності дозволяє оцінити ефективність лікування [125]. У РР пацієнтів із ХГІ було встановлено суттєве зростання вмісту запальних цитокінів ІЛ -1 у обох групах – в 2,7 рази, ІЛ -6 у першій групі – на 44,0 %, у другій – на 43,4 % порівняно з контрольною групою. ІЛ -1 та ІЛ -6 стимулюють проліферацію фібробластів і синтез білків гострої фази запалення. Рівень ІЛ -4 у обох групах пацієнтів не змінився порівняно з КГ.

Наводимо клінічні приклади.

КГ – Хвора В., 1988, ІХ № 2452, Дз.: Вторинна адентія 36, 46 зубів. Активність каталази 0,167 мккат/л Активність еластази 0,26 мккат/л Активність лізоциму 0,132 од/мл Активність уреазы 0,056 мккат/л МДА 0,118 ммоль/л АПІ 1,39, Глікопротеїни 2,019 г/л Сіалові кислоти 0,134 ммоль/л ІЛ -1116,69 пг/мл ІЛ -6 215,98 пг/мл ІЛ -4 10,95 пг/мл.

Група №1 - Хвора Б., 1995, ІХ № 1683, Дз.: Часткова вторинна адентія 14 зуба, ХГІ в стадії ремісії. Активність каталази 0,137 мккат/л, Активність еластази 2,46 мккат/л, Активність лізоциму 0,062 од/мл, Активність уреазы 0,279 мккат/л, МДА 0,304 ммоль/л, АПІ 0,45, Глікопротеїни 2,95 г/л, Сіалові кислоти 0,202 ммоль/л ІЛ -324,5 пг/мл, ІЛ -6 305,9 пг/мл, ІЛ -4 10, 5 пг/мл.

Група №2 - хвора Т., 1975, ІХ № 3444, Дз.: Вторинна адентія 12 зуба, ХГІ в стадії ремісії. Активність каталази 0,133 мккат/л, Активність еластази 2,66 мккат/л, Активність лізоциму 0,068 од/мл, Активність уреазы 0,285 мккат/л, МДА 0,311 ммоль/л, АПІ 0,47, Глікопротеїни 2,98 г/л Сіалові кислоти 0,200 ммоль/л, ІЛ -325,7 пг/мл, ІЛ-6 306,5 пг/мл, ІЛ-4 11,0 пг/мл.

Отже, наведені клінічні приклади свідчать про відсутність суттєвої різниці у показниках біохімічних та імунологічних маркерів РР пацієнтів із ХГІ в стадії ремісії першої та другої груп. Натомість при порівнянні цих показників РР із такими у КГ відмічається наочна відмінність, яка свідчить про наявність хронічного перебігу ГІ у першій та другій групах.

Таким чином, зміни імунологічних та біохімічних маркерів РР у хворих із ХГІ, які потребували ВКДІ, свідчать про наявність хронічного запального процесу, дестабілізацію системи ПОЛ та про порушення місцевої імунної відповіді, що потребує відповідної медикаментозної корекції [6, 18, 20].

У зв'язку із тим, що показники інших систем імунного стану також мають значення в його оцінці, тому нами вився стан системи інтерферону.

4.4 Показники стану системи інтерферону у сироватці крові у пацієнтів із ХГІ перед виконанням ВКДІ

За сучасними уявленнями IFN належать до системи цитокінів і володіють противірусною, імуномодуючою та протипухлинною активністю, що дозволяє віднести їх до поліфункціональних біорегуляторів широкого спектру дії та гомеостатичних агентів.

Універсальність IFN робить його важливішим фактором неспецифічної резистентності організму людини. За допомогою IFN пригнічуються практично всі стадії реплікації вірусів, включаючи проникнення, транскрипцію, трансляцію, а також вихід вірусів з інфікованих клітин.

Дослідження інтерферонового статусу є необхідною умовою сучасної діагностики інфекційних захворювань, відображає характер перебігу захворювання, дозволяє прогнозувати наслідки хвороби, оцінити ефективність терапії та розробити нові підходи до удосконалення противірусної терапії.

У сироватці крові пацієнтів із ХГІ та контрольній групі вивчали рівень сироваткового IFN, IFN- α та IFN- γ . Також встановлено зниження рівня IFN- α та IFN- γ у пацієнтів з ХГІ порівняно із здоровими обстеженими.

Тож, до початку лікування показник IFN- α був у 1,5 рази, а IFN- γ - в 1,8 разу нижче, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$) (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

**Вміст сироваткового IFN, IFN- α у пацієнтів із ХГІ
перед проведенням ВКДІ (M $\pm$ m)**

Групи спостереження	Сироватковий IFN, од/мл	IFN- α , пг/мл	IFN- γ , пг/мл
КГ (n= 35)	2,03 $\pm$ 0,08	20,27 $\pm$ 2,16	17,45 $\pm$ 2,09
Група № 1 (n = 35)	2,01 $\pm$ 0,07	13,29 $\pm$ 1,73*	9,52 $\pm$ 1,61*
Група № 2 (n = 35)	2,02 $\pm$ 0,05	12,28 $\pm$ 1,76*	8,62 $\pm$ 1,64*

П р и м і т к а. * – вірогідна різниця порівняно з показниками КГ, $p < 0,05$.

Як видно з представлених даних, вміст сироваткового IFN у пацієнтів із ХГІ відповідав фізіологічним показникам протягом всього періоду спостереження. Однак, у 2 пацієнтів із ХГІ відзначали підвищення рівня сироваткового IFN (вище 4 од/мл). Слід зазначити, що такі пацієнти не мали скарг, не вказували на фізичне перевантаження або емоційний стрес.

Наводимо клінічні приклади.

КГ - Хвора В., 1988, IX № 2452, Дз.: Вторинна адентія 36, 46 зубів.
Сироватковий IFN 2,23 од/мл, IFN- α 20,10 пг/мл IFN- γ 18,80 пг/мл

Група №1 - Хвора Б., 1995, IX № 1683, Дз.: часткова вторинна адентія 14 зуба, ХГІ в стадії ремісії. Сироватковий IFN 1,98 од/мл, IFN- α 12,30 пг/мл IFN- γ 8,97 пг/мл

Група №2 - Хвора Т., 1975, IX № 3444, Дз.: Вторинна адентія 12 зуба, ХГІ в стадії ремісії. Сироватковий IFN 2,00 од/мл, IFN- α 12,90 пг/мл IFN- γ 9,17 пг/мл

Як видно з представлених клінічних прикладів різниці між показниками Сироваткового IFN пацієнтів КГ та хворих із ХГІ першої та другої груп перед виконанням ВКДІ не спостерігалось. Проте виявляються зниження показників IFN- α та IFN- γ першої та другої груп у порівняння із

такими у КГ, що також підтверджує наявність хронічного перебігу процесу вірусного генезу.

Отже, отримані результати свідчать, що в групах дослідження у пацієнтів із ХГІ мають місце суттєві порушення в системі інтерферону. При чому, вміст сироваткового IFN у переважної більшості обстежених коливався в межах фізіологічних величин. Встановлене значне зниження рівня IFN- α та IFN- γ вказує на зменшення спроможності клітин продукувати інтерферон у цих пацієнтів, що в умовах проведення операції внутрішньокісткової імплантації може сприяти розвитку загострення ХГІ у вигляді герпетичного стоматиту і значно ускладнити післяопераційний період.

4.5 Показники стану клітинного імунітету у сироватці крові у пацієнтів із ХГІ перед виконанням ВКДІ

Відомо, що імунокомпетентні клітини реагують на перебіг в організмі патологічних процесів (запалення, коливання гормонального фону, стрес та ін.) шляхом зміни ступеня експресії, появи або зникнення поверхневих або внутрішньоклітинних функціональних молекул. Таким чином, клітина пристосовується до умов, що склалися в організмі, прагнучи найбільш ефективно виконувати властиві їй регуляторні або ефекторні функції [96].

Кількісна оцінка Т-клітин характеризувала виражені хронічні патологічні зміни, які полягали у зниженні кількості CD3⁺ клітин – $(55,38 \pm 1,07) \cdot 10^9/\text{л}$, CD4⁺ – $(37,81 \pm 1,46) \cdot 10^9/\text{л}$, CD16⁺ – $(19,63 \pm 0,88) \cdot 10^9/\text{л}$, CD56⁺ – $(9,59 \pm 0,73) \cdot 10^9/\text{л}$, CD4 / CD8 – $1,27 \pm 0,01$ [5] (табл. 3.5).

Таблиця 4.5

**Показники стану клітинного імунітету у пацієнтів із ХГІ
перед проведенням ВКДІ (М±m)**

Лабораторні маркери	КГ (n= 35)	Група № 1, n=35	Група № 2 n=35
Лейкоцити, $10^9/\text{л}$	$5,78 \pm 0,21$	$4,92 \pm 0,16^*$	$4,52 \pm 0,12^*$
Лімфоцити, % $10^9/\text{л}$	$23,65 \pm 0,37$	$29,35 \pm 1,43^*$	$28,34 \pm 1,42^*$
	$1,37 \pm 0,01$	$1,44 \pm 0,02^*$	$1,53 \pm 0,03^*$
CD3+, % $10^9/\text{л}$	$74,23 \pm 1,18$	$55,38 \pm 1,07^*$	$52,36 \pm 1,06^*$
	$1,01 \pm 0,02$	$0,80 \pm 0,01^*$	$0,78 \pm 0,01^*$
CD4+, % $10^9/\text{л}$	$45,68 \pm 2,41$	$37,81 \pm 1,46^*$	$35,78 \pm 1,45^*$
	$0,62 \pm 0,02$	$0,54 \pm 0,04^*$	$0,49 \pm 0,03^*$
CD8+, % $10^9/\text{л}$	$22,97 \pm 1,09$	$29,81 \pm 2,36^*$	$28,79 \pm 2,35^*$
	$0,31 \pm 0,03$	$0,43 \pm 0,02^*$	$0,45 \pm 0,02^*$
CD4 / CD8	$1,98 \pm 0,02$	$1,27 \pm 0,01^*$	$1,25 \pm 0,01^*$
CD16+, % $10^9/\text{л}$	$23,11 \pm 1,06$	$19,63 \pm 0,88^*$	$18,66 \pm 0,87^*$
	$0,32 \pm 0,01$	$0,28 \pm 0,01^*$	$0,24 \pm 0,01^*$
CD56+, % $10^9/\text{л}$	$11,72 \pm 1,26$	$9,59 \pm 0,73^*$	$8,89 \pm 0,72^*$
	$0,16 \pm 0,01$	$0,14 \pm 0,01$	$0,12 \pm 0,01$

Примітка. * – вірогідна різниця порівняно з показниками КГ, $p < 0,05$.

Наводимо клінічні приклади.

КГ - Хвора В., 1988, ІХ № 2452, Дз.: Вторинна адентія 36, 46 зубів. Лейкоцити 4,95Г/л Лімфоцити 1,45 Г/л CD3+ 57,05 % CD4+38,95% CD8+ 30,71% , CD4/CD8 1,23, CD16+ 19,00 %, CD56+ 9,30 %

Група №1 - Хвора Б., 1995, ІХ № 1683, Дз.: часткова вторинна адентія 14 зуба, ХГІ в стадії ремісії. Лейкоцити 4,9 г/л, Лімфоцити 1,42 г/л, CD3+ 57,35 %, CD4+39,15 %, CD8+ 30,87 %, CD4/CD8 1,28, CD16+ 19,78 %, CD56+ 9,67 %

Група №2 - Хвора Т., 1975, ІХ № 3444, Дз.: Вторинна адентія 12 зуба, ХГІ в стадії ремісії. Лейкоцити 4,34 Г/л Лімфоцити 1,36 Г/л CD3+ 46,47 % CD4+ 31,76 % CD8+ 25,23 % CD4/CD8 1,05 CD16+ 15,72 % CD56+ 7,49 %

Аналіз результатів показників стану клітинного імунітету хворих у представлених клінічних прикладах свідчить про наявність порушення такого в першій та другій групах в порівнянні із показниками КГ. Проте, слід відзначити, що показники клітинного імунітету у групі №1 та групі №2 не мають достовірних відмінностей.

4.6 Результати кореляційного аналізу даних біохімічного, імунологічного дослідження у пацієнтів перед проведенням ВКДІ

Для узагальнення отриманих результатів лабораторних досліджень в обох групах та встановлення зв'язків між основними складовими хронічного патологічного процесу у пацієнтів із ХГІ, на наш погляд, цікавим було дослідження кореляції поміж показниками РР та сироватки крові, які характеризують стан імунної системи.

Проведені обчислювання встановили зворотні кореляційні зв'язки між вмістом МДА і IFN- α ($r = -0,863$), МДА і IFN- γ ($r = -0,903$) (див. рис.4.4, 4.5).

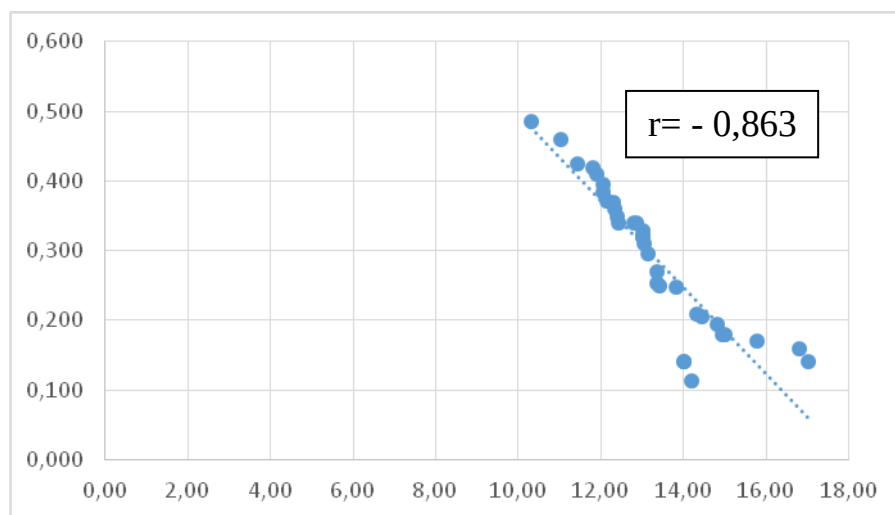


Рис. 4.4. Зворотній кореляційний зв'язок між МДА та IFN- α у пацієнтів із ХГІ перед проведенням ВКДІ.

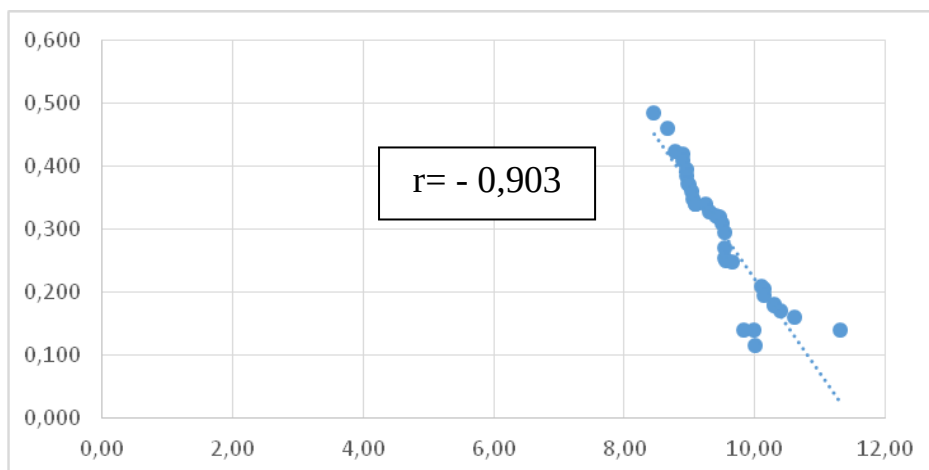


Рис. 4.5. Зворотній кореляційний зв'язок між МДА та IFN-γ у пацієнтів із ХГІ перед проведенням ВКДІ

Під час аналізу зв'язку між показниками каталази і IFN-α ($r=0,783$), каталази і IFN-γ ($r=0,963$) були отримані протилежні дані. Такий кореляційний зв'язок був розцінений як прямий виражений (рис. 3.6, 3.7).

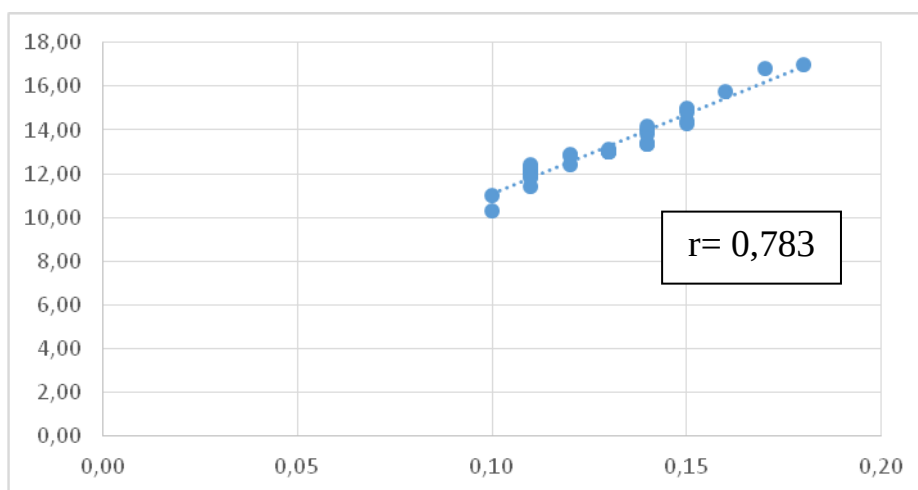


Рис. 4.6. Прямий кореляційний зв'язок між каталазою та IFN-α у пацієнтів із ХГІ перед проведенням ВКДІ

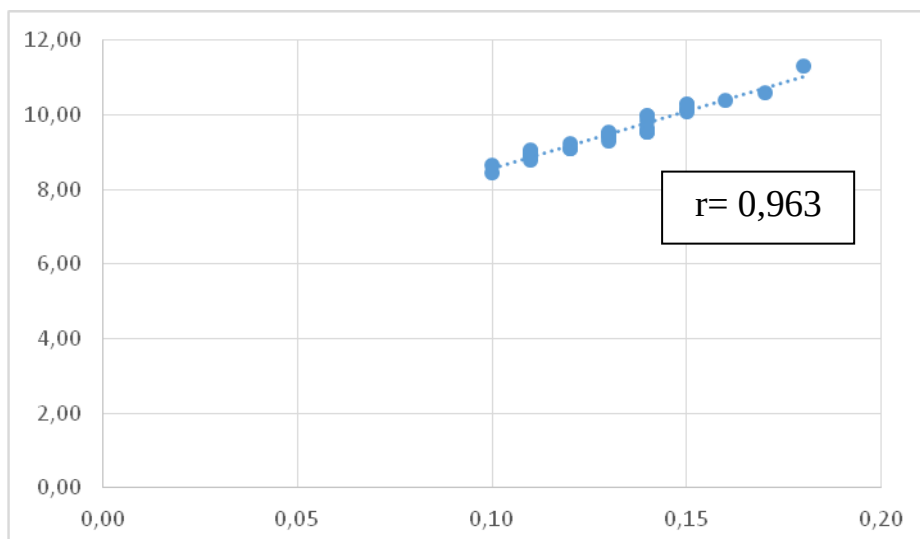


Рис. 4.7. Прямий кореляційний зв'язок між каталазою та IFN- γ у пацієнтів із ХГІ перед проведенням ВКДІ

Отже, отримані результати дозволяють зробити висновок, що недостатність в системі інтерферону у пацієнтів із ХГІ перебігала на фоні дисбалансу в системі ПОЛ/АОС, що виражалось у зростанні вмісту одного з основних продуктів реакцій пероксидації – МДА і прогресуючою недостатністю антиоксидантного захисту.

Ми вважаємо, що встановлений зв'язок поміж основними складовими патологічного процесу у пацієнтів із ХГІ можна охарактеризувати наступним чином: значні зміни з боку імунної системи відбуваються на тлі прогресуючої метаболічної інтоксикації.

Важливу роль у перебігу основних ланок патологічного процесу (метаболічних, запальних, імунних змін) при ХГІ, відіграє IL-6. Тому, на наш погляд, було доцільним визначення наявності кореляційних зв'язків між вмістом IL-6 та показниками МДА і каталази.

В результаті встановлені прямий виражений кореляційний зв'язок між рівнем IL-6 і МДА ($r=0,973$) та зворотний - між IL-6 і каталазою ($r=-0,933$) (рис. 4.8, 4.9).

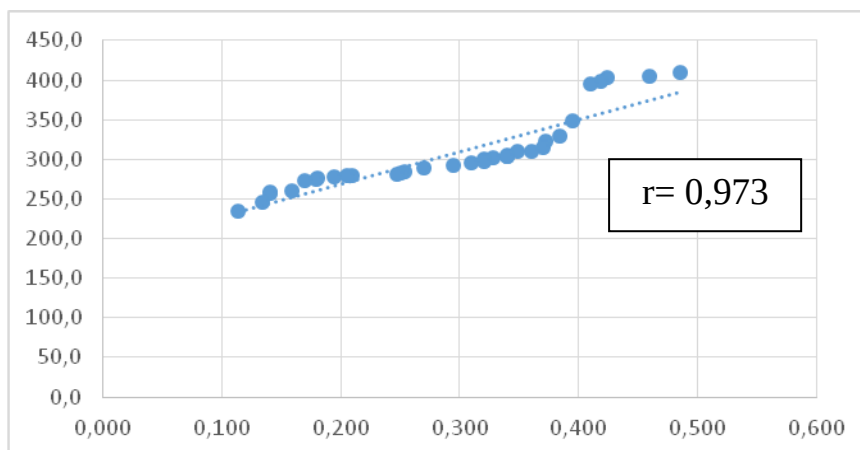


Рис. 4.8. Прямий кореляційний зв'язок між МДА та ІЛ-6 у пацієнтів із ХГІ перед проведенням ВКДІ

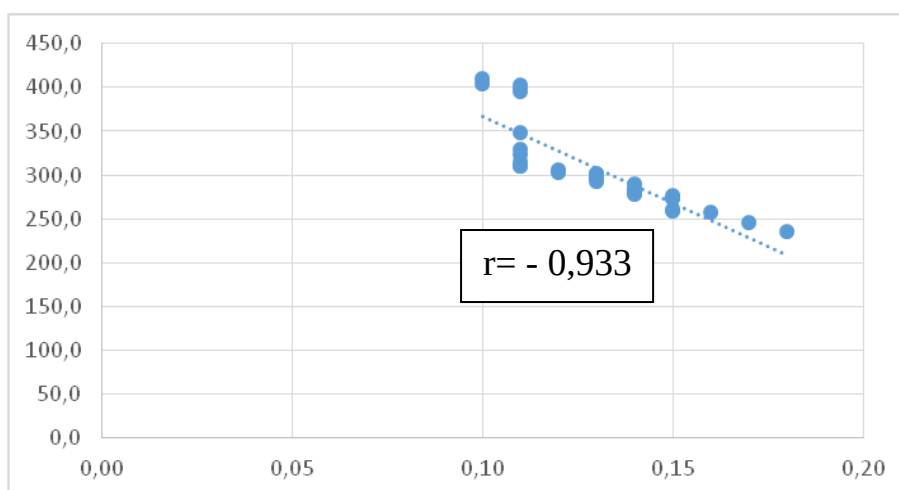


Рис. 4.9. Зворотній кореляційний зв'язок між каталазою та ІЛ-6 у пацієнтів із ХГІ перед проведенням ВКДІ

Наведені графіки відображають процес збільшення вмісту ІЛ-6 разом із активацією процесів ПОЛ і зниженням активності АОС.

На користь недостатньої імунної реакції організму хворих із ХГІ на втручання чужорідного агента (HSV 1/2 типу), а також на в'ялий перебіг запалення з тенденцією до хронізації свідчить виявлений прямий виражений кореляційний зв'язок між вмістом CD3⁺-лімфоцитів і IFN- α ($r=0,733$), CD3⁺-лімфоцитів і IFN- γ ($r=0,813$) (рис. 4.10, 4.11).

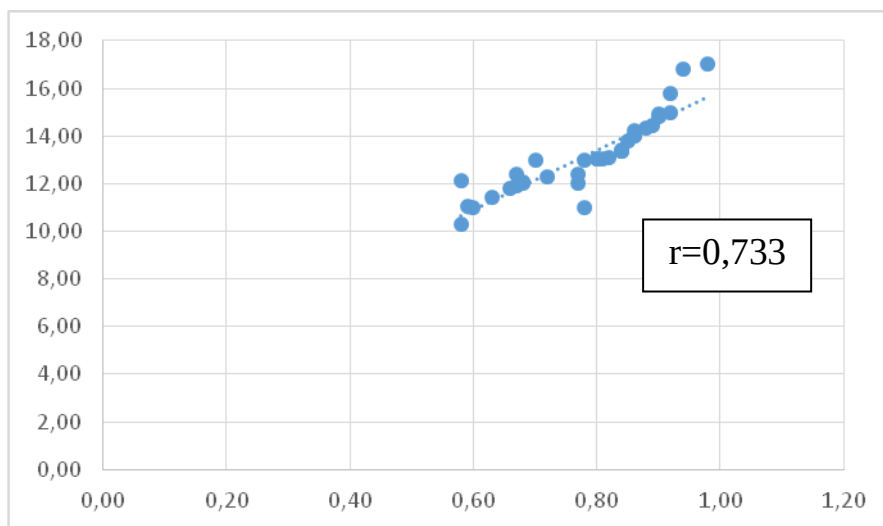


Рис. 4.10. Прямий кореляційний зв'язок між CD3+ та IFN-α у пацієнтів із ХГІ перед проведенням ВКДІ

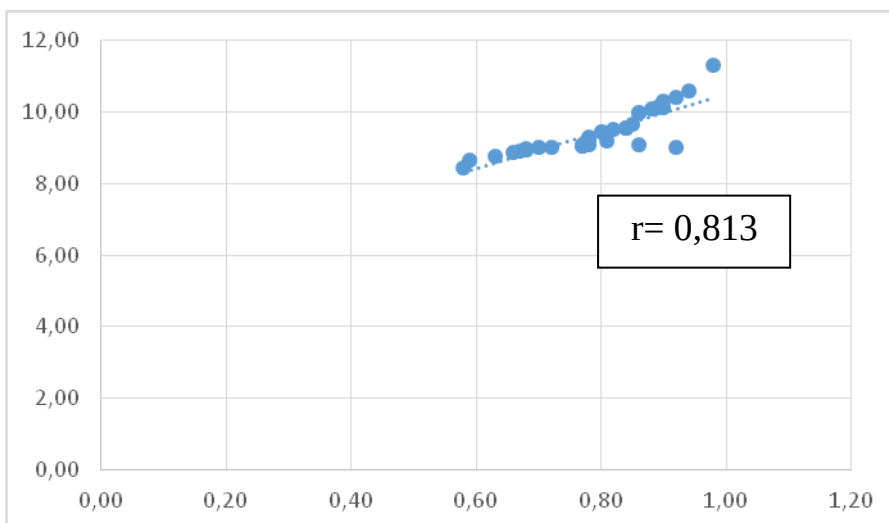


Рис. 4.11. Прямий кореляційний зв'язок між CD3+ та IFN-γ у пацієнтів із ХГІ перед проведенням ВКДІ

Відомо, що CD4+-лімфоцити – є клітинами, які регулюють силу імунної відповіді організму на чужорідний антиген, а також беруть участь у формуванні антигенспецифічної клітинної (Th1) та гуморальної (Th2) імунної відповіді.

Виражену недостатність з боку імунної системи пацієнтів із ХГІ, на наш погляд, віддзеркалюють прямі кореляційні зв'язки між рівнем CD4+-лімфоцитів і IFN-α ($r=0,483$) та між кількістю CD4+-лімфоцитів і IFN-γ ($r=0,763$) (рис. 4.12, 4.13).

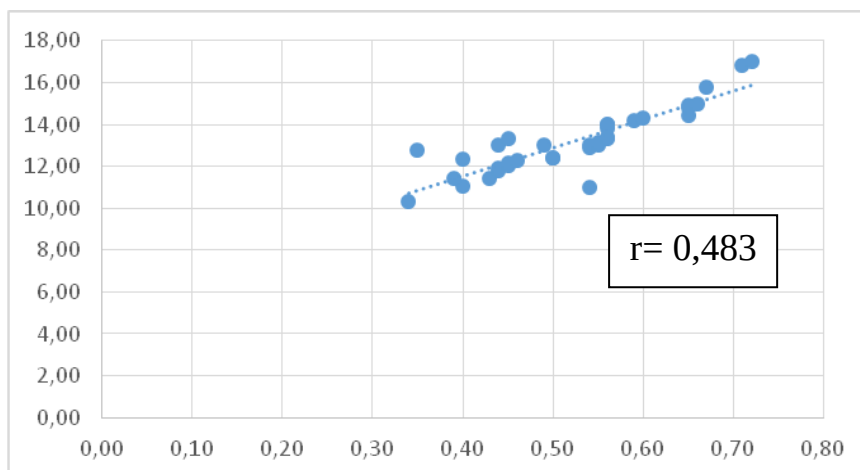


Рис. 4.12. Прямий кореляційний зв'язок між CD4+ та IFN-α у пацієнтів із ХГІ перед проведенням ВКДІ

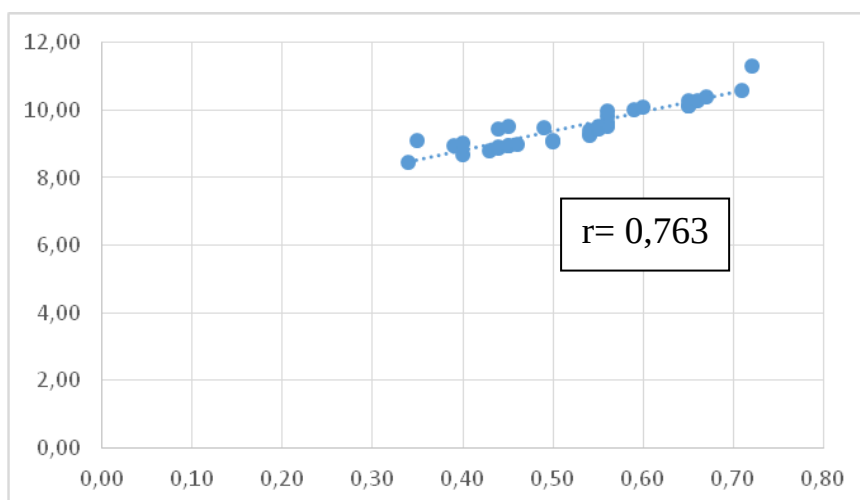


Рис. 4.13. Прямий кореляційний зв'язок між CD4+ та IFN-γ у пацієнтів із ХГІ перед проведенням ВКДІ

Слід зазначити, що зміни, які відбувались у пацієнтів із ХГІ, торкалися як клітинної, так і гуморальної ланки.

З огляду на все вище сказане, перед нами постало завдання у розробці ЛПК щодо корекції порушень у системі гомеостазу та задля профілактики і лікування можливих рецидивів ХГІ у цієї категорії пацієнтів при виконанні ВКДІ.

За темою розділу опубліковано наступні роботи:

1. Романова Ю. Г. Оцінка динаміки біохімічних та імунологічних маркерів ротової рідини у пацієнтів з хронічним герпетичним стоматитом, які потребують дентальної імплантації / Ю.Г. Романова, А.В.Біда // Одеський медичний журнал. – 2017. – № 1 (159). – С. 35-38.

2. Романова Ю. Г. Оценка состояния местного иммунитета у пациентов с хронической герпетической инфекцией при планировании дентальной имплантации / Ю. Г. Романова, Т. В. Чабан, А. В. Беда // Обеспечение демографической безопасности при решении актуальных вопросов хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии : Нац. конгресс с международ. участием «Паринские чтения 2016», г. Минск, 5-6 мая 2016 г.: тезисы докл. – Минск : БГУ, 2016 . – С. 39-42.

3. Біда А. В. Особливості імунологічного статусу носіїв герпесвірусної інфекції / А. В. Біда // Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених) : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Одеса, 27-28 квітня 2017 р.: тези допов. – Одеса : ОНМедУ, 2017. – С. 168-169.

4. Романова Ю. Г. Биохимические и иммунологические показатели ротовой жидкости у пациентов с хроническим герпетическим стоматитом, нуждающихся в дентальной имплантации / Ю. Г. Романова, А. В. Беда // Новые технологии в стоматологии : XXII Международ. конф. челюстно-лицевых хирургов и стоматологов, г. Санкт-Петербург, 16-18 мая 2017 г.: тезисы докл. – СПб., 2017. – С. 102-103.

РОЗДІЛ 5

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ КОМПЛЕКСУ ЗАСОБІВ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ЗАГОСТРЕННЯ ХРОНІЧНОЇ ГЕРПЕТИЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ ПРИ ПРОВЕДЕННЯ ДЕНТАЛЬНОЇ ІМПЛАНТАЦІЇ

Дотримуючись принципів превентивності та комплексної терапії ХГІ нами розроблено ЛПК для пацієнтів із ХГІ при плануванні ВКДІ [15, 22, 23].

Для оцінки ефективності запропонованого ЛПК у післяопераційному періоді після виконання ВКДІ у групах дослідження нами проведений порівняльний аналіз вмісту ротової рідини щодо змін біохімічних, імунологічних маркерів, змін показників ремоделювання та контролю остеointegraції, простежені зміни у сироватці крові щодо кількості цитокінів (IFN) та стану клітинного імунітету, а також клінічна оцінка стану СОПР та встановлених імплантатів.

5.1 Клініко-лабораторна оцінка результатів лікування у пацієнтів із ХГІ при застосуванні лікувально-профілактичного комплексу

5.1.1. Клінічна оцінка ефективності використання ЛПК у пацієнтів із ХГІ після виконання ВКДІ. Проведення у пацієнтів групи № 1 (n=35) профілактичних заходів напередодні оперативного втручання шляхом призначення препарату «Аміксін® ІС» за схемою профілактики - по 0,125 г 1 раз в тиждень, 4 тижні та призначення в післяопераційному періоді антидисбіотичного препарату «Квертулін» за схемою лікування (2 таблетки 3 рази на день після їжі 4 тижні), дозволило отримати досить позитивну клінічну динаміку.

У більшості пацієнтів (29 осіб) не було проявів герпетичної інфекції порожнини рота у післяопераційному періоді (рис. 5.1).

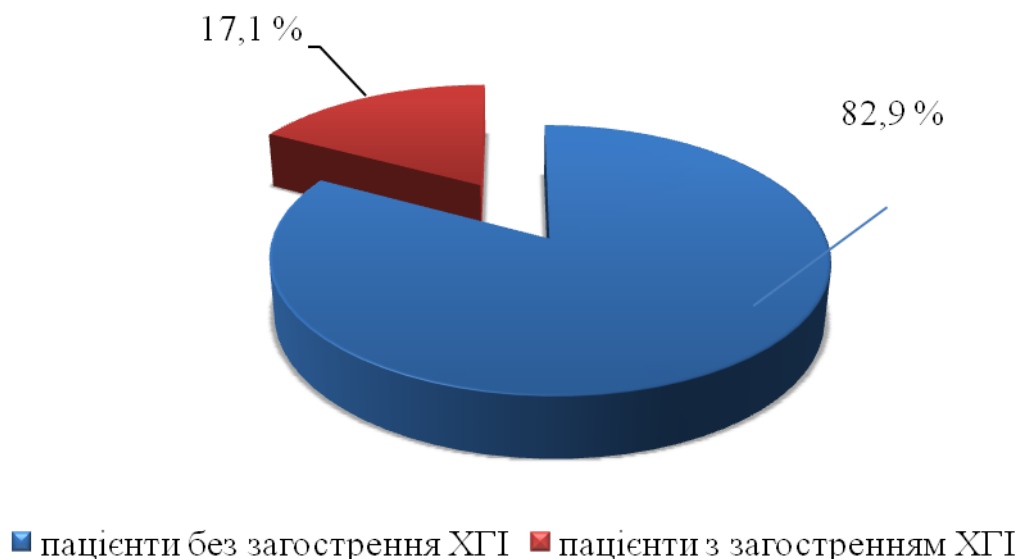


Рис. 5.1. Розподіл пацієнтів в групі № 1 (основна) в залежності від наявності загострення ХГІ після проведення ВКДІ, %.

6 пацієнтів мали ознаки легкої форми герпетичного стоматиту після оперативного втручання на 3-4 добу у вигляді появи 2-4 пухирців на слизовій оболонці нижньої та верхньої губ, що з'явилися однократно. Температура тіла у 4-х пацієнтів була в межах норми, у 2-х осіб мала субфебрильний характер, а запальні явища спостерігались до 3-5 діб.

Для ілюстрації наводимо наступний клінічний приклад.

Клінічний приклад. Пацієнтка К., 26 років (історія хвороби (ІХ) № 4647), 09.02.2016 р. звернулась для встановлення імплантатів в ділянці відсутніх 16, 15, 24, 26 зубів. За даними анамнезу є носієм хронічної герпетичної інфекції, відмічені рецидиви такої більше 7 років. Хворій проведено повне клінічне обстеження: об'єктивне (визначено стоматологічний статус, виконано ортопантограму та 3D рентгенологічне дослідження нижньої щелепи) (рис. 5.2).



Рис. 5.2. Ортопантомограма пацієнтки К., 26 років, ІХ № 4647
відсутніх 16, 15, 24, 26 зубів.

Об'єктивне обстеження: ясна нижньої щелепи та у ділянках 11, 12, 13, 14, 17, 18, 21, 22, 23, 25, 27, 28 блідо-рожевого кольору, щільно прилягають до зубів та заповнюють міжзубні проміжки, не кровоточать при зондуванні, глибина кишень - 1-2мм. В 14, 23, 25, 36, 46 – пломби. Індекс Гріна-Вермільйона - 0,5 балів, Індекс Muhlemann-Cowell – 0 балів, індекс РМА – 5,95 %.

РР: імунобіохімічний стан порожнини рота: активність каталази 0,134 мккат/л, активність еластази 2,59 мккат/л, активність лізоциму 0,068 од/мл, активність уреазы 0,284 мккат/л, МДА – 0,313 мкмоль/л, АП – індекс – 0,45, глікопротеїни – 2,95 г/л, сіалові кислоти – 0,202 ммоль/л, ІЛ-1 – 322,3 пг/мл, ІЛ-6 – 308,5 пг/мл, ІЛ-4 – 11,01 пг/мл; рівень активності КФ – 7,45 од/л, вміст загального Са – 1,28 ммоль/л, вміст Р – 3,51 ммоль/л у ротовій рідині.

Сироватка крові: сироватковий ІFN – 2,05 од/мл, ІFN- α – 13,34 пг/мл, ІFN- γ – 9,75 пг/мл; лейкоцити – $4,92 \cdot 10^9$ /л, лімфоцити – $1,45 \cdot 10^9$ /л, CD3+ – $0,80 \cdot 10^9$ /л, CD4+ – $0,56 \cdot 10^9$ /л, CD8+ – $0,44 \cdot 10^9$ /л, CD4 / CD8 – 1,28, CD16+ – $0,28 \cdot 10^9$ /л, CD56+ – $0,14 \cdot 10^9$ /л.

Пацієнтці призначено прийом «Аміксін® ІС» (тилорон) перорально за схемою профілактики - по 0,125г 1 раз на тиждень, 4 тижні.

03.03.2016. Проведено оперативне втручання по встановленню 4 одиниць імплантів у ділянках відсутніх 15, 16, 24, 26 зубів. У післяопераційному періоді призначено перорально: антибактеріальний препарат далацин Ц 300 мг по 1 таблетці 2 рази на добу 5 днів, антигістамінний препарат лоратадин по 1 таблетці на добу 5 днів, знеболюючий препарат брустан по 1 таблетці за потреби перші 3 доби, в якості пробіотика препарат квертулін за схемою лікування по 2 таблетці 3 рази на добу 4 тижні. Рекомендовано використання зубної пасти «Elgydium» Anti-plaque тричі на добу без зубної щітки для підтримки належної гігієни порожнини рота. Результати обстеження на 7 та 21 добу свідчать про досить інтенсивну нормалізацію біохімічних та імунологічних показників ротової рідини: активність каталази, еластази, лізоциму, уреаз, концентрацію малонового діальдегіду, глікопротеїни та концентрацію ІЛ -1, ІЛ -4, ІЛ -6. За результатами обстеження біохімічні показники суттєво не відрізнялись; активність каталази, 0,166 мккат/л, еластази, 0,29 мккат/л, лізоциму, 0,145 од/мл, уреаз, 0,066 мккат/л, МДА 0,132 мкмоль/л, АП-індекс 1,73, глікопротеїни, 2,00 г/л, сіалові кислоти 1,140 ммоль/л, ІЛ-1 133,4 пг/мл, ІЛ-6 199,6 пг/мл, ІЛ-4 18,7 пг/мл.

Рівень активності КФ – 7 доба - 27,32 од/л, 21 доба - 21,90 од/л, вміст Р – 7 доба - 6,66 ммоль/л, 21 доба - 5,66 ммоль/л, вміст загального Са – 7 доба - 2,53 ммоль/л, 21 доба - 2,30 ммоль/л у ротовій рідині.

Сироватка крові: показники сироваткового ІFN на 7 і 21 добу не відрізнялись – 2,01 од/мл, ІFN-α – 7 доба - 15,30 пг/мл, 21 доба - 17,85 пг/мл, ІFN-γ – 7 доба - 12,84 пг/мл, 21 доба - 14,37 пг/мл; лейкоцити – 7 доба - 5,09 *10⁹/л, 21 доба - 5,48 *10⁹/л, лімфоцити – 7 - 1,44 *10⁹/л, 21 доба - 1,42 *10⁹/л, CD3+ – 7 - 0,91 *10⁹/л, 21 доба - 0,99 *10⁹/л, CD4+ – 7 доба - 0,56 *10⁹/л, 21 доба - 0,62 *10⁹/л, CD8+ – 7 доба - 0,36 *10⁹/л, 21 доба - 0,34 *10⁹/л, CD4 / CD8 – 7 доба - 1,56, 21 доба - 1,82, CD16+ – 7 доба - 0,29 *10⁹/л, 21 доба - 0,31 *10⁹/л, CD56+ – 7 доба - 0,14 *10⁹/л, 21 доба - 0,16 *10⁹/л

Відмічена позитивна динаміка у показниках. Післяопераційний період пройшов без ускладнень з боку проведеного оперативного втручання та проявів герпетичної інфекції в порожнині рота (рис. 5.3).



Рис. 5.3. Фото зубних рядів пацієнтки К., 26 років, ІХ № 4647
Встановлений ВКДІ у ділянці відсутнього 24 зуба, відсутність патологічних змін з боку СОПР на 21 добу.

Клінічний огляд на сьому, чотирнадцяту та 21 добу після виконання ВКДІ ознак запалення в ділянці встановлених імплантатів та порожнини рота не виявив.

У динаміці спостереження протягом шести місяців рецидивів ГІ не було, при рентгенологічному обстеженні зони встановлення ВКДІ спостерігався процес інтеграції конструкцій (рис. 5.3).



Рис. 5.4. Ортопантомограма пацієнтки К., 26 років, ІХ №№4647 Встановлені ВКДІ ділянці відсутніх 16, 15, 24, 26 зубів. Спостереження через 6 місяців: інтеграція встановлених конструкцій.

З огляду на те, що стан пародонту впливає на перебіг післяопераційного періоду та відіграє важливу роль у інтеграції конструкцій імплантатів, а найважливішою його характеристикою є специфічне поєднання між м'якими і твердими тканинами, перед проведенням оперативного втручання проводилась об'єктивна оцінка стану пародонту у ділянках із наявністю зубів. Так у всіх пацієнтів групи ясна були блідо-рожевого кольору, щільно прилягали до зубів та заповнювали міжзубні проміжки, не кровоточили при зондуванні, глибина кишень складала 1-2мм., рівень прикріплення ясен був збережений. У всіх пацієнтів групи у плановому порядку порожнина рота була санована терапевтом-стоматологом. В ділянках передбачуваного втручання слизова оболонка альвеолярних відростків була щільною та блідо-рожевого кольору.

Ступінь гігієнічного догляду за ПР оцінювали за значенням індексу Green Vermillion (ОHI-S), який на 7 добу після ВКДІ у першій групі в середньому склав $(0,37 \pm 0,02)$ балів., а на 21-шу – $(0,31 \pm 0,02)$ балів і практично не відрізнявся від показника до ВКДІ $(0,36 \pm 0,03)$ балів та свідчив про збереження доброго стану гігієни ПР, хоча і не досяг показників КГ $(0,18 \pm 0,01)$ балів.

Результати оцінки показників індексу кровоточивості Mühlemann-Cowell після встановлення ВКДІ в першій групі на 7-му мали тенденцію щодо підвищення значень до $(1,85 \pm 0,26)$ балів у порівнянні із такими до встановлення ВКДІ $(1,40 \pm 0,24)$ балів та 21-шу добу спостерігалось суттєве їх зниження до $(1,17 \pm 0,16)$ балів. Тож значення індексу SBI після проведення оперативного втручання характеризувало посилення кровоточивості ясен у обмеженої кількості пацієнтів – 6 осіб (17 %) (у 4-х пацієнтів кровоточивість виникала відразу, у 1 особи зі слів пацієнта чищення зубів супроводжувалось кровоточивістю, у 1 пацієнта - кровоточивість з'являлась через 30 секунд), що, на нашу думку, пояснюється відповіддю судин на стрес у вигляді хірургічних заходів. На 21 добу після ВКДІ у 4-х пацієнтів незначна кровоточивість виникала пізніше ніж 30 секунд, і лише у 1-го пацієнта –

через 26 секунд. Проте запроваджені профілактичні заходи мали свій позитивний вплив, який і виражався у поліпшенні стану пародонту.

Відома висока чутливість папілярно-маргінально-альвеолярного індексу, особливо щодо стресу. Тому хірургічне втручання, як один із стресових чинників, безпосередньо має вплив на зміни у показниках індексу РМА. Його визначення у першій групі після проведення хірургічного втручання по встановленню ВКДІ дозволило оцінити стан як такий що характеризує доволі низький ризик щодо можливого розвитку запалення ясен, що на нашу думку, було наслідком комплексної профілактики (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Показники індексу гігієни та пародонтальних індексів у пацієнтів із ХГІ після встановлення ВКДІ із застосуванням ЛПК в динаміці ($M \pm m$)

Індекси	КГ, n=35	Група № 1, n=35		
		До ВКДІ	7 доба після ВКДІ	21 доба після ВКДІ
ОНІ-S (бали)	0,18±0,01	0,36±0,03*	0,37±0,02*	0,31±0,02*
SBI (бали)	1,14±0,14	1,40±0,24	1,85±0,26	1,17±0,16
РМА (%)	7,46±0,80	7,04±0,60	9,50±0,63	8,16±0,60

Примітки: * – $p < 0,001$ порівняно з показником КГ

Навіть через 7 діб після встановлення ВКДІ значення індексу ($9,50 \pm 0,63$ %) не мали суттєву відмінність від такого до втручання - $7,04 \pm 0,60$ %, а на 21 добу після втручання показники практично утримувались в означеній межі ($8,16 \pm 0,60$ %). Тож, отримані результати індексу РМА характеризували відсутність можливого розвитку гінгівіту у першій групі із застосуванням ЛПК навіть після хірургічного втручання.

5.1.2. Біохімічні та імунологічні зміни ротової рідини у пацієнтів із ХГІ після виконання ВКДІ із застосуванням ЛПК. Результати біохімічних та імунологічних маркерів РР групи № 1 після проведення ВКДІ характеризували зниження

активності запального процесу та покращення місцевої імунної відповіді (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

**Динаміка лабораторних маркерів РР у пацієнтів із ХГІ після виконання
ВКДІ із застосуванням ЛПК (Ме, %25 – %75)**

Лабораторні маркери	КГ, n=35	Група № 1, n=35		
		До ВКДІ	7 доба після ВКДІ	21 доба після ВКДІ
Активність каталази, мккат/л	0,170 0,150 – 0,190	0,140 * 0,120 – 0,150	0,185 ◇ 0,158 – 0,198	0,168 ◇ 0,150 – 0,181
Активність еластази, мккат/л	0,31 0,18 – 0,35	2,30 * 2,10 – 2,98	0,94 * 0,86 – 1,22	0,32 ◇△ 0,28 – 0,43
Активність лізоциму, од/мл	0,136 0,128 – 0,143	0,068 * 0,052 – 0,080	0,109 ◇ 0,084 – 0,130	0,138 ◇△ 0,110 – 0,170
Активність уреаз, мккат/л	0,058 0,042 – 0,072	0,280 * 0,240 – 0,330	0,146 * ◇ 0,132 – 0,177	0,064 ◇△ 0,055 – 0,073
МДА, мкмоль/л	0,120 0,100 – 0,130	0,320 * 0,244 – 0,360	0,192 * ◇ 0,147 – 0,232	0,118 ◇△ 0,095 – 0,142
АПІ	1,50 1,32 – 1,59	0,42 * 0,36 – 0,58	0,92 * ◇ 0,72 – 1,21	1,42 ◇ 1,06 – 1,82
Глікопротеїни, г/л	2,20 2,10 – 2,35	3,10 * 2,70 – 3,20	2,42 * ◇ 2,15 – 2,62	2,25 ◇ 2,00 – 2,43
Сіалові кислоти, ммоль/л	0,134 0,105 – 0,165	0,200 * 0,185 – 0,213	0,158 ◇ 0,150 – 0,168	0,138 ◇△ 0,123 – 0,148
ІЛ-1, пг/мл	121,3 110,5 – 127,6	318,0 * 294,0 – 345,5	149,9 * ◇ 134,4 – 168,6	120,1 ◇△ 108,4 – 130,9
ІЛ-6, пг/мл	214,0 178,5 – 239,9	298,0 * 278,5 – 312,9	211,7 ◇ 202,8 – 229,7	203,2 ◇△ 194,2 – 219,0
ІЛ-4, пг/мл	11,40 8,83 – 13,60	11,20 10,3 – 11,9	13,8 ◇ 12,7 – 14,6	18,0 ◇△ 16,6 – 19,1

Примітки: * – вірогідно за Вілкоксоном порівняно з показниками КГ, $p < 0,05$ ◇ – вірогідно за Вілкоксоном порівняно з показниками до ВКДІ, $p < 0,05$ △ – вірогідно за Вілкоксоном порівняно з показниками на 7 добу після ВКДІ, $p < 0,05$

Вміст глікопротеїнів і сіалових кислот знизився порівняно з показником до імплантації вже на 7 добу на 21,9 % та 21,0 % відповідно, а на 21 добу показники повністю досягли рівня КГ.

Така сама динаміка спостерігалася й у запальних інтерлейкінів – IL-1 та IL-6. Вміст IL-1 та IL-6 вірогідно зменшився у ротовій рідині вже на 7 добу після ВКДІ на 52,9 % та 29,0 %, на 21 добу після ВКДІ – на 62,2 % та 31,8 % порівняно з показниками КГ. Вміст IL -4 змінився на 7 добу після ВКДІ – збільшився на 23,2 % на 7 добу після ВКДІ, на 60,7 % – на 21 добу після ВКДІ.

Активність каталази збільшилася на 7 добу лікування на 32,1 % порівняно із показником до імплантації і на 21 добу досягла рівня контрольної групи. Активність еластази знизилася на 7 добу в 2,4 рази та на 21 добу – у 7,1 рази порівняно з показником до імплантації. Активність лізоциму вже на 7 добу знизилася на 60,3 %, на 21 добу – у 2 рази після імплантації [16].

Оскільки імуносупресія на фоні хронічної герпетичної інфекції та бактеріальна колонізація несуть частину відповідальності за успіх оперативного втручання, то нами була оцінено мікробіоценоз порожнини рота пацієнтів за ступенем дисбіоза (СД) в динаміці лікування. Було показано, що СД в осіб з ХГІ перевищувала показники контрольної групи в 4,5 рази (рис. 5.5).

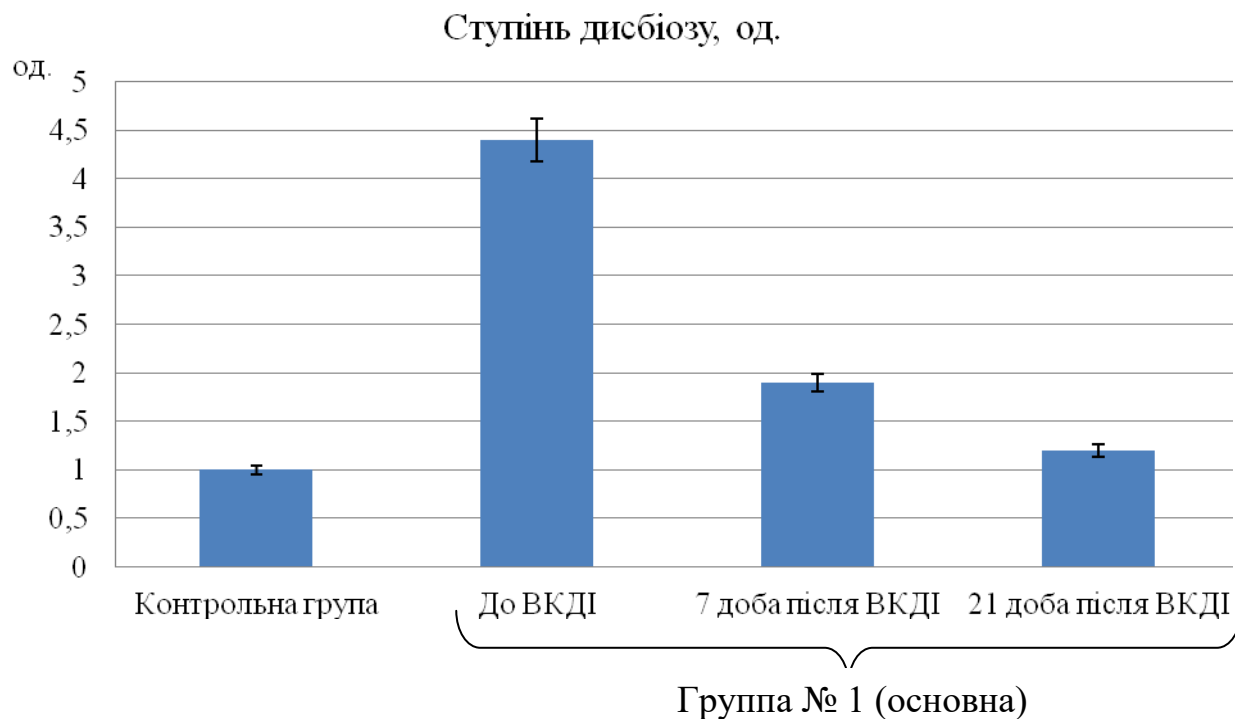


Рис. 5.5. Динаміка зміни ступеня дисбіозу порожнини рота пацієнтів під впливом ЛПК після проведення ВКДІ.

Призначення ЛПК, до складу якого входить антидисбіотичний засіб «Квертулін», призвело до зменшення СД в 2,3 рази вже на 7-му добу після оперативного втручання. На 21-шу добу показник СД майже дорівнював показнику контрольної групи, що свідчить про нормалізацію мікробіоценозу ротової порожнини, що, в свою чергу, покращує перебіг післяопераційного періоду.

Враховуючи той факт, що загострення хронічних процесів у ПР перешкоджають нормальному перебігу післяопераційного періоду при ВКДІ та є загрозою розвитку запального процесу або відторгненню імплантатів, для нас важливою була оцінка проведених профілактичних заходів саме згідно показників маркерів хронічного запалення - активністю ферменту еластази та ІЛ-1.

Тож, на 7 та 21 добу після проведення ВКДІ нами був встановлений кореляційний зв'язок між цими показниками: коефіцієнт кореляції за

Спірменом $r=0,432$ та $r=0,439$; вірогідно $p<0,05$ при значенні коефіцієнта $0,332$, який був розцінений як прямий виражений (рис. 5.6, 5.7).

Це характеризує загальну спрямованість позитивної динаміки у пацієнтів групи № 1 щодо зниження активності запально-деструктивних процесів в ротовій порожнині як результат використання розробленого ЛПК.

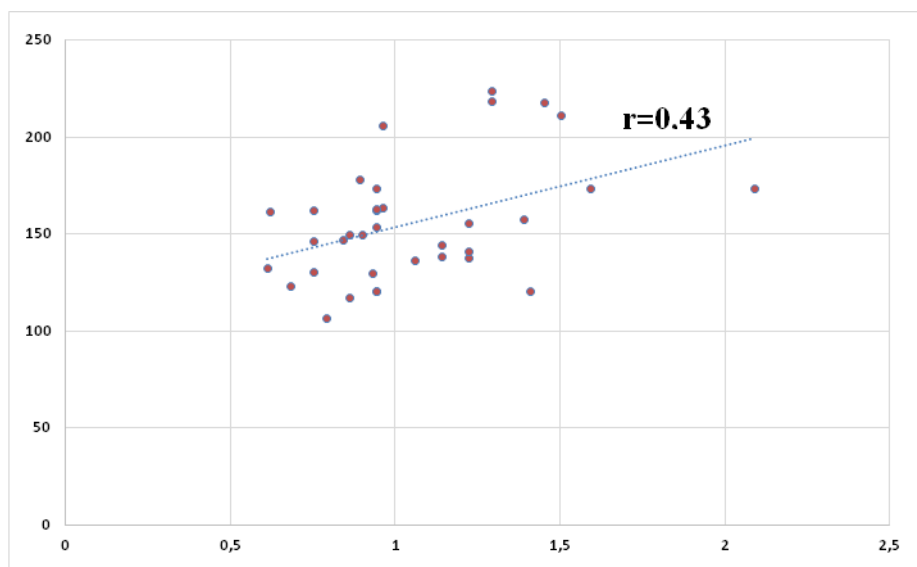


Рис. 5.6. Прямий кореляційний зв'язок активності між еластазою та ІЛ -1 на 7 добу у пацієнтів із ХГІ в динаміці застосування ЛПК

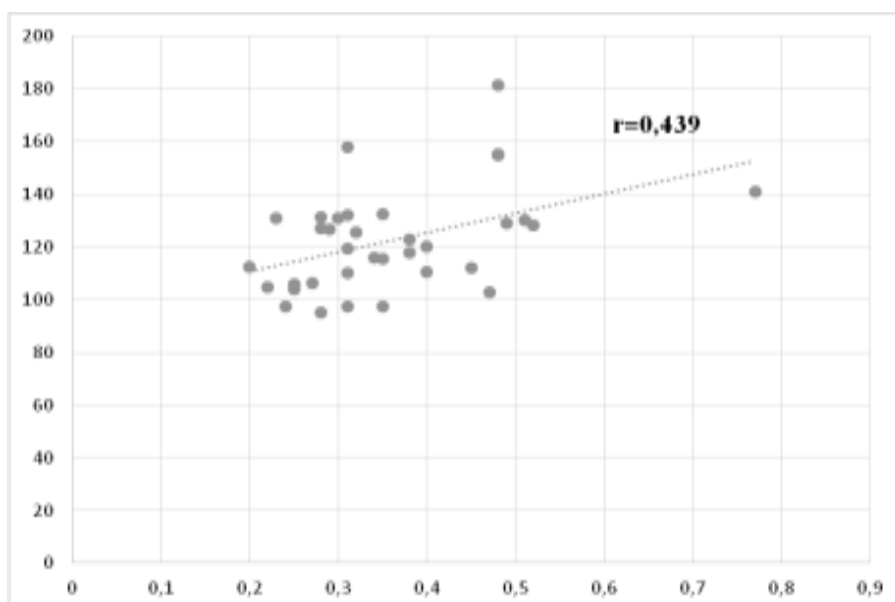


Рис. 5.7. Прямий кореляційний зв'язок між активністю еластази та ІЛ-1 на 21 добу у пацієнтів із ХГІ в динаміці застосування ЛПК

Тож, встановлення під час наших досліджень взаємозв'язку між активністю еластази та вмістом ІЛ-1 в ротовій рідині дозволило більш

об'єктивно оцінити позитивний лікувально-профілактичний ефект ЛПК та довести доцільність його застосування після ВКДІ у хворих із ХГІ.

Таким чином, у пацієнтів першої групи, які отримували ЛПК нормалізація біохімічних та імунологічних маркерів РР відбувалась достатньо інтенсивно та наближалась до таких у КГ.

5.1.3. Динаміка змін системи інтерферону сироватки крові у пацієнтів із ХГІ після виконання ВКДІ із застосуванням ЛПК. Проведене лікування справляло суттєвий вплив на показники інтерфероногенезу у пацієнтів першої групи: спостерігалась позитивна динаміка, яка полягала у достатньо виражених змінах вмісту сироваткового IFN, IFN- α та IFN- γ . Означені показники збільшувалися, відповідно, в 1,3 і 1,5 рази порівняно із первинними даними. Слід вказати, що всі показники наближались до відповідних значень, встановлених у контрольній групі ($p < 0,05$) [24] (табл. 5.5, рис. 5.11, 5.12).

Таблиця 5.5

Динаміка вмісту сироваткового IFN, IFN- α та IFN- γ у пацієнтів із ХГІ після виконання ВКДІ із застосуванням ЛПК ($M \pm m$)

Лабораторні маркери	КГ, n=35	Група № 1, n=35		
		До ВКДІ	7 доба після ВКДІ	21 доба після ВКДІ
Сироватковий IFN, од/мл	$2,03 \pm 0,08$	$2,01 \pm 0,07$	$2,01 \pm 0,06$	$2,01 \pm 0,08$
IFN- α , пг/мл	$20,27 \pm 2,16$	$13,29 \pm 1,73^*$	$15,30 \pm 1,36^*$	$17,85 \pm 2,32^*$
IFN- γ , пг/мл	$17,45 \pm 2,09$	$9,52 \pm 1,61^*$	$12,84 \pm 1,56^*$	$14,37 \pm 1,23^*$

П р и м і т к а. * – вірогідна різниця порівняно з показниками КГ, $p < 0,05$.

Таким чином, використання ЛПК у пацієнтів першої групи із ХГІ, сприяло усуненню недостатності в системі інтерферону, що в свою чергу призвело до розвитку відповідної імунної реакції на втручання HSV 1/2 типу.

5.1.4. Динаміка показників клітинного імунітету у пацієнтів із ХГІ після виконання ВКДІ із застосуванням ЛПК. Проведення профілактичних заходів за допомогою ЛПК у цій групі пацієнтів дозволило отримати доволі позитивну динаміку щодо стану клітинного імунітету (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Показники клітинного імунітету у пацієнтів із ХГІ після виконання ВКДІ при застосуванні ЛПК ($M \pm m$)

Лабораторні маркери	КГ, n=35	Група № 1, n=35		
		До ВКДІ	7 доба після ВКДІ	21 доба після ВКДІ
Лейкоцити, $10^9/\text{л}$	$5,78 \pm 0,21$	$4,92 \pm 0,16^*$	$5,09 \pm 0,11^*$	$5,48 \pm 0,24$
Лімфоцити, % $10^9/\text{л}$	$23,65 \pm 0,37$	$29,35 \pm 1,43^*$	$28,32 \pm 1,63^*$	$25,82 \pm 1,47$
	$1,37 \pm 0,01$	$1,44 \pm 0,02^*$	$1,44 \pm 0,03^*$	$1,42 \pm 0,01^*$
CD3+, % $10^9/\text{л}$	$74,23 \pm 1,18$	$55,38 \pm 1,07^*$	$63,21 \pm 3,22^*$	$69,47 \pm 2,54^*$
	$1,01 \pm 0,02$	$0,80 \pm 0,01^*$	$0,91 \pm 0,01^*$	$0,99 \pm 0,02$
CD4+, % $10^9/\text{л}$	$45,68 \pm 2,41$	$37,81 \pm 1,46^*$	$39,02 \pm 1,34^*$	$43,59 \pm 2,35$
	$0,62 \pm 0,02$	$0,54 \pm 0,04^*$	$0,56 \pm 0,01^*$	$0,62 \pm 0,01$
CD8+, % $10^9/\text{л}$	$22,97 \pm 1,09$	$29,81 \pm 2,36^*$	$25,01 \pm 1,12^*$	$23,95 \pm 1,54$
	$0,31 \pm 0,03$	$0,43 \pm 0,02^*$	$0,36 \pm 0,01^*$	$0,34 \pm 0,01$
CD4 / CD8	$1,98 \pm 0,02$	$1,27 \pm 0,01^*$	$1,56 \pm 0,02^*$	$1,82 \pm 0,01^*$
CD16+, % $10^9/\text{л}$	$23,11 \pm 1,06$	$19,63 \pm 0,88^*$	$20,38 \pm 1,74$	$21,73 \pm 1,37$
	$0,32 \pm 0,01$	$0,28 \pm 0,01^*$	$0,29 \pm 0,02$	$0,31 \pm 0,01$
CD56+, % $10^9/\text{л}$	$11,72 \pm 1,26$	$9,59 \pm 0,73^*$	$9,73 \pm 0,34^*$	$11,02 \pm 0,83$
	$0,16 \pm 0,01$	$0,14 \pm 0,01$	$0,14 \pm 0,01$	$0,16 \pm 0,01$

Примітка. * – вірогідна різниця порівняно з показниками КГ, $p < 0,05$.

Кількісна оцінка Т-клітин характеризувала покращення стану клітинного імунітету, яка полягала у зростанні кількості CD3+ клітин – $(63,21 \pm 3,22)$ % на 7 добу та $(69,47 \pm 2,54)$ % на 21 добу, CD4+ – $(39,02 \pm 1,34)$ % на 7 добу та $(43,59 \pm 2,35)$ % на 21 добу, CD16+ – $(20,38 \pm 1,74)$ % на 7 добу та $(21,73 \pm 1,37)$ % на 21 добу, CD56+ – $9,73 \pm 0,34$ % на 7 добу та $11,02 \pm 0,83$ % на 21 добу, CD4 / CD8 – $1,56 \pm 0,02$ % на 7 добу та $1,82 \pm 0,01$ % на 21 добу (рис. 5.8-5.10).

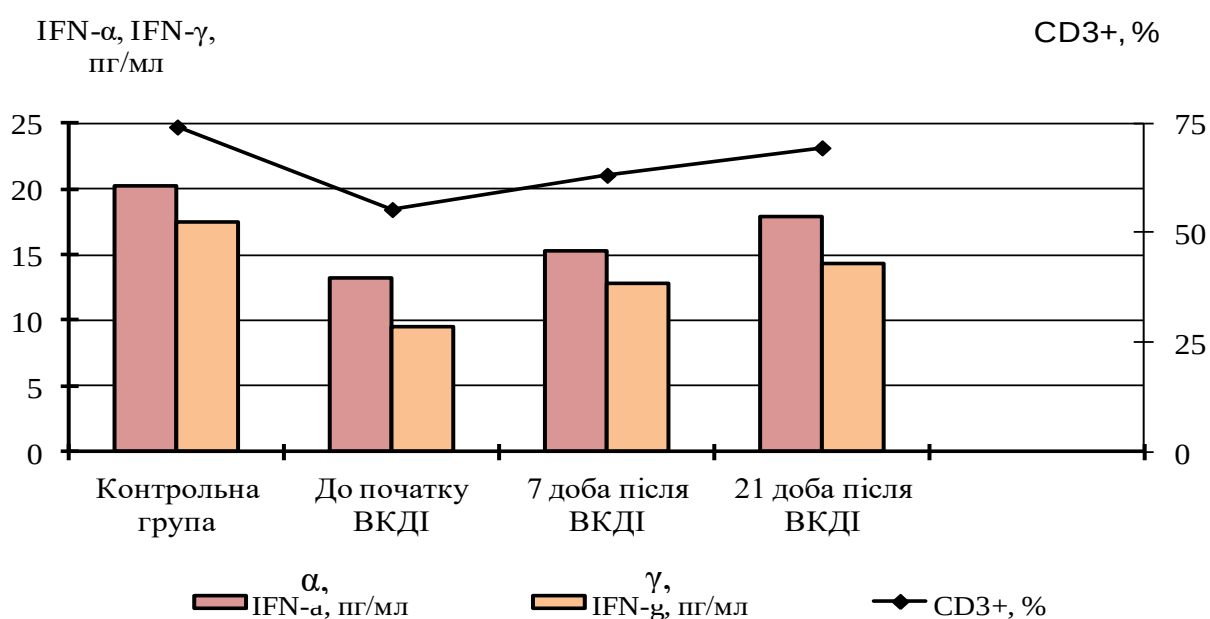


Рис. 5.8 Рівень IFN-α і IFN-γ і кількість CD3+-лімфоцитів у пацієнтів з ХГІ в динаміці застосування ЛПК

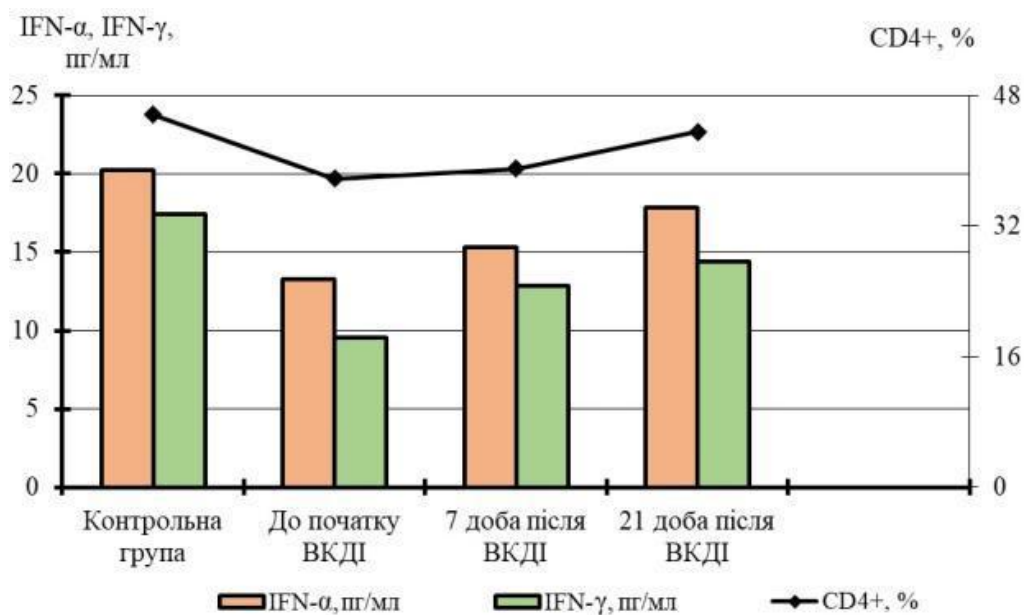


Рис. 5.9 Рівень IFN- α і IFN- γ і кількість CD4+-лімфоцитів у пацієнтів з ХГІ в динаміці застосування ЛПК

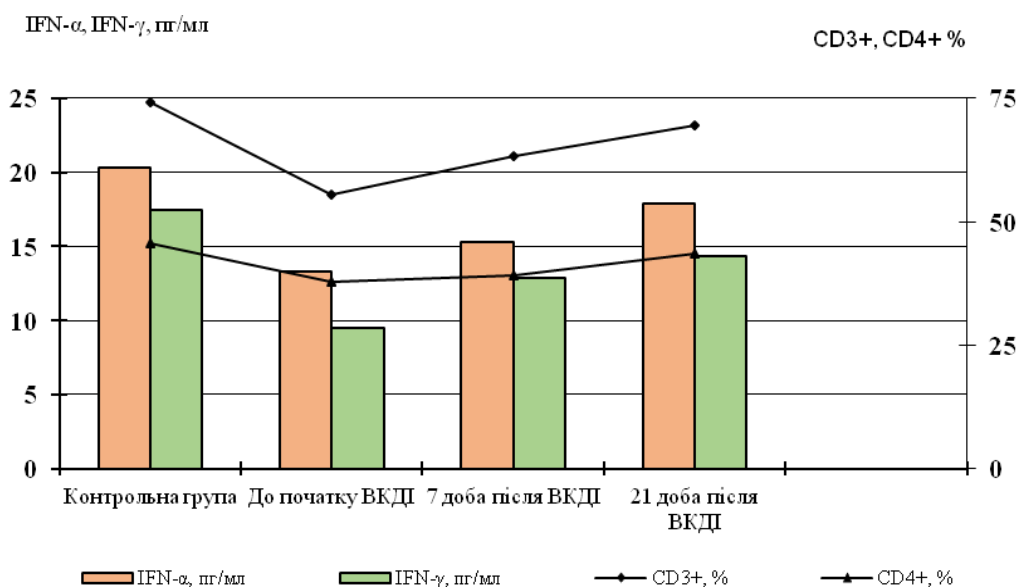
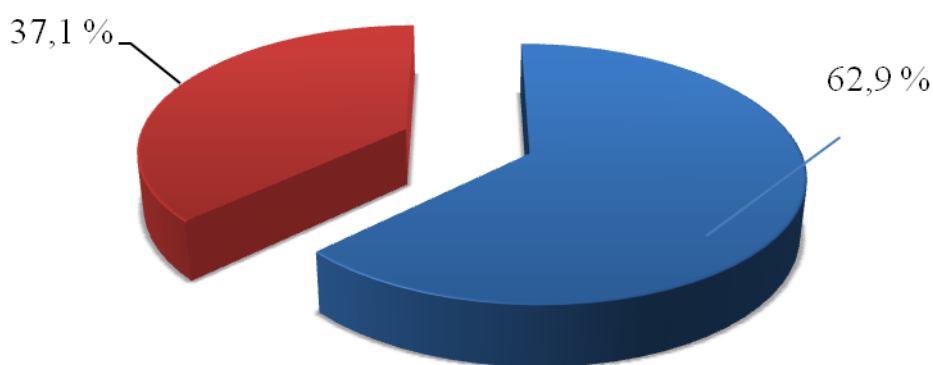


Рис. 5.10 Рівень IFN- α і IFN- γ і кількість CD3+ та CD4+-лімфоцитів у пацієнтів з ХГІ в динаміці застосування ЛПК

Таким чином, використання ЛПК вже на 7 добу після виконання ВКДІ дозволило усунути порушення в системі клітинного імунітету, а на 21-шу добу наблизити рівень клітинного імунітету до такого у пацієнтів КГ.

5.2 Клініко-лабораторна оцінка результатів лікування у пацієнтів із ХГІ без застосування ЛПК

5.2.1. Клінічна оцінка ефективності лікування у пацієнтів із ХГІ після виконання ВКДІ без застосування ЛПК. У групі № 2 (n=35), пацієнти якої отримували стандартне лікування, при виконанні операції ВКДІ на протязі першого тижня післяопераційного періоду у 13 пацієнтів діагностовано загострення ХГІ у вигляді герпетичного стоматиту легкого та середнього ступеня тяжкості (рис. 5.11).



■ пацієнти без загострення ХГІ ■ пацієнти з загостренням ХГІ

Рис. 5.11. Розподіл пацієнтів в групі № 2 (порівняння) в залежності від наявності загострення ХГІ після проведення ВКДІ, %.

Так, у всіх пацієнтів визначались прояви ХГІ на губах у вигляді пухирців та на шкірі навколо губ. У 2-х пацієнтів (15,4 %) об'єктивно визначалась наявність до 6-9 згрупованих пухирців та ерозій на слизовій оболонці перехідної складки, губ, щік, які виникали у 2-3 етапи, що супроводжувалось підвищенням температури тіла до $38,0^{\circ}\text{C}$, із ознаками регіонарного лімфаденіту, який зберігався деякий час після одужання, а термін захворювання склав 7-8 діб. На 7 добу після оперативного втручання

накладені шви у зоні встановлених імплантатів були спроможні у всіх пацієнтів групи.

Відомо, що пероральне і місцеве застосування протівірусних ліків для лікування HSV є найбільш ефективними, якщо вони використовуються на початку симптомів, а пероральна терапія повинна бути надана в момент епізоду або хронічної супресивної терапії [156].

Тож враховуючи, що протівірусна терапія скорочує розвиток симптомів і запобігає поширенню і передачі інфекції, цим пацієнтам проводили медикаментозну корекцію, яка передбачала призначення препарату «Аміксин[®] IC» за схемою лікування - у перші 2 дні лікування – по 0,125г, потім – по 0,125г через 48 годин, курсова доза – 2,5г, та антидисбіотичний препарат «Квертулін», за схемою лікування - 1-2 таблетки 3 рази на день після їжі. Місцево: перед їдою - аплікації гелю «Камідент» на уражені ділянки слизової оболонки, полоскання порожнини рота 0,05 % розчином хлоргексидину біглюконату 2 рази на добу після їжі. Контрольний огляд цих пацієнтів після отримання скорегованого лікування на 6 добу виявив відсутність виражених запальних явищ.

Для ілюстрації лікування пацієнтів із ХГІ, які потребують ВКДІ і у яких не застосовувався запропонований нами ЛПК у пацієнтів наводимо наступний клінічний приклад.

Клінічний приклад. Пацієнт М., 35 років, (історія хвороби № 1167) 12.12.2016 звернувся для встановлення імплантатів на ділянках відсутніх 36, 46 зубів. За даними анамнезу є носієм хронічної герпетичної інфекції, відмічені рецидиви такої більше 10 років. Хворому проведено повне клінічне обстеження: об'єктивне (визначено стоматологічний статус, виконано 3D рентгенологічне дослідження щелеп) (рис. 5.12).



Рис. 5.12. Ортопантомограма пацієнта М., 35 років, ІХ № 1167. До ВКДІ.

Об'єктивне обстеження: індекс Гріна-Вермільйона - ОНІ-S – 0,3 балів, Індекс SBI Muhlemann, в модифікації Коуелл – 0 балів, індекс РМА – 19,60 %

Ротова рідина: імунобіохімічний стан порожнини рота: активність каталази – 0,131 мккат/л, активність еластази – 2,61 мккат/л, активність лізоциму – 0,067 од/мл, активність уреазі – 0,285 мккат/л, МДА – 0,311 мкмоль/л, АПІ - 0,44, глікопротеїни, 2,93 г/л, сіалові кислоти, 0,201 ммоль/л, ІЛ -1 – 324,5 пг/мл, ІЛ -6 – 307,4 пг/мл, ІЛ -4 – 11,02 пг/мл; рівень активності КФ – 7,26 од/л, вміст загального Са – 1,29 ммоль/л, вміст Р – 3,32 ммоль/л у РР.

Сироватка крові: сироватковий ІFN – 2,02 од/мл, ІFN-α – 12,29 пг/мл, ІFN-γ – 8,63 пг/мл; лейкоцити – $4,51 \cdot 10^9$ /л, лімфоцити – $1,52 \cdot 10^9$ /л, CD3+ – $0,78 \cdot 10^9$ /л, CD4+ – $0,44 \cdot 10^9$ /л, CD8+ – $0,45 \cdot 10^9$ /л, CD4 / CD8 – 1,27, CD16+ – $0,24 \cdot 10^9$ /л, CD56+ – $0,12 \cdot 10^9$ /л.

20.12.2016. Проведено оперативне втручання по встановленню 2-х одиниць внутрішньокісткових імплантатів (рис. 5.13).



Рис. 5.13. Ортопантомограма пацієнта М., 35 років, ІХ № 1167. Етап проведення імплантації. Встановлення ВКДІ в ділянках відсутніх 36, 46 зубів.

На 4 добу післяопераційного періоду пацієнт скаржився на висипи на губах та на слизовій оболонці перехідної складки болісних бульбашок з прозорим вмістом, утруднений прийом їжі, підвищення температури тіла до $38,3^{\circ}\text{C}$. Об'єктивно: на верхній та нижній губах – 6-7 поодиноких бульбашок з прозорим вмістом, на набряклій і гіперемованій слизовій оболонці порожнини рота, перехідній складці нижньої губи в межах операційного втручання визначалась наявність згрупованих дрібних ерозій, округлої форми, з некрозом в центрі, покриті фібринозним нальотом. (див. рис. 4.14).



Рис. 5.14. Фото пацієнта М., 35 років, ІХ № 1167

Наявність ерозій на гіперемованій поверхні губ, слизовій оболонці перехідної складки на 4 добу після встановлення ВКДІ

Пальпаторно визначались ознаки регіонарного лімфаденіту. Призначена медикаментозна корекція: «Аміксін® ІС» за схемою лікування: перші 2 дні – по 0,125г, потім – по 0,125г через 48 годин, курсова доза – 2,5г, та антидисбіотичний препарат «Квертулін», за схемою лікування – 2 таблетки 3 рази на день після їжі протягом 4 тижнів. Місцево: перед їдою - аплікації гелю «Камідент» на уражені ділянки слизової оболонки, полоскання порожнини рота 0,05 % розчином хлоргексидину біглюконату 2 рази на добу після їжі. Рекомендовано використання зубної пасти «Elgydium» Anti-plaque тричі на добу без зубної щітки для підтримки належної гігієни ПР.

На 7 добу скарги на наявність ерозії на губах, дискомфорт в ділянці оперативного втручання. Об'єктивно: на верхній та нижній губах чутливі ерозії вкриті корками, в межах операційного втручання визначалась гіперемована слизова оболонка. Пальпаторно - ознаки регіонарного лімфаденіту зберігаються. На 21 добу – скарги відсутні. Відмічена позитивна динаміка у показниках, ознак запалення в ділянці встановлених імплантатів та порожнини рота не виявлено.

Результати обстеження на 7 та 21 добу були досить близькі за значеннями та свідчили про досить повільну нормалізацію біохімічних та імунологічних показників ПР: активність каталази, еластази, лізоциму, уреазі, концентрацію малонового діальдегіду, глікопротеїни та концентрацію ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-6. За результатами обстеження активність каталази, 0,148 мккат/л, активність еластази, 1,60 мккат/л активність лізоциму, 0,055 од/мл, активність уреазі, 0,226 мккат/л, малоновий діальдегід, 0,231 мкмоль/л, АП-індекс 1,37, глікопротеїни, 2,20 г/л, сіалові кислоти, 0,160 ммоль/л, ІЛ -1, 177,4 пг/мл, ІЛ -6, 212,2 пг/мл, ІЛ -4, 15,4 пг/мл;

Рівень активності КФ – 7 доба - 32,35, 21 доба - 29,45 од/л, вміст Р – 7 доба - 7,63 ммоль/л, 21 доба - 7,08 ммоль/л, вміст загального Са - 7 доба - 2,59 ммоль/л, 21 доба - 2,62 ммоль/л у ротовій рідині.

Сироватка крові: сироватковий IFN – 7 і 21 доба - 2,01 од/мл, IFN- α - 7 доба - 13,95 пг/мл, 21 доба - 14,73 пг/мл, IFN- γ - 7 доба - 10,54 пг/мл, 21 доба - 11,64 пг/мл; лейкоцити – 7 доба - $4,08 \cdot 10^9$ /л, 21 доба - $4,28 \cdot 10^9$ /л, лімфоцити – 7 доба - $1,49 \cdot 10^9$ /л, 21 доба - $1,45 \cdot 10^9$ /л, CD3+ - 7 доба - $0,83 \cdot 10^9$ /л, 21 доба - $0,86 \cdot 10^9$ /л, CD4+ - 7 доба - $0,51 \cdot 10^9$ /л, 21 доба - $0,55 \cdot 10^9$ /л, CD8+ - 7 доба - $0,42 \cdot 10^9$ /л, 21 доба - $0,38 \cdot 10^9$ /л, CD4 / CD8 – 7 доба - 1,38, 21 доба - 1,56, CD16+ - 7 доба - $0,26 \cdot 10^9$ /л, 21 доба - $0,29 \cdot 10^9$ /л, CD56+ - 7 доба - $0,13 \cdot 10^9$ /л, 21 доба - $0,13 \cdot 10^9$ /л



Рис. 5.15. Фото зубного ряду пацієнта М., 35 років, IX № 1167. Встановлений ВКДІ в ділянці відсутнього 46 зуба через 6 місяців, відсутність патологічних змін з боку СОПР

Таким чином, у динаміці спостереження протягом шести місяців рецидивів герпетичної інфекції не відмічено, при рентгенологічному обстеженні зони встановлення імплантатів спостерігали процес інтеграції конструкцій.

У всіх пацієнтів групи № 2 (n=35), стан пародонту у ділянках із наявністю зубів також характеризувався яснами блідо-рожевого кольору, які щільно прилягали до зубів, заповнювали міжзубні проміжки, при зондуванні не кровоточили, а глибина кишень також складала 1-2мм., із збереженим рівнем прикріплення ясен. Пацієнти другої групи були сановані терапевтом-стоматологом у плановому порядку. Слизова оболонка альвеолярних

відростків, в ділянках передбачуваного втручання, була щільною та блідо-рожевого кольору.

У другій групі також визначали ступінь гігієнічного догляду за порожниною рота за значенням індексу Green Vermillion (OHI-S). На 7 добу після ВКДІ у другій групі, де не запроваджувались профілактичні заходи в середньому склав $(0,63 \pm 0,07)$ балів, а на 21-шу – $(0,49 \pm 0,05)$ балів і не досяг показника до ВКДІ $(0,37 \pm 0,02)$ балів, хоча можна було говорити про тенденцію щодо збереження доброго стану гігієни ПР.

Результати оцінки показників індексу кровоточивості Mühlemann-Cowell після встановлення ВКДІ в другій групі на 7-му добу мали тенденцію щодо підвищення значень до $(1,85 \pm 0,26)$ балів у порівнянні із такими до встановлення ВКДІ $(1,40 \pm 0,24)$ балів та 21-шу добу спостерігалось суттєве їх зниження до $(1,17 \pm 0,16)$ балів. Так 16 пацієнтів (45,7 %) мали посилення кровоточивості, а саме: у 8 осіб спостерігали виникнення кровоточивості відразу, кровоточивість виникала через 30 секунд у 8 пацієнтів. Проте проведення лікувальних заходів сприяло поліпшенню стану і вже на 21 добу у 10 пацієнтів (28, 6 %) мала місце не значна кровоточивість: в 1 випадку - через 25 секунд, а у 9 – через 37 секунд.

Індекс РМА доволі чутливий до найменших змін в клінічній картині і на його величину можуть вплинути будь-які чинники. Тому ми вважали визначення індексу РМА доволі важливим етапом в якості оцінки впливу компонентів ЛПК за схемою лікування саме у другій групі після проведення хірургічного втручання по встановленню ВКДІ. Тож обстеження пацієнтів цієї групи щодо індексу РМА мала наступний результат: через 7 діб після встановлення ВКДІ його значення $(14,97 \pm 1,48)$ % не мало суттєвої відмінності від такого до втручання $(11,36 \pm 1,31)$ %, хоча у співставленні із показниками КГ $(7,46 \pm 0,80)$ % було у двічі більше. Проте треба відзначити, що навіть такі показники не досягали рівня, яких би характеризував розвиток гінгівіту (20 %). Після призначення лікувального комплексу на 21 добу після втручання показники індексу РМА практично досягли значень до

хірургічного втручання ($11,89 \pm 1,13$) %. Тож отримані результати індексу РМА характеризували низький ризик розвитку гінгівіту у другій групі (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

Показники індексу гігієни та пародонтальних індексів у пацієнтів із ХГІ після встановлення ВКДІ без застосування ЛПК в динаміці ($M \pm m$)

Індекси	КГ, n=35	Група № 2 n=35		
		До ВКДІ	7 доба після ВКДІ	21 доба після ВКДІ
ОНІ-S (ум. од.)	$0,18 \pm 0,01$	$0,48 \pm 0,07^*$	$0,63 \pm 0,07^*$	$0,49 \pm 0,05^*$
SBI (ум. од.)	$1,14 \pm 0,14$	$1,62 \pm 0,18$	$1,50 \pm 0,13$	$1,10 \pm 0,10$
РМА (%)	$7,46 \pm 0,80$	$11,36 \pm 1,31$	$14,97 \pm 1,48^*$	$11,89 \pm 1,13$

Примітки: * – $p < 0,001$ порівняно з показником КГ

5.2.2. Біохімічні та імунологічні зміни РР у пацієнтів із ХГІ після виконання ВКДІ без застосування ЛПК. Динаміка біохімічних та імунологічних маркерів РР упродовж лікування пацієнтів групи № 2 вказує на зниження активності імунозапального процесу. Покращення клінічного стану хворих підтверджувалося поступовими змінами лабораторних маркерів з 7 до 21 діб лікування (табл. 5.8).

Активність каталази у пацієнтів другої групи збільшилася лише на 21 добу після ВКДІ порівняно з активністю до імплантації на 34,6 %, з показником на 7 добу після ВКДІ – на 19,0 %, і досягла значень КГ, але лише наприкінці лікування. Активність еластази знизилася в 6,9 рази лише на 21 добу після ВКДІ порівняно з показником до імплантації, на 7 добу зниження активності ферменту не спостерігалось. Активність лізоциму збільшилася на 21 добу на 91,0 % порівняно з показником до імплантації. Вміст в РР МДА на 7 добу після ВКДІ знизився на 25,6 %, на 21 добу після ВКДІ – на 60,9 %

порівняно з показником до імплантації, досягнувши рівня КГ. Показник АПІ досягнув рівня КГ лише на 21 добу після ВКДІ. Активність уреазі знизилась на 69,3 % порівняно з активністю до імплантації, але не досягнула рівня КГ.

Таблиця 5.8

Динаміка лабораторних маркерів РР у пацієнтів із ХГІ після виконання ВКДІ без застосування ЛПК (Ме, %25 – %75)

Лабораторні маркери	КГ, n=35	Група № 2, n=35		
		До ВКДІ	7 доба після ВКДІ	21 доба після ВКДІ
Активність каталази, мккат/л	0,170 0,150– 0,190	0,130 * 0,120 – 0,140	0,147 0,137–0,158	0,175 ◇△ 0,161–0,190
Активність еластази, мккат/л	0,31 0,18 – 0,35	2,27 * 2,09 – 3,26	1,61 * 1,49 – 2,31	0,33 ◇△ 0,22 – 0,39
Активність лізоциму, од/мл	0,136 0,128– 0,143	0,067 * 0,045–0,087	0,084 * 0,054–0,105	0,128 0,084–0,165
Активність уреазі, мккат/л	0,058 0,042– 0,072	0,290 * 0,235 – 0,330	0,229 * 0,175–0,257	0,089 ◇△ 0,073–0,108
МДА, мкмоль/л	0,120 0,100 –0,130	0,310 * 0,240 – 0,380	0,232 * 0,187–0,284	0,121 ◇△ 0,100–0,163
АПІ	1,50 1,32 – 1,59	0,42 * 0,32 – 0,57	0,65 * 0,49 – 0,84	1,38 ◇ 0,95 – 1,79
Глікопротеїни, г/л	2,20 2,10 – 2,35	3,00 * 2,65 – 3,20	2,85 * 2,52 – 3,84	2,21 ◇△ 1,92 – 2,40
Сіалові кислоти, ммоль/л	0,134 0,105– 0,165	0,197 * 0,187 – 0,215	0,179 * 0,170–0,196	0,160 ◇ 0,149–0,171
ІЛ -1, пг/мл	121,3 110,5– 127,6	315,0 * 286,0 – 335,0	196,0 * 180,6–229,7	178,4 * ◇ 164,3–209,0
ІЛ -6, пг/мл	214,0 178,5– 239,9	290,0 * 273,0 – 317,0	247,6 ◇ 233,9–272,7	213,3 ◇ 187,2–236,7
ІЛ -4, пг/мл	11,40 8,83 – 13,60	11,30 10,00 – 11,80	10,0 9,20 – 11,00	15,40 * ◇△ 14,20–17,10

Примітки: * - достовірно за Вілкоксоном в порівнянні з показниками контрольної групи, $p < 0,05$; ◇ - достовірно за Вілкоксоном в порівнянні з показниками до імплантації, $p < 0,05$; △ - достовірно за Вілкоксоном в порівнянні з показниками на 7 добу після встановлення імплантатів, $p < 0,05$.

Зниження активності запального процесу характеризувалося зменшенням на 21 добу в ротовій рідині вмісту глікопротеїнів та сіалових кислот на 26,3 та 18,8 % порівняно з показниками до імплантації. Рівень ІЛ -1 знизився на 7 добу лікування на 37,8 %, на 21 добу – на 43,4 % порівняно з показником до імплантації, однак показник наприкінці лікування не досягнув рівня КГ. Рівень ІЛ -6 зменшився на 7 добу на 14,6 %, на 21 добу – на 26,4 % порівняно з показником до імплантації. Вміст ІЛ -4 збільшився на 21 добу на 36,3 % порівняно з показником до імплантації (див. табл. 5.8).

Оцінка СД порожнини рота, розрахованої за активностями ферментів уреазы й лізоциму, показала наступні результати (рис. 5.16).

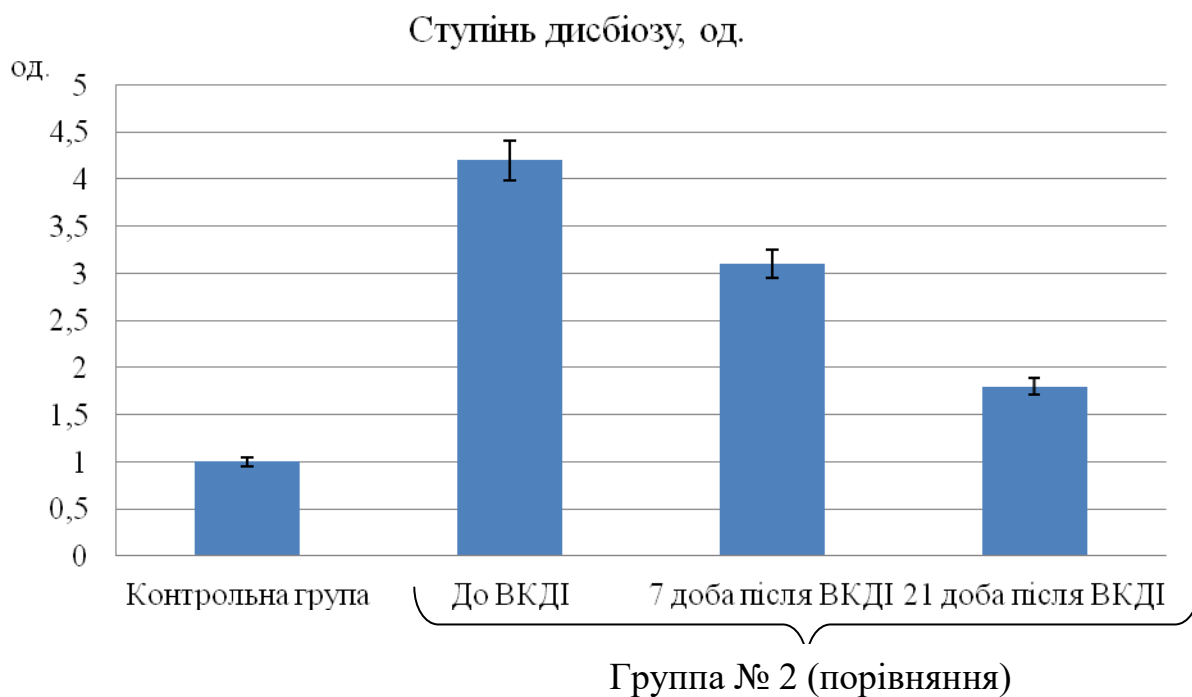


Рис. 5.16. Динаміка зміни ступеня дисбіозу порожнини рота пацієнтів групи № 2 після проведення ВКДІ.

Так, до проведення ВКДІ вивчає мий показник був збільшений в 4,2 рази в порівнянні з контрольною групою, що обумовлено персистуванням у хворих HSV 1/2 та наявністю імунодефіциту. Призначення базової терапії після проведення ВКДІ, яка передбачає використання антибіотику,

призводить до зменшення СД на 26 % на 7-му добу. На 21-у добу після оперативного втручання СД порожнини рота групи № 2 зменшується в 2,3 рази в порівнянні з вихідними даними ($p < 0,05$), проте перевищує показники пацієнтів контрольної групи (в 1,8 рази, $p < 0,05$), що свідчить про наявність зсуву мікробіоценозу порожнини рота хворих у бік дисбіозу.

Таким чином, динаміка біохімічних та імунологічних маркерів у РР пацієнтів другої групи свідчить про поступове зменшення активності запального процесу у ротовій порожнині після імплантації, що зумовлено повільною регенерацією тканин.

Однак слід відзначити, що покращення показників антиоксидантного захисту СОПР відбулось лише на 21 добу, а ІЛ-6 та активність уреазі навіть наприкінці лікування не досягли рівня КГ.

У хворих групи № 2, яким не застосовували ЛПК, кореляції між активністю еластази та ІЛ-1 не було встановлено. Адже відомо, що вміст у РР еластази віддзеркалює процеси деградації матриксних білків – колагену, еластину, фібронектину, ламініну, глікопротеїнів, а також протеогліканів сполучнотканинних елементів ясен, а вміст ІЛ-1 відображає активність запального процесу в слизовій оболонці ротової порожнини.

Така динаміка лабораторних маркерів свідчить про неповне відновлення стану СОПР, що потребує застосування додаткових лікувальних заходів.

5.2.3. Динаміка змін системи інтерферону сироватки крові у пацієнтів із ХГІ після ВКДІ без застосування ЛПК. У пацієнтів другої групи рівень IFN- α у сироватці крові пацієнтів збільшувався лише в 1,1 рази, а IFN- γ - в 1,2 рази.

Отримані значення суттєво не відрізнялись від відповідних показників, встановлених до початку лікування ($p > 0,05$) і були вірогідно нижче результатів контрольній групі ($p < 0,05$) (табл. 5.19).

Таблиця 5.9

**Динаміка вмісту сироваткового IFN, IFN- α та IFN- γ у пацієнтів із ХГІ
після виконання ВКДІ без застосування ЛПК ($M \pm m$)**

Лабораторні маркери	КГ, n=35	Група № 2, n=35		
		До ВКДІ	7 доба після ВКДІ	21 доба після ВКДІ
Сироватковий IFN, од/мл	$2,03 \pm 0,08$	$2,02 \pm 0,05$	$2,01 \pm 0,07$	$2,01 \pm 0,07$
IFN- α , пг/мл	$20,27 \pm 2,16$	$12,28 \pm 1,76^*$	$13,95 \pm 1,48^*$	$14,72 \pm 1,13^*$
IFN- γ , пг/мл	$17,45 \pm 2,09$	$8,62 \pm 1,64^*$	$10,53 \pm 0,79^*$	$11,63 \pm 1,38^*$

П р и м і т к а. * – вірогідна різниця порівняно з показниками КГ, $p < 0,05$.

Тобто, така повільна динаміка свідчить про низький рівень системи інтерферону і потребує застосування імуномодулятора.

5.2.4. Динаміка показників клітинного імунітету у пацієнтів із ХГІ після виконання ВКДІ без застосування ЛПК. У групі пацієнтів № 2, які отримували стандартне лікування, динаміка показників клітинного імунітету характеризувала відсутність суттєвого покращення стану такого (табл. 5.10).

Відносне відновлення захисних процесів можна було спостерігати лише на 21 добу.

Така повільна динаміка свідчить про недостатній рівень імунної відповіді організму хворих.

Таблиця 5.10

**Показники клітинного імунітету у пацієнтів із ХГІ після виконання
ВКДІ без застосування ЛПК ($M \pm m$)**

Лабораторні маркери	КГ, n=35	Група хворих № 2, n=35		
		До ВКДІ	7 доба після ВКДІ	21 доба після ВКДІ
Лейкоцити, $10^9/\text{л}$	$5,78 \pm 0,21$	$4,52 \pm 0,12^*$	$4,08 \pm 0,11^*$	$4,29 \pm 0,21$
Лімфоцити, % $10^9/\text{л}$	$23,65 \pm 0,37$	$28,34 \pm 1,42^*$	$27,58 \pm 1,64^*$	$27,24 \pm 1,36$
	$1,37 \pm 0,01$	$1,53 \pm 0,03^*$	$1,48 \pm 0,03^*$	$1,45 \pm 0,01^*$
CD3+, % $10^9/\text{л}$	$74,23 \pm 1,18$	$52,36 \pm 1,06^*$	$59,21 \pm 3,20^*$	$63,37 \pm 2,55^*$
	$1,01 \pm 0,02$	$0,78 \pm 0,01^*$	$0,82 \pm 0,01^*$	$0,88 \pm 0,02$
CD4+, % $10^9/\text{л}$	$45,68 \pm 2,41$	$35,78 \pm 1,45^*$	$38,03 \pm 1,35^*$	$40,54 \pm 2,33^*$
	$0,62 \pm 0,02$	$0,49 \pm 0,03^*$	$0,52 \pm 0,01^*$	$0,59 \pm 0,01$
CD8+, % $10^9/\text{л}$	$22,97 \pm 1,09$	$28,79 \pm 2,35^*$	$26,01 \pm 1,13^*$	$25,89 \pm 1,53$
	$0,31 \pm 0,03$	$0,45 \pm 0,02^*$	$0,42 \pm 0,01^*$	$0,39 \pm 0,01^*$
CD4 / CD8	$1,98 \pm 0,02$	$1,25 \pm 0,01^*$	$1,37 \pm 0,02^*$	$1,58 \pm 0,01^*$
CD16+, % $10^9/\text{л}$	$23,11 \pm 1,06$	$19,06 \pm 0,87^*$	$19,37 \pm 1,75^*$	$20,72 \pm 1,35$
	$0,32 \pm 0,01$	$0,24 \pm 0,01^*$	$0,26 \pm 0,02^*$	$0,29 \pm 0,01^*$
CD56+, % $10^9/\text{л}$	$11,72 \pm 1,26$	$8,89 \pm 0,72^*$	$9,13 \pm 0,33^*$	$9,72 \pm 0,32^*$
	$0,16 \pm 0,01$	$0,12 \pm 0,01^*$	$0,13 \pm 0,01$	$0,13 \pm 0,01^*$

П р и м і т к а. * – вірогідна різниця порівняно з показниками КГ, $p < 0,05$.

Нами була проведена клінічна оцінка ефективності використання розробленого нами ЛПК. Порівняльні дані наведені у таблиці (табл. 5.11).

Таблиця 5.11

Показники ефективності використання ЛПК у групах дослідження

Група № 1, n=35				Група № 2, n=35			
Без ускладнень		Із ускладненнями		Без ускладнень		Із ускладненнями	
Абс. Знач.	(%)	Абс. Знач.	(%)	Абс. Знач.	(%)	Абс. Знач.	(%)
29	82,9	6	17,1	22	62,9	13	37,1

Як можна бачити з таблиці, кількість ускладнень в групі №2 в 2,2 рази більше ніж в групі №1, де використовувалась запропонована нами методика.

5.3 Порівняльна оцінка клініко-лабораторних результатів у пацієнтів із ХГІ після проведення ВКДІ в різних групах у віддалені терміни спостереження

Контрольне обстеження пацієнтів груп дослідження проводилось через 6 та 12 місяців після ВКДІ за розробленою єдиною схемою обстеження пацієнтів із ХГІ (див. табл. 2.2). Як у післяопераційному періоді, так і на протязі всього терміну використання ВКДІ гігієнічні заходи значна і невід'ємна частина успіху довгострокового використання конструкцій, особливо після ортопедичного етапу лікування. Особливого значення набувають стан гігієни ПР та наявність здорового пародонту щодо зниження ризику розвитку ускладнень. Порівняння показників індексу Green Vermillion (ОHI-S) та пародонтальних індексів проводили між групами №1 і №2 та КГ.

Тож при обстеженні пацієнтів обох груп насамперед визначали гігієнічний стан ПР. Оцінку стану ПР починали із визначення індексу Green Vermillion (ОHI-S). Так у першій групі через 6 та 12 місяців після встановлення ВКДІ цей показник у всіх обстежених не перевищував значень 0,6, який характеризує хороший стан гігієни ПР ($0,25 \pm 0,02$) та ($0,23 \pm 0,01$) балів відповідно. Отримані значення вказують на поліпшення гігієнічного стану ПР у порівнянні із таким до встановлення ВКДІ ($0,36 \pm 0,030$) балів, хоча і не досягають значень КГ ($0,18 \pm 0,01$) балів. У другій групі гігієнічний

стан також відповідав хорошому і мав середні показники через 6 місяців ($0,45 \pm 0,06$) балів, а через рік – ($0,34 \pm 0,03$) балів. У порівнянні із показниками першої групи вище у 2 рази, що потребувало більш ретельного догляду за ПР.

Проведення будь-якого хірургічного втручання є стресом для організму, який може мати реакцію у вигляді кровоточивості ясенної борозни. Тому оцінка результатів щодо індексу кровоточивості Mühlemann-Cowell надавала нам можливість оцінити стан тканин пародонту у віддалених термінах. У першій групі через 6 місяців у 6 пацієнтів мала місце кровоточивість: у 5 осіб кровоточивість з'являлась через 30 секунд, у 1 пацієнта – відразу. Через 12 місяців 8 пацієнтів мали виникнення не значної кровоточивості через 40 секунд. У другій групі через півроку 6 пацієнтів мали кровоточивість через 30 секунд, через рік – 3 пацієнта мали не значну кровоточивість ясенної борозни.

Виявлення можливого розвитку гінгівіту також є важливим етапом досліджень пацієнтів після встановлення ВКДІ у віддалені терміни щодо оцінки впливу профілактичних заходів. Тож отримані результати значень індексу РМА у першій групі констатували суттєве покращення у порівнянні із показниками упродовж дослідження у найближчі терміни та напередодні хірургічного втручання. Так через 6 місяців середні показники становили ($5,72 \pm 0,53$) %і тільки у 4-х осіб показники варіювались від 10,71 % до 15,38 %. Через 12 місяців середній результат індексу РМА становив ($4,38 \pm 0,44$) % і лише у одного пацієнта показник склав 11,53 %. Але у порівнянні із показниками до ВКДІ ($7,04 \pm 0,60$) % мало місце суттєве покращення стану пародонту.

У другій групі через півроку значення індексу РМА також характеризувало позитивну динаміку у віддалені терміни і у середньому склало ($8,98 \pm 0,86$) % у порівнянні із значенням до втручання – ($11,36 \pm 1,31$) %. Хоча треба відмітити, що 14 пацієнтів мали показник вище 10 % - від 11,11 % до 17,65 %. Вже через 12 місяців динаміка мала позитивний характер

і виражалась у зниженні середнього відсотка у групі – $(6,70 \pm 0,68) \%$, хоча у 8 пацієнтів показник все ж утримувався вище 10 % - від 11,11 % до 15,68 %. Тож можна вважати проведені лікувальні заходи в цій групі хворих доцільними та такими, що обмежують можливість розвитку та поширеності патологічного процесу в пародонті та стабільно утримуються межах до 20 %. (табл. 5.12).

Таблиця 5.12

Показники індексу гігієни та пародонтальних індексів у пацієнтів із ХГІ груп №1 та №2 через 6 та 12 місяців після виконання ВКДІ ($M \pm m$)

Індекс и	Г, =35	Група № 1n=35			Група № 2n=35		
		До ВКДІ	6 місяців	12 місяців	До ВКДІ	6 місяців	12 місяців
ОHI-S (бали)	$0,18 \pm 0,01$	$0,36 \pm 0,03^{**}$	$0,25 \pm 0,02^*$	$0,23 \pm 0,01^*$	$0,48 \pm 0,07^{**}$	$0,45 \pm 0,06^{**}$	$0,34 \pm 0,03^{**}$
SBI (бали)	$1,14 \pm 0,14$	$1,40 \pm 0,24$	$1,20 \pm 0,20$	$0,80 \pm 0,12$	$1,62 \pm 0,18$	$1,00 \pm 0,05$	$1,00 \pm 0,05$
PMA (%)	$7,46 \pm 0,80$	$7,04 \pm 0,60$	$5,72 \pm 0,53$	$4,38 \pm 0,44^*$	$11,36 \pm 1,31$	$8,98 \pm 0,86$	$6,70 \pm 0,68$

Примітки: * – $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$ порівняно з показником КГ

Віддалені результати першої та другої груп не мають достовірних відмінностей, що свідчить про позитивний вплив розробленого ЛПК, як у якості профілактичного, так і у якості лікувального засобу. Тож стан ПР в обох групах через 6 та 12 місяців спостереження можна вважати як такий, що має низький ступінь ризику, щодо можливості розвитку карієсу зубів та хвороб періодонту та є важливим для профілактики ускладнень при імплантації та запорукою довгострокового використання встановлених конструкцій

Через 6 та 12 місяців після ВКДІ у пацієнтів обох груп відзначалася стабілізація гомеостазу ПР, про що свідчить динаміка маркерів ПР, яка досягала рівня КГ (табл. 5.13).

Таблиця 5.13

Динаміка лабораторних маркерів РР у пацієнтів із ХГІ груп №1 та №2 через 6 та 12 місяців після виконання ВКДІ (Ме, %25 – %75)

Лабораторні маркери	КГ, n=35	Група № 1 n=35		Група № 2 n=35	
		6 місяців	12 місяців	6 місяців	12 місяців
1	2	3	4	5	6
Активність каталази, мккат/л	0,170 0,150–0,190	0,170 0,152–0,183	0,173 0,155–0,187	0,171 0,159 – 0,188	0,167 0,155 – 0,184
Активність еластази, мккат/л	0,31 0,18–0,35	0,34 0,30– 0,45	0,33 0,29 – 0,44	0,34 0,23– 0,40	0,35 0,23– 0,41
Активність лізоциму, од/мл	0,136 0,128– 0,143	0,141 0,111 – 0,172	0,132 0,104 – 0,161	0,155 0,102 – 0,200	0,146 0,096 – 0,189
Активність уреазы, мккат/л	0,058 0,042– 0,072	0,068 0,059 – 0,077	0,060 0,055 – 0,073	0,075 0,061 – 0,094	0,069 0,058 – 0,086
МДА, мкмоль/л	0,120 0,100–0,130	0,126 0,101 – 0,152	0,119 0,095 – 0,143	0,122 0,099 – 0,160	0,124 0,100– 0,162
АПІ	1,50 1,32 – 1,59	1,34 1,00– 1,71	1,46 1,08 – 1,86	1,33 0,94– 1,79	1,29 0,92– 1,74
Глікопротеїни, г/л	2,20 2,10 – 2,35	2,17 1,96– 2,35	2,27 2,02 – 2,46	2,16 1,88– 2,35	2,21 1,91– 2,40
Сіалові кислоти, ммоль/л	0,134 0,105– 0,165	0,125 0,112–0,134	0,129 0,115–0,138	0,152 * 0,141–0,163	0,155◇ 0,144– 0,166

Продовж. табл. 5.13

1	2	3	4	5	6
ІЛ-1, пг/мл	121,3 110,5– 127,6	124,9 112,7–136,2	128,6 116,1–140,2	154,6 * 141,3–178,7	129,8 118,7–150,1
ІЛ-6, пг/мл	214,0 178,5–239,9	213,4 203,9–230,0	204,9 195,7–220,8	221,9 194,6–246,1	204,1 179,1–226,4
ІЛ-4, пг/мл	11,40 8,83–13,60	12,3 11,3– 13,0	11,2 10,5 – 12,2	12,5 11,5– 13,8	11,5 10,6– 12,7

Примітки: * – вірогідно за Вілкоксоном порівняно з показниками першої групи через 6 місяців, $p < 0,05$, $\diamond$ – вірогідно за Вілкоксоном порівняно з показниками першої групи через 12 місяців, $p < 0,05$.

Динаміка біохімічних та імунологічних маркерів свідчить про ефективність проведення лікувальних заходів, проте не виключає можливості загострення ГІ у окремих пацієнтів. Слід зауважити, що у першій групі, де хворим застосовували ЛПК, через 6 місяців після ВКДІ рівень сіалових кислот у РР був нижчий на 17,8 %, через 12 місяців після ВКДІ – на 16,7 % на порівняно з аналогічними показниками у другій групі.

Також рівень ІЛ -1 у РР у пацієнтів першої групи був нижче на 19,2 % порівняно з показником у другій групі через 6 місяців після ВКДІ.

Але рівень допустимих коливань вказаних лабораторних маркерів також не відрізнявся від КГ.

Таким чином, результати лабораторних досліджень РР у віддалених термінах спостереження після ВКДІ свідчать про відсутність метаболічних порушень у РР пацієнтів із ХГІ в обох групах [19, 21, 25].

Відомо, що хронічний рецидивуючий перебіг ВПГ-1/2-інфекції обумовлений недостатністю різних ланок імунної системи та її нездатністю елімінувати вірус з організму. Зберігаються протягом усього життя, іноді в досить високих титрах, антитіла до ВПГ не попереджають виникнення рецидивів. Тож характер перебігу, частоту і інтенсивність рецидивів герпетичної інфекції визначає стан клітинного імунітету, опосередкованого Т-лімфоцитами. Рівень цитокінів в сироватці крові при інфекційних захворюваннях, зокрема при ВПГ-інфекції, не тільки характеризує функцію ланок імунної системи, а також може служити критерієм ефективності етіотропних і імуотропних препаратів [105]. Тому кількісна оцінка Т-клітин у віддалених термінах спостереження об'єктивно характеризувала позитивний вплив розробленого ЛПК. В обох групах через 6 та 12 місяців відбувалось відновлення стану імунної системи пацієнтів із ХГІ.

Цей процес у першій групі полягав у інтенсивному збільшенні кількості CD3⁺ клітин, CD4⁺, CD16⁺, CD56⁺, CD4 / CD8. Тож достовірних відмінностей показників першої групи і КГ не спостерігалось (табл. 5.14).

Таблиця 5.14

Динаміка показників клітинного імунітету у пацієнтів із ХГІ груп №1 та №2 через 6 та 12 місяців після виконання ВКДІ ($M \pm m$)

Лабораторні маркери	КГ, n=35	Група № 1 n=35		Група № 2 n=35	
		6 місяців	12 місяців	6 місяців	12 місяців
Лейкоцити, $10^9/\text{л}$	$5,78 \pm 0,21$	$5,65 \pm 0,18$	$5,73 \pm 0,23$	$4,80 \pm 0,20^*$	$4,94 \pm 0,24^*$
Лімфоцити, % $10^9/\text{л}$	$23,65 \pm 0,37$	$23,40 \pm 0,31$	$24,02 \pm 0,28$	$24,67 \pm 0,45$	$23,50 \pm 0,33$
	$1,37 \pm 0,01$	$1,35 \pm 0,01$	$1,38 \pm 0,01$	$1,36 \pm 0,02$	$1,37 \pm 0,02$
CD3+, % $10^9/\text{л}$	$74,23 \pm 1,18$	$72,13 \pm 1,27$	$73,95 \pm 1,20$	$69,45 \pm 2,10$	$73,90 \pm 1,21$
	$1,01 \pm 0,02$	$1,03 \pm 0,01$	$0,99 \pm 0,01$	$0,91 \pm 0,02$	$0,95 \pm 0,01$
CD4+, % $10^9/\text{л}$	$45,68 \pm 2,41$	$44,78 \pm 2,21$	$45,07 \pm 2,17$	$41,45 \pm 1,87$	$39,07 \pm 2,13$
	$0,62 \pm 0,02$	$0,58 \pm 0,02$	$0,61 \pm 0,02$	$0,60 \pm 0,02$	$0,61 \pm 0,02$
CD8+, % $10^9/\text{л}$	$22,97 \pm 1,09$	$22,84 \pm 1,04$	$23,04 \pm 1,12$	$24,45 \pm 1,32$	$24,60 \pm 1,28$
	$0,31 \pm 0,03$	$0,32 \pm 0,01$	$0,31 \pm 0,02$	$0,32 \pm 0,01$	$0,34 \pm 0,02$
CD4 / CD8	$1,98 \pm 0,02$	$1,97 \pm 0,03$	$1,96 \pm 0,02$	$1,78 \pm 0,01$	$1,82 \pm 0,02$
CD16+, % $10^9/\text{л}$	$23,11 \pm 1,06$	$22,95 \pm 1,07$	$23,07 \pm 1,11$	$21,43 \pm 1,13$	$22,39 \pm 1,23$
	$0,32 \pm 0,01$	$0,31 \pm 0,01$	$0,32 \pm 0,01$	$0,30 \pm 0,01$	$0,27 \pm 0,01^{*\diamond}$
D56+, % $10^9/\text{л}$	$11,72 \pm 1,26$	$11,03 \pm 1,14$	$11,60 \pm 1,21$	$9,23 \pm 0,38$	$9,79 \pm 0,27$
	$0,16 \pm 0,01$	$0,15 \pm 0,01$	$0,16 \pm 0,01$	$0,14 \pm 0,01$	$0,13 \pm 0,01$

Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно з показником КГ; $\diamond$ – $p < 0,05$ порівняно з показником порівняно з показником на 12 місяців у групі № 1

Натомість у другій групі, в порівнянні із першою, відбувалось повільне відновлення клітинного імунітету та наближення кількості показників до таких у КГ: CD3+ клітин – ($69,45 \pm 2,10$ та $73,90 \pm 1,21$) % через 6 та 12 місяців відповідно, CD4+ - ($41,45 \pm 1,87$ та $39,07 \pm 2,13$) % через 6 та 12 місяців відповідно, CD16+ - ($21,43 \pm 1,13$ та $22,39 \pm 1,23$) % через 6 та 12 місяців

відповідно, CD56+ - ($9,23 \pm 0,38$ та $9,79 \pm 0,27$) % через 6 та 12 місяців відповідно, CD4 / CD8 $-1,78 \pm 0,01$ та $1,82 \pm 0,02$ через 6 та 12 місяців відповідно.

Достовірна відмінність констатувалась у показниках лейкоцитів, $10^9/\text{л}$ у порівнянні із КГ ($p < 0,05$) через 6 і 12 місяців та у показнику CD16+ $10^9/\text{л}$ через 12 місяців у порівнянні із таким же в першій групі ($p < 0,05$).

Враховуючи, що система IFN чинить протівірусний, активний імуномодельюючий та протипухлинний впливи, вона є важливою щодо неспецифічної резистентності організму людини. Тож віддалені результати дослідження інтерферонового статусу надали нам можливості провести об'єктивну оцінку ефективності проведеної терапії за допомогою розробленого ЛПК.

Результати дослідження сироваткового інтерферону в групах дослідження констатували, що через 6 та 12 місяців в обох групах відбулось відновлення інтерферонового статусу пацієнтів із ХГІ, його показники наближались до значень у КГ, свідчили на користь проведеної терапії, яка сприяла стабілізації неспецифічної резистентності організму у більшості пацієнтів (табл. 5.17).

Таблиця 5.17

Динаміка вмісту сироваткового IFN, IFN- α та IFN- γ у пацієнтів із ХГІ груп №1 та №2 через 6 та 12 місяців після виконання ВКДІ ($M \pm m$)

Лабораторні маркери	КГ, n=35	Група № 1 n=35		Група № 2 n=35	
		6 місяців	12 місяців	6 місяців	12 місяців
Сироватковий IFN, од/мл	$2,03 \pm 0,08$	$2,02 \pm 0,06$	$2,03 \pm 0,05$	$2,01 \pm 0,08$	$2,02 \pm 0,04$
IFN- α , пг/мл	$20,27 \pm 2,16$	$19,75 \pm 2,12$	$20,24 \pm 2,18$	$16,56 \pm 1,15$	$18,27 \pm 1,18$
IFN- γ , пг/мл	$17,45 \pm 2,09$	$15,38 \pm 2,13$	$16,48 \pm 2,05$	$14,57 \pm 1,17$	$16,48 \pm 2,03$

Примітка. У всіх групах $p > 0,05$.

Тобто результати віддалених спостережень не означили достовірних відмінностей у групах та порівняно із такими у КГ.

Резюме

Клінічна оцінка ефективності запропонованого ЛПК у пацієнтів груп дослідження після ВКДІ показала, що кількість пацієнтів із загостренням ХГІ у вигляді ХГС та/або лабіального герпесу в основній групі була в 2,2 рази менше ніж в групі порівняння.

У групі №1 стан гігієни ПР згідно значенню індексу Green Vermillion (ОНІ-S) на 7 добу в середньому практично не відрізнявся від таких до ВКДІ та свідчив про збереження доброго стану гігієни ПР, хоча і не досяг показників КГ.

Індекс кровоточивості Mühlemann-Cowell після встановлення ВКДІ в першій групі на 7-му добу підвищився у 1,3 рази у порівнянні із такими до встановлення ВКДІ та 21-шу добу знизився у 1,2 рази, що стало результатом запроваджених профілактичних заходів.

Індекс РМА у групі №1 навіть через 7 діб після ВКДІ підвищився у 1,3 рази, що не є суттєвим, а на 21 добу - практично утримувався в означеній межі. Тож отримані результати індексу РМА характеризували відсутність можливого розвитку гінгівіту у першій групі із застосуванням ЛПК навіть після хірургічного втручання

У другій групі стан гігієнічності ПР згідно індексу Green Vermillion (ОНІ-S) на 7 добу після ВКДІ підвищився у 2 рази, а на 21-шу добу знизився у 1,3 рази і не досяг показника до ВКДІ, хоча зберігалась тенденція щодо збереження доброго стану гігієни ПР.

Індекс кровоточивості Mühlemann-Cowell у другій групі після ВКДІ на 7-му добу виріс у 1,3 рази, а на 21-шу добу знизився у 1,6 разів.

Індекс РМА у другій групі після проведення хірургічного втручання по встановленню ВКДІ підвищився у 1,3 рази на 7-му добу та на 21 добу практично досягли значень до хірургічного втручання. Тож отримані

результати індексу РМА характеризували низький ризик розвитку гінгівіту у другій групі. Тож, можна відзначити, що достовірних відмінностей у значеннях індексу гігієни та парадонтальних індексах на протязі лікування не спостерігали.

Нормалізація біохімічних та імунологічних маркерів РР у пацієнтів першої групи, які отримували ЛПК відбувалась достатньо інтенсивно та наближалась до таких у контрольній групі. Проведене лікування справляло суттєвий вплив на показники IFN- α і IFN- γ у пацієнтів цієї групи: збільшувалися, відповідно, в 1,3 і 1,5 рази порівняно із первинними даними і наближалися до відповідних значень, встановлених у контрольній групі ($p < 0,05$). Тобто використання ЛПК у пацієнтів першої групи із ХГІ, сприяло усуненню недостатності в системі інтерферону, що в свою чергу призвело до розвитку відповідної імунної реакції на втручання HSV1/2 типу.

В той же час динаміка цих же маркерів у пацієнтів другої групи свідчила про повільну регенерацією тканин, яка була викликана дуже повільним зниженням запального процесу у РР після ВКДІ, покращення показників антиоксидантного захисту СОПР відбулось лише на 21 добу, а IL-6 та активність уреазі навіть наприкінці лікування не досягли рівня КГ. Розвиток загострення ХГІ у пацієнтів цієї 2 групи після проведення ВКДІ викликав запальний процес у РР який у свою чергу негативно впливав на процес кісткового ремоделювання. Проте призначення ЛПК упродовж післяопераційного періоду забезпечило усунення запальних явищ та сприяло відновленню кісткової тканини. Отримані значення показників IFN- α і IFN- γ суттєво не відрізнялись від відповідних показників, встановлених до початку лікування ($p > 0,05$) і були вірогідно нижче результатів здорових осіб ($p < 0,05$). Така повільна динаміка свідчить про низький рівень системи інтерферону, що потребувало застосування імуномодулятора.

В обох групах через 6 та 12 місяців відбувалось відновлення стану імунної системи пацієнтів із ХГІ, хоча у другій групі це процес відбувався повільно. Достовірна відмінність констатувалась лише в другій групі у

показниках лейкоцитів, $10^9/\text{л}$ у порівнянні із КГ ($p < 0,05$) через 6 і 12 місяців та у показнику CD16+ $10^9/\text{л}$ через 12 місяців у порівнянні із таким же в першій групі ($p < 0,05$). Таку ж динаміку показали результати дослідження сироваткового інтерферону в групах, які у віддалених термінах спостережень не означили показників достовірних відмінностей у групах та порівняно із такими у КГ.

Таким чином проведені дослідження дозволяють зробити висновок, що використання принципу превентивності при виконанні ВКДІ у пацієнтів із ХГІ надає можливості запобігти рецидиву такої, провести профілактику розвитку запального процесу і дисбіозу СОПР. Запропонований ЛПК дозволяє зберегти нормальний стан мікрофлори порожнини рота що забезпечує повноцінну остеointegraцію внутрішньокісткових конструкцій. Позитивний результат, розроблених нами профілактично-лікувальних заходів забезпечується комбінацією специфічного противірусного препарату «Аміксін® ІС» та антидисбіотичного засобу «Квертулін» з урахуванням впливу на основні патогенетичні механізми захворювання.

За матеріалами розділу опубліковано наступні праці:

1. Романова Ю. Г. Визначення впливу хронічної герпетичної інфекції на рівень місцевого імунітету в умовах дентальної імплантації / Ю. Г. Романова, А. В. Біда // Одеський медичний журнал. – 2017. – № 5 (163). – С. 22-25.
2. Романова Ю. Г. Оцінка віддаленої динаміки біохімічних та імунологічних маркерів ротової рідини у пацієнтів з хронічним герпетичним стоматитом, які потребують дентальної імплантації / Ю. Г. Романова, А. В. Біда // Вісник проблем біології і медицини (Google Scholar, Index Copernicus). – 2017. – Вип. 4, Т. 2 (140). - С. 244-247.
3. Біда А. В. Динаміка маркерів запалення у ротовій рідині хворих на хронічну герпетичну інфекцію після дентальної імплантації у віддалених термінах спостереження / А. В. Біда, Ю. Г. Романова // Український журнал

медицини, біології та спорту (CrossRef, Google Scholar) . – 2017. – № 5 (7). – С. 141-146.

4. Біда А. В. Показники імунологічних маркерів сироватки крові та рівня мінерального обміну ротової рідини у хворих на хронічну герпетичну інфекцію в оцінці лікувально-профілактичного комплексу при дентальній імплантації / А. В. Біда, Ю. Г. Романова // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2018. – Т. 18, Вип. 1 (61). – С. 217–221.

5. Романова Ю. Г. Этиопатогенетическое обоснование применения лечебно-профилактического комплекса у пациентов с хронической герпетической инфекцией, нуждающихся в дентальной имплантации / Ю. Г. Романова, А. В. Беда // Запорізький медичний журнал (Web of Science). – 2018. – Т. 20, № 1(106). – С. 138-142.

6. Патент на корисну модель № 123044, Україна, МПК (2017.01) А61К 31/00, А61Р 31/12 (2006.01), А61Р 37/00. Спосіб профілактики ускладнень у носіїв хронічної герпетичної інфекції при дентальній імплантації / Біда А.В., Романова Ю.Г. – № u 2017 07540; Заявл. 17.07.2017; Опубл. 12.02.2018. – Бюл. № 3.

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

В структурі стоматологічних захворювань патології СОПР займають незначне місце, проте проблема їх профілактики та лікування залишається досить актуальною внаслідок тенденції до росту захворюваності, що пов'язане з багатьма факторами [36].

Особливе місце серед уражень СОПР займає ХГІ, яку розглядають як грізне захворювання, що супроводжується порушенням ретикулоендотеліальної і нервової систем, відсутністю або пригніченням специфічних і неспецифічних факторів імунітету. Одним з проявів ХГІ у порожнині рота є ГС, який на сьогоднішній день являє собою достатньо актуальну проблему для лікарів багатьох спеціальностей, оскільки ця вірусна інфекція широко поширена в популяції, вражає людей будь-якого віку і має різноманітні клінічні форми, а чисельність осіб із ХГІ неухильно зростає [118]. ГС контагіозний для осіб які раніше не були інфіковані ВПГ [45].

Розвиток маніфестних форм ХГІ частіше виникає на тлі дезадаптації імунітету, у стресових ситуаціях, зокрема при оперативних стоматологічних втручаннях відбувається загострення ХГІ. У ПР це проявляється у вигляді розвитку ГС і прогресування захворювань пародонту, що є одним із факторів зростання масштабів адентій. За даними ряду авторів 65 % населення у віці починаючи з 35-40 років потребує відновлення зубного ряду [83, 92, 94]. При цьому, частіше пацієнти віддають перевагу дентальній імплантації.

Відомо, що наявність в пародонтальних кишнях вірусів сімейства *Herpesviridae* є індикатором ризику відторгнення дентальних імплантів [136]. Тож пацієнтів із ХГІ можна віднести до групи ризику щодо планування цього втручання. Саме тому перед стоматологом постає складне завдання, пов'язане із профілактикою та лікуванням ХГІ, зокрема ГС у пацієнтів, які потребують ВКДІ.

З огляду на все вищесказане ми вважаємо достатньо актуальним продовження пошуку методів профілактики і лікування можливих рецидивів

ХГІ з використанням специфічного протівірусного препарату загальної дії та імуномодулятора з урахуванням впливу на основні патогенетичні механізми захворювання в умовах планування дентальної імплантації.

Тому метою дисертаційного дослідження стало удосконалення профілактики загострення хронічної герпетичної інфекції у пацієнтів в умовах проведення дентальної імплантації шляхом використання лікувально-профілактичного комплексу засобів протівірусної, імуномодельючої та антидисбіотичної дії.

Всього для проведення досліджень було залучено 173 особи, з яких 35 практично здорових осіб без показань к стоматологічному втручанню й 138 пацієнтів з вторинною адентією, яким було показано відновлення зубного ряду за допомогою дентальних імплантатів. У дослідження не включалися пацієнти із супутньою патологією в стадії декомпенсації, із злоякісними новоутвореннями будь-якої локалізації, вагітні, ті, що приймають медикаментозне лікування (антикоагулянти, кортикостероїди тощо).

Клініко-лабораторні дослідження проведені у два етапи.

На першому етапі була встановлена поширеність вірусу простого герпесу 1, 2 типу (HSV 1, 2) у пацієнтів на стоматологічному прийомі, а також частота рецидивування хронічного герпетичного стоматиту (ХГС) у пацієнтів в умовах проведення дентальної імплантації та кореляційний зв'язок з деякими факторами ризику. На цьому етапі було обстежено 68 пацієнтів (32 чоловіка й 36 жінок) у віці 35-45 років, які прийшли за стоматологічною допомогою за зверненням.

На другому етапі було проведено поглиблене клініко-лабораторне обстеження пацієнтів з ХГІ з наступним проведенням внутрішньокісткової дентальної імплантації (ВКДІ) й оцінкою ефективності застосування запропонованого комплексу засобів для профілактики загострення ХГІ.

Для проведення цього етапу дослідження було відібрано 105 осіб (48 чоловіків і 57 жінок) у віці 28-45 років, з яких 70 осіб потребували ВКДІ. Пацієнти були рандомізовано поділені на 3 групи:

- група № 1 (основна) – 35 пацієнтів з вторинною адентією та з підтвердженим носійством HSV 1, 2, яким поряд із базовою терапією при проведенні ВКДІ був призначений запропонований лікувально-профілактичний комплекс (ЛПК);

- група № 2 (порівняння) – 35 пацієнтів з вторинною адентією та з HSV 1, 2, які при проведенні ВКДІ отримували лише базову терапію;

- контрольна група (КГ) – 35 практично здорових осіб без хронічної соматичної патології, без носійства HSV 1,2, з інтактною або санованою порожниною рота, які не потребували проведення ВКДІ.

Базова терапія, яку отримували пацієнти груп дослідження (групи № 1 і № 2) включала призначення наступних препаратів: Далацин Ц 300 мг (по 1 капс. 2 рази на добу 5-7 днів), Лінекс Форте (по 1 капс. 1 раз на день через 3 год. після антибіотика); за добу до операції: Гліцин (по 1 табл. 2 рази на день); у післяопераційному періоді: Брустан (по 1 табл. 3-4 рази на добу перші 2 доби після ВКДІ), зубна паста «Elgydium» Anti-plaque (тричі на добу без зубної щітки для підтримки належної гігієни ПР).

Додатково до базової терапії пацієнти групи № 1 для профілактики загострення ХГІ отримували ЛПК, який включав призначення напередодні проведення ВКДІ препарату «Аміксін® ІС» (Інтерхім, Одеса, Україна) (№ UA/2559/01/02 від 06.11.2014 р.. Наказ № 812 від 06.11.2014 р.) за схемою профілактики – по 1 табл. 1 раз на тиждень, 4 тижні, в післяопераційному періоді – призначення антидисбіотичного препарату «Квертулін» (НПА «Одеська біотехнологія») (Висновок № 05.03.02-06/44464 від 17.05.2012 р.; ТУ У 10.8- 13903778-040:2012) за схемою профілактики – 2 табл. 3 рази на день 4 тижні (патент України на корисну модель № 123044 від 12.02.2018 р.).

Всього при виконанні роботи було встановлено 221 гвинтовий імплантат, з них 126 на нижній і 95 на верхній щелепі. Використовували двоетапні гвинтові імплантати фірми NeoBioTech (Південа Корея).

Клінічне обстеження пацієнтів включало виявлення скарг, анамнезу захворювання, загальносоматичного і алергологічного статусу.

Для визначення рівня особистісної та ситуативної тривожності пацієнтів використовували тест Спілбергера-Ханіна (Гребень Н.Ф., 2007).

Проведення об'єктивного обстеження включало огляд, оцінку якості санації порожнини рота, комплексну оцінку клінічного стану ділянки альвеолярного відростка верхньої або нижньої щелепи, консультації необхідних фахівців із супутньої соматичної патології. При огляді порожнини рота визначали анатомо-топографічні особливості, реєстрували кількість зубів, протяжність дефектів зубних рядів, прикус, альвеолярну висоту в ділянці дефекту, наявність пломб, ортопедичних конструкцій.

Гігієнічний стан порожнини рота оцінювали за спрощеним індексом Гріна-Вермільйона (ОHI-S), стан тканин пародонту – за індексом кровоточивості та індексом РМА %.

Рентгенологічні дослідження включали проведення ортопантомографії, внутрішньоротової прицільної рентгенографії. Для уточнення стану кісткової тканини в області передбачуваної імплантації використовували конусно-променеву комп'ютерну томографію.

Молекулярно-біологічні дослідження включали проведення полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) для виявлення в матеріалі букального зішкрібу маркерної ДНК Human herpes simplex virus 1 і 2 типів (HSV 1, 2).

Дослідження ротової рідини включали визначення активності каталази, кислої фосфатази, еластази, лізоциму, уреазі, вмісту МДА, кальцію, фосфору, вмісту секреторного Ig A, вмісту глікопротеїнів й сіалових кислот, концентрації IL-1, IL-4, IL-6. За вмістом МДА й активністю каталази розраховували індекс АПІ.

В сироватці крові проводили вивчення вмісту цитокінів й Т-лімфоцитів для визначення стану гуморального й клітинного імунітету.

Для підтвердження загострення ХГІ проводили визначення рівня сироваткового IgM.

Зміни показників, що вивчалися, оцінювали в динаміці до лікування, на 7-му, 21-шу добу, через 6 і 12 місяців після ВКДІ.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили біостатистичними методами аналізу в пакетах Microsoft Excel 2010 і Statistica 6.1 (StatSoftInc.) з використанням t-критерію Стьюдента й коефіцієнтів кореляції Пірсона та Спірмена.

При виконанні першого етапу роботи було встановлено, що серед пацієнтів, що звернулися за стоматологічною допомогою, кількість осіб, в яких було підтверджено носійство HSV 1, 2, склала 49 з 68 обстежених, тобто 72,1 %.

Треба відмітити, що простежувалася деяка гендерна залежність наявності ХГІ. Серед 36 жінок носіями HSV 1, 2 виявилися 29 жінок, що склало 80,6 % від обстежених осіб жіночої статі. Серед чоловіків кількість осіб з ХГІ склало 62,5 % (20 чоловіків з 32 обстежених).

У подальших дослідженнях взяли участь тільки ті 49 пацієнтів, в яких було підтверджено наявність ХГІ.

При зборі анамнезу було встановлено превалювання середньоважкої форми захворювання. Так, у 11 пацієнтів (22,5 %) рецидиви захворювання були дуже частими (5-7 разів на рік й частіше), що відповідало важкій формі захворювання, у 26 пацієнтів (53,1 %) рецидивуючий герпес фіксувався 1-3 рази на рік (середня форма), у 12 осіб (24,4 %) частота загострення ХГІ була невеликою (1 раз в 2-3 роки) (легка форма).

Аналіз характеру локалізації висипань при загостренні ХГІ показав схожу клінічну картину майже у всіх пацієнтів. Найчастіше фіксувалася типова локалізація висипань хронічного рецидивуючого герпетичного стоматиту (ХРГС) й лабіального герпесу: межа червоної облямівки губ зі шкірою, шкіра навколо губ, слизова оболонка порожнини рота, рідше крила носа. У 3-х пацієнтів (6,1 %) висипання були на шкірі шиї та щоки. Виникненню пухирців передувало відчуття свербіння або печіння, пухирці розташовувалися групами, швидко утворювалися ерозії, які покривалися корками (за даними анамнезу).

Після проведення обстеження й складання плану лікування всім 49 пацієнтам за показаннями була проведена ВКДІ із встановленням не більше 3-х двоетапних гвинтових імплантатів.

При клінічному спостереженні 49 пацієнтів протягом першого тижня після проведення оперативного втручання було зафіксовано загострення герпетичної інфекції у 21 особи, що склало 42,9 %, з характерною типовою клінічною картиною ХРГС або лабіального герпесу переважно легкого ступеню.

До появи висипань хворі відмічали суб'єктивні відчуття у вигляді свербіжу, печіння, рідше болю на шкірі або слизовій оболонці в місцях подальшої появи висипань. На слизовій оболонці губ, щоки, а також на червоній облямівці губ, межі червоної облямівки губ зі шкірою, навколоротовій шкірі фіксувалися 1-5 елементів ураження: одиночні, згруповані внутрішньоепітеліальні пухирі, які швидко розкривалися, утворюючи дрібні ерозії.

Суттєвого порушення загального самопочуття пацієнти майже не фіксували, що можна пояснити тим, що загострення ХГІ відбувалося за наявності протівірусних антитіл в сироватці крові, що і обумовило незначно виражений загальноінфекційний синдром. Проте деякі пацієнти скаржилися на помірно виражену лихоманку (t тіла до 37,7 0С), нездужання, головні болі.

Для підтвердження рецидиву ХГС було проведено визначення вмісту сироваткового Ig M. У хворих з клінічними ознаками ХРГС та/або лабіального герпесу вміст Ig M був збільшений в 1,67 разів ($p < 0,05$), що підтверджує загострення ХГІ.

При проведенні кореляційного аналізу деяких факторів ризику (форма ХРГС, наявність психо-емоційного стресу, стан імунної системи, час проведення ВКДІ, її травматичність) й загостренням ХГІ було показано, що до найбільш значущих факторів ризику, спроможних скомпрометувати латенцію вірусу простого герпесу після проведення оперативного втручання з приводу дентальної імплантації, належить форма ХРГС (з урахуванням

частоти рецидивів) ($r = 0.938$) та час проведення хірургічного етапу дентальної імплантації ($r = 0.988$). Менш виражений, але суттєвий зворотній зв'язок встановлено зі станом місцевого гуморального імунітету ($r = -0.693$). Психо-емоційний стан пацієнта суттєво не впливав і не корелював з загостренням ХГІ ($r = 0.189$). Отримані дані щодо можливих факторів ризику повинні враховуватися при складанні плану лікування й призначенні пацієнтам медикаментозного супроводу ВКДІ.

При проведенні другого етапу роботи до ВКДІ було встановлено відсутність достовірних відмінностей клінічних й лабораторних показників пацієнтів 1-ї і 2-ї груп дослідження, що свідчить про їх ідентичність й можливість порівнянності. Проте були виявлені суттєві відмінності в лабораторних показниках між групами дослідження й контрольною групою (практично здорові пацієнти без ХГІ).

Гігієнічний рівень пацієнтів всіх груп відповідав гарному (від $0,18 \pm 0,01$ балів до $0,38 \pm 0,07$ балів), пародонтальні індекси SBI ($1,14 \pm 0,11$) і РМА (від $7,46 \pm 0,80$ % до $11,36 \pm 1,31$ %) свідчили про відсутність запального процесу в пародонті, що можна пояснити проведеною підготовкою до ВКДІ (санація й професійна гігієна порожнини рота).

Що стосується маркерних ферментів ротової рідини, то були отримані наступні дані: у хворих з ХГІ (група №1 і № 2) активність каталази була зменшена на 20,6-22,4 %, активність лізоциму – в 2 рази, індекс АПІ – в 2,8-3,2 рази, активність еластази була збільшена в 9,2-9,3 рази, уреазі – в 4,8-5 разів, вміст МДА – в 2,4-2,6 разів у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$), що обумовлювалося декомпенсацією антиоксидантної й захисної систем внаслідок персистенції в організмі вірусу простого герпесу.

Результати визначення активності КФ, вмісту кальцію та фосфору, які характеризують стан кісткової тканини щелеп пацієнтів із ХГІ, які потребували ВКДІ, не виявили змін показників серед груп дослідження ($p > 0,05$), що є гарною прогностичною ознакою для оптимальної остеоінтеграції імплантатів у подальшому.

Вміст глікопротеїнів у ротовій рідині в першій групі був збільшений на 34,8 %, в другій групі – на 33,0 % порівняно із КГ ($p < 0,01$). Збільшення вмісту сіалових кислот в обох групах хворих (на 46,7 % та 45,9 % відповідно, $p < 0,05$) свідчило про активізацію захисних функцій слизового бар'єру порожнини рота.

Спостерігалось суттєве зростання вмісту запальних цитокінів IL-1 та IL-6 в ротовій рідині пацієнтів обох груп (в 2,7-2,8 рази й 1,4-1,5 рази відповідно, $p < 0,05$).

У сироватці крові хворих з ХГІ відмічалось зменшення вмісту IFN- α в 1,52-1,65 разів ($p < 0,05$) та IFN- γ у 1,83-2,02 рази ($p < 0,05$) порівняно із здоровими обстеженими, що вказувало на зменшення спроможності клітин продукувати інтерферон й збільшення ризику загострення ХГІ. Вміст сироваткового IFN у пацієнтів із ХГІ відповідав фізіологічним показникам.

Стан клітинного імунітету характеризувався вираженою хронічною патологією, яка полягала у зниженні кількості CD3+ клітин ($55,38 \pm 1,07$ %), CD4+ ($37,81 \pm 1,46$ %), CD16+ ($19,63 \pm 0,88$ %), CD56+ ($9,59 \pm 0,73$ %), CD4 / CD8 ($1,27 \pm 0,01$, $p < 0,05$).

Дослідження кореляційних зв'язків між показниками ротової рідини та сироватки крові, які характеризують стан імунної системи пацієнтів з ХГІ, встановили зворотний кореляційний зв'язок між вмістом МДА і IFN- α ($r = -0,863$), МДА і IFN- γ ($r = -0,903$). Протилежні дані отримані при аналізі зв'язку між показниками каталази і IFN- α ($r = 0,783$), каталази і IFN- γ ($r = 0,963$) та розцінені як прямий виражений: недостатність в системі інтерферону у пацієнтів із ХГІ перебігає на фоні дисбалансу в системі ПОЛ/АОС, що виражалось у зростанні вмісту МДА і прогресуючою недостатністю антиоксидантного захисту. Тобто у пацієнтів із ХГІ встановлено зв'язок між основними складовими патологічного процесу: прогресуюча метаболічна інтоксикація призводить до значних змін з боку імунної системи. Прямий виражений кореляційний зв'язок між вмістом IL-6

та показниками МДА полягав у збільшенні вмісту ІЛ-6 на фоні активації процесів ПОЛ і зниженням активності АОС. Прямий виражений кореляційний зв'язок між вмістом CD3+-лімфоцитів і IFN- α ($r=0,733$), CD3+-лімфоцитів і IFN- γ ($r=0,813$) свідчив на користь недостатньої імунної реакції організму хворих HSV 1/2 типу, а також на в'ялий перебіг запалення з тенденцією до хронізації. Прямий кореляційний зв'язок між рівнем CD4+-лімфоцитів і IFN- α ($r=0,483$) і прямий виражений зв'язок між кількістю CD4+-лімфоцитів і IFN- γ ($r=0,763$) вказували на недостатність з боку імунної системи пацієнтів з ХГІ, тобто виявлені зміни торкалися як клітинної, так й гуморальної ланок..

Отримані результати клініко-лабораторних досліджень стали підставою для розробки ЛПК щодо корекції порушень у системі гомеостазу та задля профілактики і лікування можливого загострення ХГІ у цієї категорії пацієнтів при виконанні ВКДІ.

Враховуючи нові дані щодо доцільності комбінованого використання протигерпетичних препаратів з принципово різним механізмом дії, що полягає у противірусній терапії, індуктороінтерферонотерапії й імунокорекції (Lvov N.D., 2008), нами було запропоновано ЛПК, до якого входить противірусний й імуномодуючий препарат «Аміксін® ІС» та антидисбіотичний засіб «Квертулін», який володіє також антиоксидантною, мембрано-, гепатопротекторною дією, а також стимулює власні захисні сили організму.

Клінічна оцінка ефективності запропонованого ЛПК у пацієнтів груп дослідження після ВКДІ показала, що кількість пацієнтів із загостренням ХГІ у вигляді ХГС та/або лабіального герпесу в основній групі була в 2,2 рази менше ніж в групі порівняння.

В основній групі 6 пацієнтів на 3-4 добу після оперативного втручання мали ознаки легкої форми герпетичного стоматиту у вигляді появи 1-4 пухирців на слизовій оболонці нижньої та верхньої губи, що з'явилися

однократно. Температура тіла у 4-х пацієнтів була в межах норми, у 2-х осіб мала субфебрильний характер, а запальні явища спостерігались до 3-5 діб.

У групі порівняння на протязі першого тижня післяопераційного періоду у 13 пацієнтів діагностовано загострення ХГІ у вигляді герпетичного стоматиту легкого та середнього ступеня тяжкості. У всіх пацієнтів визначались прояви ХГС на губах у вигляді пухирців та на шкірі навколо губ. У 2-х пацієнтів (15,4 %) об'єктивно визначалась наявність до 6-9 згрупованих пухирців та ерозій на слизовій оболонці перехідної складки, губ, щік, які виникали у 2-3 етапи, що супроводжувалось підвищенням температури тіла до 38,00 С, із ознаками регіонарного лімфаденіту, який зберігався деякий час після одужання, а термін захворювання склав 7-9 діб.

Що стосується гігієнічного догляду за порожниною рота, то в осіб групи порівняння він погіршився (на 31,2 % через 7 діб після ВКДІ, $p < 0,05$), що можна пояснити больовими відчуттями при чистці зубів через наявність висипань на губах й СОПР. В основній групі індекс ОНІ-S майже не змінювався протягом 3-х тижнів, проте залишався дещо більшим показника КГ.

Разом з погіршенням гігієни порожнини рота в осіб групи порівняння збільшилися в 2 рази і пародонтальні індекси, проте на 21-шу добу вони хоч і були більшими, проте не мали достовірних відмінностей від показників основної групи ($p > 0,05$).

Результати біохімічного дослідження ротової рідини пацієнтів на 7-му добу після проведення ВКДІ свідчать про відмінності вивчаємих показників в групах спостереження. Так, в осіб основної групи активність каталази була більшою на 20,5 %, лізоциму – в 1,3 рази, індекс АПІ – на 29,4 %, активність еластази була меншою в 1,7 разів, уреазі – в 1,6 разів, вміст МДА – на 14,2 % в порівнянні з групою осіб без застосування ЛПК. Вміст прозапальних інтерлейкінів ІЛ-1 та ІЛ-6 був нижчий на 23,5 % та 15,0 % відповідно ($p < 0,05$).

Ступінь дисбіозу, що відображає мікробне обсіменіння порожнини рота, в основній групі хворих на 7-му добу була меншою на 33,3 % ніж в групі порівняння, а на 21-шу добу – на 35,3 %, що свідчить про антидисбіотичну дію препарату Квертулін, який входить до складу ЛПК.

До 21-ї доби спостерігалася нормалізація показників ротової рідини в обох групах, але тільки в основній групі майже до показників контрольної групи ($p > 0,05$).

Що стосується показників інтерферогенезу, то простежувалася наступна динаміка. До ВКДІ вміст IFN- α у сироватці крові осіб групи порівняння та основної групи був нижчим показників контрольної групи на 39,4 % й 34,4 % відповідно, на 7-му добу – на 31,2 % й 24,5 % відповідно, на 21-шу добу – на 27,4 % й всього на 11,9 % відповідно.

Аналогічна динаміка простежується і у вмісті IFN- γ , який був нижчий до ВКДІ на 50,36 % й 45,4 % відповідно, на 7-му добу – на 39,7 % й 26,4 % відповідно, на 21-шу добу – на 33,4 % й 17,7 % відповідно.

Таким чином, використання ЛПК у пацієнтів основної групи сприяло більш вираженому усуненню недостатності в системі інтерферону, що, в свою чергу, призвело до розвитку відповідної імунної реакції.

Кількісна оцінка Т-клітин характеризувала покращення стану клітинного імунітету, яка полягала у зростанні на 21-шу добу кількості CD3+ клітин до $69,47 \pm 2,54$ %, CD4+ – до $43,59 \pm 2,35$ %, CD16+ – до $21,73 \pm 1,37$ %, CD56+ – до $11,02 \pm 0,83$ %, CD4 / CD8 – $1,82 \pm 0,01$ ($p < 0,05$). Тобто запропонований ЛПК на 21-шу добу після виконання ВКДІ дозволив усунути порушення в системі клітинного імунітету й наблизити його рівень до показників КГ.

Проведена порівняльна клініко-лабораторна оцінка віддалених результатів (через 6 і 12 місяців) біохімічних та імунологічних досліджень у пацієнтів із ХГІ після ВКДІ характеризувала стабілізацію гомеостазу порожнини рота. Слід зауважити, що у першій групі, де хворим застосовували ЛПК, через 6 місяців після ВКДІ рівень сіалових кислот у

ротовій рідині був нижчий на 17,8 %, через 12 місяців – на 16,7 % на порівняно з аналогічними показниками у другій групі. Також рівень IL-1 у пацієнтів першої групи був нижче на 19,2 % порівняно з показником 2-ї групи через 6 місяців після ВКДІ.

Таким чином, проведені дослідження дозволяють зробити висновок, що використання принципу превентивності при виконанні ВКДІ у пацієнтів із ХГІ надає можливості запобігти її загостренню, провести профілактику розвитку запального процесу і дисбіозу СОПР.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено нове вирішення актуального наукового завдання стоматології – підвищення ефективності профілактики загострення хронічної герпетичної інфекції у пацієнтів в умовах проведення дентальної імплантації шляхом використання лікувально-профілактичного комплексу засобів протівірусної, імуномодельюючої та антидисбіотичної дії.

1. Встановлено, що серед пацієнтів, які звертаються за стоматологічною допомогою, 72,1 % осіб інфіковані вірусом простого герпесу 1/2 типу. Вперше показано, що після проведення дентальної імплантації загострення хронічної герпетичної інфекції спостерігається у 37,1-42,9 % осіб, яке найбільше залежить від форми хронічного герпетичного стоматиту ($r = 0.938$), часу проведення оперативного втручання ($r = 0.988$).

2. Показано, що персистенція вірусу простого герпесу 1/2 типу в організмі людини ослаблює місцевий антиоксидантний захист (зменшення активності каталази на 20,6-22,4 %, індексу АПІ в 2,8-3,2 рази в порівнянні із неінфікованими пацієнтами), неспецифічну резистентність (зниження активності лізоциму в 2 рази), збільшує мікробне обсіменіння порожнини рота (підвищення ступеня дисбіозу в 4,2-4,5 разів), інтенсифікує перекисне окислення ліпідів (збільшення вмісту МДА в 2,4-2,6 разів), знижує імунологічну резистентність хворих (зниженні кількості CD3+ на 25,4 %, CD4+ на 17,2 %, CD16+ на 19,3 %, CD56+ на 24,2 %, CD4 / CD8 на 36,9 %, зменшення вмісту IFN- α в 1,52-1,65 разів та IFN- γ у 1,83-2,02 рази, зростання в ротовій рідині вмісту запальних цитокінів IL-1 та IL-6 в 2,75 рази й 1,45 рази відповідно).

3. За результатами проведених кореляцій між основними складовими патологічного процесу у пацієнтів з хронічної герпетичною інфекцією доведено прямий зв'язок прогресуючої метаболічної інтоксикації із значними змінами з боку імунної системи, як клітинної, так і гуморальної її ланок (зворотній кореляційний зв'язок між вмістом МДА і IFN- α ($r = -0,863$), МДА

і IFN- α ($r = -0,903$) та прямі виражені кореляційні зв'язки: між показниками каталази і IFN- α ($r = 0,783$), каталази і IFN- γ ($r = 0,963$); між вмістом CD3+-лімфоцитів і IFN- α ($r = 0,733$), CD3+-лімфоцитів і IFN- γ ($r = 0,813$), CD4+-лімфоцитів і IFN- α ($r = 0,483$), CD4+-лімфоцитів і IFN- γ ($r = 0,763$).

4. Для профілактики можливого загострення хронічної герпетичної інфекції в осіб при проведенні дентальної імплантації запропоновано комплекс засобів протівірусної, імуномодельючої й антидисіботичної дії та показано, що його застосування зменшує кількість осіб з рецидивом хронічного герпетичного стоматиту в 2,2 рази після проведення оперативного втручання.

5. Доведено, що застосування запропонованого лікувально-профілактичного комплексу в осіб з хронічною герпетичною інфекцією в умовах проведення дентальної імплантації сприяє покращенню гігієни порожнини рота (на 31,2 %), зменшенню запального процесу в пародонті (в 2 рази), більш швидкій нормалізації гуморальної (збільшення IFN- α на 17,5 % та IFN- γ на 19 %) й клітинної ланок (збільшення CD3+ на 9,6 %, CD4+ на 7,5 %, CD56+ на 13,4 %, CD4 / CD8 на 15,2 %) імунної системи при порівнянні з групою осіб, що отримували базову терапію.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Пацієнти із хронічною герпетичною інфекцією при проведенні дентальної імплантації потребують профілактичних заходів щодо запобігання загострення хронічної герпетичної інфекції, особливо особи з тяжкою формою герпетичного стоматиту й з несприятливими анатомо-топографічними умовами, що продовжує тривалість оперативного втручання.

2. Пацієнтам із хронічною герпетичною інфекцією напередодні проведення операції внутрішньокісткової дентальної імплантації рекомендовано призначення лікувально-профілактичного комплексу за схемою профілактики із комбінацією специфічного протівірусного препарату «Аміксин® ІС» (по 0,125 г 1 раз на тиждень, 4 тижні) та після проведення операції внутрішньокісткової дентальної імплантації прийом імуномодулятора «Квертулін» (2 таблетки 3 рази на день після їжі 4 тижні).

3. При загостренні герпетичного стоматиту у післяопераційному періоді після внутрішньокісткової дентальної імплантації у пацієнтів із хронічною герпетичною інфекцією проводити медикаментозну корекцію шляхом призначення препарату «Аміксин® ІС» за схемою лікування - у перші 2 дні лікування – по 0,125 г, потім – по 0,125 г через 48 годин, курсова доза – 2,5 г, та антидисбіотичний препарат «Квертулін», за схемою лікування - 2 таблетки 3 рази на день після їжі 4 тижні. Місцево: перед їдою - аплікації гелю «Камідент» на уражені ділянки слизової оболонки, полоскання порожнини рота 0,05 % розчином хлоргексидину біглюконату 2 рази на добу після їжі.

4. Пацієнтам із хронічною герпетичною інфекцією після проведення внутрішньокісткової дентальної імплантації рекомендовано використання зубної пасти «Elgydium» Anti-plaque тричі на добу без зубної щітки для підтримки належної гігієни порожнини рота.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Айзятупов Р. Ф. Клинико-эпидемиологические аспекты и комплексное лечение генитальной герпесвирусной инфекции / Р. Ф. Айзятупов, А. Е. Нагорный, Р. А. Грачев // Ж. дерматовенерол. и косметол. им. Н. А. Торсуева. – 2005. - № 1-2. – С. 87-91.
2. Алексеева Е.С. Клинико-лабораторное обоснование применения иммуномодулирующих препаратов в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта: автореф. дис. на соиск. ученой степени канд. мед. наук: 14.01.22, стоматология / Е.С. Алексеева. – СПб., 2007. – 17 с.
3. Андреева Л. А. Пептиды, обладающие антивирусной, интерферон индуцирующей и иммуномодулирующей активностями, как перспективные лекарственные препараты / Л. А. Андреева, М. В. Мезенцева, И. Ю. Нагаев и др. // «Интерферон – 2011», Сборник науч статей, М. 2012.- С.408-417
4. Бахус Г.О. Новые подходы к оценке функциональной активности лимфоцитов с помощью проточной лазерной цитометрии: [Электронный ресурс]: / автореф. дис. на соискание уч. степени к. биол. н.: спец.: .14.00.36-«Аллергология и иммунология» / Г.О. Бахус. – М., 2002. Режим доступа: <http://medical-diss.com>,
5. Беда А. В. Оценка состояния местного иммунитета у пациентов с хронической герпетической инфекцией при планировании дентальной имплантации / Ю.Г. Романова, Т.В. Чабан, А.В.Беда // Материалы национального конгресса с международным участием Паринские чтения 2016. «Обеспечение демографической безопасности при решении актуальных вопросов хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» 5 – 6 мая 2016 г., Минск : сб. трудов. – Минск : БГУ, 2016 . – С. 39-42.
6. Беда А. В. Биохимические и иммунологические показатели ротовой жидкости у пациентов с хроническим герпетическим стоматитом, нуждающихся в дентальной имплантации / Ю.Г. Романова, А.В. Беда //

Материалы Международной конференции челюстно-лицевых хирургов и стоматологов «Новые технологии в стоматологии: XXII», 16–18 мая 2017г.– СПб., 2017. – С. 102.

7. Беда А.В. Этиопатогенетическое обоснование применения лечебно-профилактического комплекса у пациентов с хронической герпетической инфекцией, нуждающихся в дентальной имплантации / Ю.Г. Романова, А.В. Беда // Запорізький медичний журнал. - 2018. - Т. 20, № 1(106). - С. 138-142.

8. Белозеров Е. С. Болезни герпесвирусной группы / Е. С. Белозеров, Ю. И. Буланьков. – Элиста: АПП «Джангар», 2005. – 64 с.

9. Белоусова Л. Г. Иммунопатогенетическое обоснование комплексного лечения острого герпетического стоматита у детей до трех лет: [Электронный ресурс]: / автореф. дис. на соискание уч. степени к. мед. н.: спец. 14.01.21 «Стоматология и челюстно-лицевая хирургия» / Л. Г. Белоусова.- Москва, 2005 Режим доступа: <http://www.dissercat.com>

10. Біда А. В. Можливості профілактики хронічного герпетичного стоматиту при дентальній імплантації / Ю.Г. Романова, А.В. Беда // Вопросы экспериментальной и клинической стоматологии (Гофунговские чтения: научно–практической конференции с международным участием, в рамках празднования 210–летия ХНМУ и международного дня стоматолога, 10 фев. 2015г., – Х., 2015. – Вып. 11. – Ч. 2. – С. 118–119.

11. Біда А. В. Можливості профілактики загострення хронічної герпетичної інфекції при дентальній імплантації / Ю.Г. Романова, А.В. Беда // Новини стоматології. Матеріали 3 Національного українського стоматологічного конгресу «Міжнародні стандарти профілактики та лікування і їх впровадження в практику лікаря-стоматолога»:, 22–23 жовт. 2015 р., Київ. – 2015. – № 4 (85). – С. 122.

12. Біда А. В. Використання симбіотики у профілактиці хронічної герпетичної інфекції при дентальній імплантації (тези доповіді) / Ю.Г. Романова, А.В. Біда // Матеріали Науково–практичної конференції з

міжнародною участю, присвяч. 150-річчю з дня народження Д. К. Заболотного «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених)»: 21–22 квіт. 2016 р., Одеса :. – Одеса : ОНМедУ, 2016. – С. 137–138.

13. Біда А. В. Стан місцевого імунітету у пацієнтів з хронічною герпетичною інфекцією при плануванні дентальної імплантації / Ю.Г. Романова, А.В. Біда // Питання експериментальної та клінічної стоматології: зб. науч. праць. – Вип. 12. – Х.: ХНМУ, 2016. – С. 443–446

14. Біда А. В. Імунологічні маркери оцінки гомеостазу ротової порожнини у пацієнтів з хронічною герпетичною інфекцією, які потребують дентальної імплантації / Ю.Г. Романова, А.В. Біда // Збірник наукових праць з актуальних проблем медицини, стоматології. міжнародної науково-практичної конференції пам'яті професора В. П. Голіка «Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини» 25 листопада 2016, Харків: – Х., 2016. – С. 161–163

15. Біда А. В. Спосіб профілактики ускладнень при дентальній імплантації у пацієнтів із хронічною герпетичною інфекцією за допомогою противірусного та антидисбіотичного препаратів / Ю.Г. Романова, А.В.Біда // Інформ. лист № 269 Одес. нац. мед. ун-т МОЗ України – К., 2016. – 4 л. – Вип. 24 із пробл.

16. Біда А. В. Визначення впливу хронічної герпетичної інфекції на рівень місцевого імунітету в умовах дентальної імплантації / Ю.Г. Романова, А.В. Біда // Одеський медичний журнал. – 2017. – № 5 (163). – С. 22-25.

17. Біда А. В Профілактика герпетичної інфекції в умовах дентальної імплантації: сучасний погляд на проблему / Ю.Г. Романова, А.В.Біда // Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine : international research and practice conference, 28–29 April 2017, Lublin. – Lublin, 2017. – P. 174–177.

18. Біда А. В. Оцінка динаміки біохімічних та імунологічних маркерів ротової рідини у пацієнтів з хронічним герпетичним стоматитом,

які потребують дентальної імплантації / Ю.Г. Романова, А.В.Біда // Одеський медичний журнал. – 2017. – № 1 (159). – С. 35-38.

19. Біда А. В. Оцінка віддаленої динаміки біохімічних та імунологічних маркерів ротової рідини у пацієнтів з хронічним герпетичним стоматитом, які потребують дентальної імплантації / Ю.Г. Романова, А.В. Біда // Вісник проблем біології і медицини. - 2017. - Т. 2 (140), вип. 4. - С. 244-247.

20. Біда А. В. Особливості імунологічного статусу носіїв герпесвірусної інфекції / А.В.Біда // Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених) : наук.-практ. конф. з між нар. участю, присвячена 100-річчю з дня народження І. Г. Герцена. Одеса, 27-28 квітня 2017 року : програма. – Одеса : ОНМедУ, 2017. – С. 120.

21. Біда А. В. Динаміка маркерів запалення у ротовій рідині хворих на хронічну герпетичну інфекцію після дентальної імплантації у віддалених термінах спостереження / Ю.Г. Романова, А.В.Біда // Український журнал медицини, біології та спорту. - 2017. - № 5 (7). - С. 141-146.

22. Біда А. В. Спосіб профілактики ускладнень у носіїв хронічної герпетичної інфекції при дентальній імплантації / Ю.Г. Романова, А.В.Біда // Патент на корисну модель України №123044 бюлетень. № 3 від 12.02.2018 р.

23. Біда А. В. Застосування лікувально-профілактичного комплексу для профілактики ускладнень у пацієнтів із хронічною герпетичною інфекцією при проведенні дентальної імплантації / Ю.Г. Романова, А.В. Біда // Методичні рекомендації - Одеса : ТОВ «УДАЧА», 2018. – 22 с.

24. Біда А. В. Показники імунологічних маркерів сироватки крові та рівня мінерального обміну ротової рідини у хворих на хронічну герпетичну інфекцію в оцінці лікувально-профілактичного комплексу при дентальній імплантації / Ю.Г. Романова, А.В.Біда // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2018. – Т. 18, Вип. 1 (61). – С. 217–221

25. Біда А. В. Оцінка ефективності лікувально-профілактичного комплексу за динамікою імунобіохімічних маркерів ротової рідини, системи інтерферону та клітинного імунітету у хворих на хронічну герпетичну інфекцію при плануванні дентальної імплантації / Ю.Г. Романова, Т.В. Чабан, А.В.Біда // Вісник проблем біології і медицини. - 2018. - Т. 2 (143), вип. 1. - С. 345-350.

26. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: метод. рекомендации / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.]. – Одесса КП ОГТ, 2010. – 16 с

27. Биохимия органов полости рта: учебное пособие для студентов факультета подготовки иностранных студентов / Л.М. Тарасенко, К.С. Непорада. – Полтава, 2008. – 70 с.

28. Болотанова М. К. Эфферентные и неэфферентные методы подготовки больных с системной патологией к дентальным имплантациям: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14. – Москва, 214. - С.3

29. Борисенко А. В. Практична пародонтологія: довідник лікаря «Стоматолог» / А. В. Борисенко, М. Ю. Антоненко, Л. Ф. Сідельнікова. – К.: Здоров'я України, 2011. – 469 с

30. Ванцян А. В. Комплексная иммунопрофилактика осложнений при дентальной имплантации с использованием ультразвука: [Электронный ресурс]: / автореф. дис. на соискание уч. степени к. мед. н.: спец. 14.01.21 «Стоматология» / А. В. Ванцян – Москва, 2008. Режим доступа: <http://www.dissercat.com>

31. Влияние иммунного воспаления на развитие симптомов гальваноза полости рта / Т. Ф. Данилина, Д. В. Михальченко, А. В. Жидовинов [и др.] // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 47–49.

32. Влияние зубного эликсира «Биодент-4» на состояние полости рта у пациентов со съёмным протезированием / Ю.Г. Романова, Н.В. Рожкова, Л.Н. Россаханова // Вісник стоматології. – 2010. – № 1. – С. 46–48.

33. Волкова М.Н. Исследование интерлейкина-1 β , интерферона- γ , интерлейкина-2 в ротовой жидкости пациентов с хроническим генерализованным периодонтитом, хроническим гингивитом и периодонтально здоровых / М.Н. Волкова, В.В. Янченко // Цитокины и воспаление. – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 46–51

34. Вплив розробленого лікувального гелю на стан слизової оболонки рота при стоматиті / Л. С. Кравченко, Г. М. Солоденко, Н. О.Бас, О. П. Розуменко // Український стоматологічний альманах. – 2012. - № 1. – С. 36-38

35. Гевкалюк Н.А. Імунобіологічні аспекти патогенезу, профілактика та лікування уражень слизової оболонки порожнини рота і слиних залоз у дітей при грипі та інших респіраторних вірусних інфекціях: автореф. дис. на соискание уч. степени д. мед. н.: спец. 14.01.21 «Стоматологія» / Н.О. Гевкалюк. - Одеса, 2015.- С. 429,

36. Герпесвирусная инфекция: современные аспекты клиники, диагностики и лечения / А. Д. Дюдюн, Н. Н. Полион, Т. Н. Полишко [и др.] // Клінічна імунологія. Алергологія. Імунологія. – 2007. - № 2 (07). – С. 55-59.

37. Герпесвирусная инфекция / А. К. Полукчи, П.В. Нартов, А.А. Швайченко [и др.]; под ред. В. П. Малого. – М.: Эксмо, 2009. – 304 с.

38. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. / С. Гланц. – М.: Практика, 1998. – 459 с.

39. Гранитов В.М. Герпесвирусная инфекция. — М.: Медицинская книга, Н. Новгород: Издательство НГМА, 2001. - 88 с

40. Гутор Н.С. Характеристика змін біохімічних показників ротової рідини у хворих на альвеоліт / Н.С. Гутор // Новини стоматології. – 2013. – № 3 (76). – С. 56–58.

41. Данилина Т. Ф Влияние иммунного воспаления на развитие симптомов гальваноза полости рта / Т. Ф. Данилина, Д. В. Михальченко, А. В. Жидовинов [и др.] // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 47–49

42. Дентальная имплантация: учебное пособие / сост.: Сельский Н.Е., Буляков Р.Т., Галиева Э.И., Гуляева О.А., Викторов С.В., Трохалин А.В., Коротик И.О. – Уфа: Изд-во ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2016. – С.17.

43. Дентальная имплантология. Основы теории и практики: учебное пособие / сост. Неспрядько В., Куц П. - Издательство "Саммит Книга", г. Киев, 2016 348с.

44. Дудин М.А. Опыт использования рентгеновской компьютерной томографии при планировании дентальной имплантации / М.А. Дудин, И.Ю. Паутов // Материалы Международной конференции - Томск, 2001, с.325-326

45. Еленская Ю.Р. Клинико-патогенетическое обоснование герпетического стоматита у детей, методы терапии: [Электронный ресурс]: / автореф. дис. на соискание уч. степени к. мед. н.: спец. 14.01.09 – инфекционные болезни / Ю.Р. Еленская. – Витебск, 2016. - С. 3 Режим доступа: <http://rep.bsmu.by>

46. Елизарова В.М. Современный взгляд на лечение острого герпетического стоматита у детей / В.М. Елизарова, Л.Н. Дроботько, С.Ю. Страховая // Труды VI съезда Стоматологической ассоциации России. М., 2000. - С. 268-269.,

47. Елизарова В.М. Лечение острого герпетического стоматита у детей. Новые возможности / В.М. Елизарова, С.Ю. Страховая, Л.Н. Дроботько // Стоматология 2001: Сб. тезисов. «Стоматология на пороге третьего тысячелетия». М., 2001.-С. 181-182

48. Елизарова В.М. Острый герпетический стоматит у детей / В.М. Елизарова, Л.Н. Дроботько, С.Ю. Страхова // Медицинская помощь. — 2001. №4. — С.27-29.

49. Ершов Ф. И. Интерфероновый статус при различных заболеваниях / Ф. И. Ершов, Е. П. Готовцева, Л. А. Лаврухина // Вопр. вирусологии.— 1990.— № 6.— С. 444–447,

50. Ершов Ф. И. Противовирусные средства / Ф. И. Ершов, Н. П. Чижев., Э. П. Тазулахова — Санкт-Петербург, 1993. - 103 с.

51. Ершов Ф.И., Современный арсенал антигерпетических лекарственных средств / Ф.И. Ершов, Т.П. Оспельникова // Инфекции и микробная терапия.- 2001.- Т.3.- №4.-С.100-104

52. Железнова Г.Ф. Механизмы взаимодействия возбудителя инфекции и иммунной системы хозяина // Инфекционные болезни. – 2006. – Т. 4, № 3. – С. 69–77.

53. Захворювання слизової оболонки порожнини рота / М.Ф. Данилевський, О.Ф. Несин, Ж.І. Рахній, за ред. М.Ф. Данилевського – К. Здоров'я. 1998 С. С.105-106 - Режим доступу: <https://studfiles.net>

54. Иванюшко Т.П. Комплексное изучение механизмов развития хронического воспаления в пародонте / Т.П. Иванюшко, Л.В. Ганковская, Л.В. Ковальчук и др. // Стоматология. - 2000. - №4. - С.13-16.

55. Измestьева А. В. Морапренилфосфаты: экспериментальное изучение противовирусной и иммуномодулирующей активности / А. В. Измestьева, А. В. Саличев, М. В. Мезенцева и др. // Интерферон – 2011 Сборник научных статей, М. 2012. - С. 431-439 Режим доступа: <http://interferons.ru>

56. Измestьева А. В Иммуномодулирующая и противовирусная активность морапренилфосфатов (МПФ) / А.В. Измestьева, А.В. Саличев, М.В. Мезенцева и др. // Интерферон – 2011 Сборник научных статей, М. 2012. - С. 440-43945 Режим доступа: <http://interferons.ru>

57. Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н.Д. Ющука, Ю.А. Венгерова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 1056 с

58. Исаков В. А. Герпесвирусные инфекции человека / В. А. Исаков, Е. И. Архипова // Пособие для врачей. СПб.: Спецлит. – 2006. – 300 с.

59. Исаков В.А. Перспективы терапии и профилактики простого герпеса с монотонным типом рецидивирования / В.А. Исаков, Д.К. Ермоленко, Д.В. Исаков // Терапевтический Архив. - 2011. - №11. – С.65-69

60. Казакова Ю. М. Изменение показателей минерального обмена в ротовой жидкости у больных с одонтогенными абсцессами челюстно-лицевой области / Ю. М. Казакова, И. О. Походенько-Чудакова // Материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. I съезду сиалологов Российской Федерации. «Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний и повреждений слюнных желёз». М. – Тверь: ООО «Издательство Триада», 2009. С. 37–38

61. Казанцева И.А. Герпетическая инфекция полости рта у детей. Острый герпетический стоматит (часть 1) // Детская стоматология. 2000. - №1-2 / (3, 4). - С.69-72.

62. [Казмирчук В.Е.](#) Рекомендации по лечению герпесвирусных инфекций человека / [В.Е. Казмирчук](#), Д.В. [Мальцев](#) // Украинский медицинский журнал [№ 5 \(91\) – IX/X 2012 г.](#) Режим доступа <http://www.umj.co m.ua>

63. Киселев О.И. Интерферон-гамма: новый цитокин в клинической практике. / О.И. Киселев, Ф.И. Ершов, Деева Э.А. // Ингарон. – М.: Димитрейд График Групп, 2007. – 348

64. Ковач И.В. Применение мукозального геля «Квертулин» в комплексном лечении поражений слизистой оболочки полости рта при острых формах лейкемии у детей / И.В. Ковач, Ю.В. Хотимская // Современная стоматология. – 2015. – № 3. – С. 42–45.

65. Ковшар І.П. Стан деяких показників гомеорезису ротової порожнини після установки вінірів / І.П. Ковшар, О.А. Макаренко // Таврический медицинский вестник. – 2013. – Т. 16, № 4(64). – С. 80–83.

66. Крючков Д.Ю. Изменение уровня про- и противовоспалительных цитокинов у больных с генерализованным парадонтитом в сочетании с метаболическим синдромом под влиянием комплексного лечения с применением препаратов, повышающих чувствительность тканей к инсулину / Д.Ю. Крючков // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Том 15, № 2, ч. 3(58). – С. 117–121

67. Кубанова А.А. Герпетическая инфекция: особенности течения, диагностика, проблемы лекарственной резистентности / А.А. Кубанова, А.Б. Зудин // Вестн. дерматологии. 2000. - № 3. - С. 10-16
68. Лабис В. В. Принципы комбинированного применения антибактериальных и противовоспалительных препаратов для профилактики и лечения осложнений в практике современной хирургической стоматологии: [Электронный ресурс]: / автореф. дис. на соискание уч. степени к. мед. н.: спец. 14.01.21 «Стоматология» / В. В. Лабис. - ГОУВПО "Московский государственный медико-стоматологический университет"- Москва, 2007.- 162 с. Режим доступа: www.dissercat.com
69. Левицкий А. П. Лечебно-профилактический синергизм флавоноида, пребиотика и цитрата кальция / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, Е. М. Левченко, О. Ю. Цисельская // Український біофармацевтичний журнал Матеріали науково-практичної Конференції «Сучасні проблеми біологічної хімії» - Харків 2013.- № 4 (27) - С. 23-25 - Режим доступа: <http://dspace.nuph.edu.ua>
70. Лесницкий А. И. Опыт применения гевирана в комплексной терапии герпесвирусных заболеваний / А. И. Лесницкий, М. А. Лесницкий, И. П. Турчина // Дерматологія та венерологія. – 2006. - № 3 (33). – С. 75-78.
71. Лечебно-профилактические зубные эликсиры : учеб. пособие / К. Н. Косенко, Ю. Г. Романова, И. П. Дзулит [и др.] ; под. ред. А. П. Левицкого. – Одесса : КП ОГТ, 2010. – 246 с
72. Лечебно-профилактический синергизм флавоноида, пребиотика и цитрата кальция / А.П. Левицкий, О.А. Макаренко, Е.М. Левченко [и др.] // Український біофармацевтичний журнал. – 2013. – № 4(27). – С. 23–24.
73. Лукиных Л. М. Роль местного иммунитета полости рта в течении хронического рецидивирующего герпетического стоматита / Л. М. Лукиных, С. А. Спиридонова // Стоматология. – 2013. - № 6. – С. 20-22.

74. Львов Н.Д. Разработка лечебных противогерпетических препаратов и диагностических тест-систем: [Электронный ресурс]: автореф. дис. д. мед. н. 1992. Режим доступа www.dissercat.com

75. Львов Н. Д. Герпесвирусы человека – системная, интегративная, лимфопролиферативная иммуноонкопатология // Российский медицинский журнал. – 2012. – № 22. – С. 11-33, Хахалин Л. Н. Вирусы простого герпеса у человека. // Consilium medicum. – 1999. – № 1. – С. 5-17

76. Мамо Дарвиш Мустафа Использование амиксина в комплексной терапии острого вирусного гепатита В [Электронный ресурс]: / автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.12 - Инфекционные болезни / Мамо Дарвиш Мустафа. - Киев 1996. Режим доступа: <http://medical-diss.com>,

77. Марданлы С.Г. Герпетическая инфекция (простой герпес). Этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика, лечение / С.Г. Марданлы, Г.И. Кирпичникова, В.А. Неверов. — Электрогорск: ЗАО «ЭКОлаб», 2011. — С. 3-7 Режим доступа <http://docplayer.ru>

78. Медицинские лабораторные анализы / В.М. Лифшиц, В.И. Сидельникова. – М., Триада-Х, 2006. – 312 с

79. Мельниченко А.В. Вопросы вирусологии / А.В. Мельниченко М.В Мезенцева, И.М. Шаповал, М.И. Трегубова, Р.Я. Подчерняева, Н.Д. Львов - 2011. - Т. 56, № 6. - С. 33-36

80. Мельниченко А. В. Значимость комплексного исследования состояния иммунитета и вирусологического обследования больных с острой и хронической герпетическими инфекциями А. В. / Мельниченко, М. В. Мезенцева, И. М. Шаповал [и др.] // «Интерферон – 2011» Сборник научных статей. - М. 2012 - С. 347-355 Режим доступа: <http://interferons.ru>

81. Мельничук Г.М. Дослідження впливу комплексного лікування на цитокіновий профіль ротової порожнини у разі генералізованого парадонтиту / Г.М. Мельничук // Світ медицини та біології. – 2011. – № 2. – С. 134–138

82. Микроэкология полости рта и ее роль в развитии стоматологических заболеваний: монография / В. С. Крамарь, С. В. Дмитриенко, Т. Н. Климова [и др.] // Волгоград: Издательство ВолГМУ, 2010. – 238 с.

83. Миргазизов М.З. Критерии эффективности в дентальной имплантологии / М.З. Миргазизов, А.М. Миргазизов // Российский стоматологический журнал – 2000 – № 2 – С. 4-7.

84. Михальченко В.Ф. Показатели местного иммунитета при гальванозе полости рта / В.Ф. Михальченко, А.В. Жидовидов, Л.Н. Денисенко [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1. – С. 303–306

85. Морозенко Д.В. Методи дослідження маркерів метаболізму сполучної тканини у сучасній клінічній та експериментальній медицині / Д.В. Морозенко, Ф.С. Леонтьєва // Молодий вчений: науковий журнал. – 2016. – № 2(29). – С. 168 – 172

86. Мусин М. Н. Гигиена полости рта при протезировании с использованием имплантатов // Пародонтология. 2000. - №1. - С. 26-32

87. Мукозальные гели – эффективная лекарственная форма при стоматогенной патологии / А.П. Левицкий, О.А. Макаренко, Е.П. Ступак [и др.] // Український біофармацевтичний журнал. – 2013. – № 4(27). – С. 23

88. Наби-Заде К. Т. Комплексная противовирусная и иммунозаместительная терапия сочетанной герпетической инфекции: [Электронный ресурс]: / автореф. дис. на соискание уч. степени к. мед. н.: спец. 14.00.11 «Кожные и венерические болезни» / К. Т. Наби-Заде/ 2003. Режим доступа <http://www.dissercat.com>

89. Никитин Е. В. Амиксин — эффективный стимулятор интерфероногенеза Электронный ресурс Режим доступу <http://www.provisor.com.ua>.

90. Новикова Е.Н. Применение современных форм хлоргексидинсодержащих препаратов в комплексном лечении пародонтита

[Электронный ресурс]: / автореф. дис. на соискание уч. степени к. мед. н.: спец. 14.01.21 «Стоматология и челюстно-лицевая хирургия» / Е.Н. Новикова / Москва. - 2004 Режим доступа: <http://www.dissercat.com>

91. Омеляненко Н.П., Слуцкий Л.И.. Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия) Том 1 / Под редакцией С.П. Миронова // М. – Известия. – 2009. - 380 с.

92. Олесова В.Н. Биомеханическое обоснование замковых креплений в мостовидных протезах с опорой на зубы и внутрикостные имплантаты / В.Н. Олесова, Т.Т. Долидзе, А.С. [и др.] // Российский стоматологический журнал, 2000. № 4. - с. 7-10

93. Панин А.М. Использование препарата коллапан при лечении поздних осложнений дентальной имплантации / А.М. Панин, С.Ю. Иванов // Институт стоматологии. 2002. - №1. - с. 21-23

94. Параскевич В.Л. Дентальная имплантология. Основы теории и практики. Минск, 2002. - 356 с

95. Петрушанко Т.О. Вірусні інфекції, прояви в щелепно-лицевій ділянці, фармакотерапія та профілактика: навчальний посібник / Т.О. Петрушанко, С.Ю. Чечотіна, Т.Д. Бублій - Полтава, 2013.-170с.

96. Пичугина Л.В. Изменение фенотипа лимфоцитов при не иммунодефицитных патологиях. Лабораторная медицина №9. – 2008. С. 39-44 Режим доступа <http://www.ramld.ru>

97. Полеско И.В., Иммунологический статус при простом герпесе / И.В. Полеско, Ю.С. Бутов, В.В. Малиновская, А.А. Халдин // Российский медицинский журнал. 2001. - № 6. - С. 37-38. 65 Режим доступа <https://elibrary.ru>

98. Попова О.І. Клініко-експериментальне обґрунтування застосування амізону та біфіформу у комплексному лікуванні герпетичних стоматитів у дітей і дорослих: [Электронный ресурс]: / автореф. дис. на здобуття наук. ступеня к. мед. н.: спец. 14.01.21 «Стоматологія» / О.І. Попова

/ Інститут стоматології АМН України, Одеса, 2006.- С. 3 Режим доступа: <https://ukrreferat.com>

99. Походенько-Чудакова, И.О. Прогнозирование процессов остеоинтеграции дентальных имплантатов в ранний послеоперационный период на основании биохимических показателей ротовой жидкости / И.О. Походенько-Чудакова, Т.Л. Шевела // Пути повышения качества стоматологической помощи: сб. тр. IX Всерос. науч.-практ. конф. «Образование, наука и практика в стоматологии» (20-22 февраля 2012 г.). – М: МГМСУ, РАМН, 2012. – С. 175-177

100. Почтарь В.Н. Клинические проявления герпетической инфекции в стоматологии/ В.Н Почтарь., В.Я. Скиба, А.Б. Македон // Клиническая стоматология, 2008.-N 4.-С.18-21.

101. Практикум по иммунологии. Учеб пособие для студ.высш.учеб. заведений / И.А. Кондратьева, А.А. Ярилин, С.Г. Егорова и др.; Под ред. И.А. Кондратьевой и А.А. Ярилина. – 2-е изд., испр. И доп. – М.: Издательский центр «Академия», 2004. – 272с. Режим доступа: <http://www.academia-moscow.ru>

102. Применение проточной цитометрии для оценки функциональной активности иммунной системы человека (Пособие для врачей-лаборантов) / Б.В. Пинегин, А.А. Ярилин, А.В. Симонова [и др.] / М.: 2001. – 55 с.

103. Притулина Ю.Г. Практическая значимость анализа цитокинового профиля при ряде инфекционных заболеваний / Ю.Г. Притулина, И.В. Криворучко, В.В. Шенцова [и др.] // Актуальна інфектологія – 2014. – № 1(2) – С. 40–44

104. Рабинович О.Ф. Сочетанное применение Лейкинферон с полиоксидонием при лечении рецидивирующего герпетического стоматита / О.Ф. Рабинович, И.М. Рабинович, Н.В. Разживина // Клиническая стоматология. 2003. - № 4. - С. 54-58

105. Рабинович О.Ф. Влияние иммуномодулирующей терапии на иммунный статус и течение заболевания у больных рецидивирующим

герпетическим стоматитом / О.Ф. Рабинович, И.М. Рабинович, Н.В. Разживина // Доктор Ру. – 2004. - №4. – С. 32-34

106. Растегина Т. А. Клинико-иммунологические показатели при рецидивирующем герпетическом стоматите слизистой оболочки рта у беременных: [Электронный ресурс]: / автореф. дис. на соискание уч. степени к. мед. н.: спец.: 14.00.21 «Стоматология» / Т. А. Растегина. – Москва, 2005
Режим доступа: <http://www.dissercat.com>

107. Резниченко Н. Ю., Профилактика обострений герпесвирусной инфекции как осложнения инвазивных косметологических процедур / Н. Ю. Резниченко, Ю. Г. Резниченко, Н. П. Красько // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2010. – № 2. – С. 96-99.

108. Романенко Е.Г. Изменения биохимического состава гликопротеинов ротовой жидкости у детей с хроническим катаральным гингивитом под влиянием лечебных мероприятий / Е.Г. Романенко // Современная стоматология. – 2013. – № 2. – С. 22–24.

109. Романова Ю.Г. Влияние зубного эликсира «Биодент-4» на состояние полости рта у пациентов со съёмным протезированием / Ю.Г. Романова, Н.В. Рожкова, Л.Н. Россыханова // Вісник стоматології. – 2010. – № 1. – С. 46–48.

110. Романова Ю.Г. Вплив комплексного лікування на оксидантно-прооксидантний статус порожнини рота у пацієнтів після різних видів протезування / Ю.Г. Романова // Вісник стоматології. – 2011. – № 4. – С. 66–68

111. Руководство по инфекционным болезням для врачей общей практики / Под ред. В.М. Семенова. – М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2008 - с. 936 <https://studfiles.net>

112. Рунова, Н. Б. Критерии интенсивности процессов регенерации костной ткани челюстей при лечении воспалительно-деструктивных процессов / Н. Б. Рунова, Е. А. Дурново // Стоматология. 2010. № 2. С. 32–34

113. Рябичева Т. Г. Стандартизация методики определения продукции цитокинов клетками крови *ex vivo* / Т. Г. Рябичева, Н. А. Вараксин, С. Л. Рыжикова, Ю. Г. Дружинина // «Интерферон – 2011» Сборник научных статей.- М. 2012 С. 311-328 Режим доступа: <http://interferons.ru>

114. Садыков М.И. Оценка состояния местного иммунитета полости рта у пациентов с полным отсутствием зубов / М.И. Садыков, А.В. Шумский, А.М. Нестеров [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – С. 213

115. Савичук Н.О. Иммуномодулятор бактериального происхождения имудон в лечении ассоциированной формы хронической кандидо-герпетической инфекции слизистой оболочки полости рта и губ у детей // Современная стоматология. 2000. - №1. — С.51-54

116. Савичук Н. О. Проявление герпесвирусной инфекции в полости рта у детей / Н. О. Савичук // Therapia. – 2009 - № 1 (33). – С. 41-44.

117. Серебряная Н.Б. Новые подходы к терапии герпесвирусной инфекции: пособие для врачей / Н.Б Серебряная., В.Н. Егорова // СПб.: Новая Альтернативная типография. 2007. - 28с

118. Спиридонова С. А. Оптимизация комплексного лечения герпетического стоматита [Электронный ресурс]: / автореф. дис. на соискание уч. степени к. мед. н.: спец.: 14.00.21 «Стоматология» / С. А. Спиридонова. – Нижний, 2013 – С.21-22 Режим доступа: <http://www.dslib.net>

119. Степанов М.И. Особенности использования витаминов и эссенциальных микроэлементов для лечения и профилактики рецидивов простого герпеса / М.И. Степанов, Г.С. Архипов // Режим доступа: <http://www.rae.ru>

120. Тидген К. В. Острый герпетический стоматит у детей / К. В. Тидген, Р. З. Уразова, Р. М. Сафина // Практическая медицина. – 2013. - № 4 (72). – С. 28-33.

121. Тимофеев А.А. Хирургические методы дентальной имплантации К.: ООО «Червона Рута-Туре», 2007. - 128 с

122. Тирская О. И., Проявления герпетической инфекции в полости рта: учебное пособие / О. И. Тирская ГБОУ ВПО ИГМУ Минздравсоцразвития России – Иркутск: ИГМУ, 2011 - С.8 Режим доступа <https://cyberleninka.ru>

123. Тирская О.И. Герпетическая инфекция в полости: современный взгляд на проблему / О. И. Тирская, В. Д. Молоков // Вестник СВФУ, 2015, том 12, № 1 С.135-139

124. Тищенко М.С. Лечение больных герпетической инфекцией / М.С. Тищенко, М.Ю. Серебряков, А.В. Воронов и [др.] // Terra Medica .- 2006.- №4.- С.40-44

125. Уровень бета-дефенина, бапна-амидазной и эластазной активности ротовой жидкости у пациентов с хроническим периодонтитом / Н.Э. Колчанова, В.К. Окулич, А.Г. Денисенко // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2016. – № 2, Том 15. – С. 102–109]

126. Ушаков Р.В. Профилактика послеоперационных воспалительных осложнений при проведении внутрикостной дентальной имплантации с применением хлоргексидинсодержащих препаратов / Р.В. Ушаков, В.Н. Царев // Новое в стоматологии. -2003. №6. - с. 96-98

127. Федорова И.Н. Лечение больных с эрозивно-язвенными повреждениями слизистой оболочки ротовой полости препаратами полиненасыщенных жирных кислот (экспериментально-клиническое исследование): автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности / И.Н. Федорова. – 14.00.21 – стоматология. – Минск, 2007. – 24 с

128. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков: метод. рекомендации / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И.А. Селиванская [и др.]. – Киев: ГФЦ, 2007. – 26 с.

129. Філоненко М. Б. Особливості вільнорадикального окислення і стану антиоксидантної системи у жінок, хворих на інфаркт міокарда / М. Б.

Філоненко // Науковий вісник Ужгородського університету. Сер. Медицина. – 2007. – Вип. 31. – С. 49–51.

130. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления об иммуномодуляторах / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Врач. 2003. -№11. - С.41-45

131. Халдин А.А. Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии / А.А. Халдин, А.Н. Львов., Ю.А. Маркова, Чистик О.В. - 2010.- Т.2, № 2. - С. 59-65

132. Халдин А. А. Воспроизведенные ациклические синтетические нуклеозиды в этиотропной терапии рецидивов простого герпеса / А. А. Халдин, А. Д. Гилядов, О. Н. Быханова, Д. Р. Исаева // Клиническая дерматология и венерология. – 2014. – № 2. – С. 1-4

133. Харламова Ф.С. Иммунокоррегирующая и противовирусная терапия персистирующей герпетической инфекции у детей с рецидивирующим крупом и обструктивным бронхитом / Ф.С.Харламова, Т.П. Легкова, Л.И. Фельдфикс [и др.] // Педиатрия. - 2007. Т.86, №4. - С.73-78. Режим доступа: <http://www.dissercat.com>

134. Харыбина Ю. С. Профилактическое применение дарсонвализации и антибактериальных препаратов при хроническом рецидивирующем афтозном стоматите: [Электронный ресурс]: / автореф. дис. на соискание уч. степени к. мед. н.: спец.: 14.00.21 «Стоматология» / Ю. С. Харыбина. – Москва - 2005 - Режим доступа: <http://www.dissercat.com>

135. Хисматуллина Ф. Р. Совершенствование диагностики и лечения больных хроническим генерализованным пародонтитом, ассоциированным с герпесвирусной инфекцией [Электронный ресурс]: / автореф. дис. на соискание уч. степени к. мед. н.: спец.: 14.00.21 «Стоматология» / Ф. Р. Хисматуллина.- Пермь-2008 Режим доступа <http://medical-diss.com>

136. Царева Т. В. Лечебно-диагностическая тактика при дентальной имплантации у пациентов-носителей вирусов семейства HERPESVIRIDAE: [Электронный ресурс]: / автореф. дис. на соискание уч. степени к. мед. н.:

спец. 14.01.14 «Стоматология» / Т. В. Царева – Москва - 2012. - Режим доступа: <http://www.referun.com>

137. Цепов Л. М. Физико-химические и метаболические параметры ротовой жидкости и слюны как индикаторы состояния организма (обзор литературы) / Л. М. Цепов, Е. Л. Цепова, М. М. Нестерова // DENTALMAGAZINE, 2010. – Режим доступа: <https://dentalmagazine.ru>

138. Чижов Н. П. Клинические исследования переносимости и интерферониндуцирующей активности амиксина / Н. П. Чижов, Т. Т. Смальская, Н. И. Бойченко // Вопросы вирусологии. 1990.— № 5.— С. 411–414.,

139. Чижов Н. П. Молекулярная стратегия — новый этап химиотерапии вирусных инфекций // Вопросы вирусологии. 1992.— № 3.— С.177–178

140. Шевела, Т.Л. Изучение воздействия различных комплексов послеоперационного лечения на процессы остеоинтеграции дентальных имплантатов по данным биохимических показателей минерального обмена ротовой жидкости / Т.Л. Шевела, И.О. Походенько-Чудакова // Материалы 10-ой междунаро. научн.-практ. конф. по стоматологии в рамках 7-ой междунаро. специализир. выставки «Стоматология Беларуси 2011» (Минск, 9–11 ноября 2011г.); под ред. Н.А. Юдиной. – Минск: ЗАО «Техника и коммуникации», 2011. – С. 319-321.

141. Шевела, Т.Л. Динамика биохимических показателей ротовой жидкости в послеоперационном периоде у пациентов при выполнении отсроченной дентальной имплантации / Т.Л. Шевела, И.О. Походенько-Чудакова // Медицинский журнал. – 2011. – Т. 35. - № 1. – С. 113-116

142. Шевела Т. Л. Клинико-лабораторные характеристики остеоинтеграции при дентальной имплантации и влияние на них рефлексотерапии: [Электронный ресурс]: / автореф. дис. на соискание уч. степени к. мед. н.: спец.: 14.00.21 «Стоматология» / Т. Л. Шевела – Минск, 2013. – С.3. - Режим доступа: <https://www.bsmu.by>

143. Щелкунов К.С. Особенности изменения иммунного статуса ротовой жидкости при ортодонтическом лечении / К.С. Щелкунов, О.А. Щелкунова // Журнал «Медицина и образование Сибири». – 2015. – № 1. – Режим доступа: <http://ngmu.ru>

144. Эффективность лечения хронического катарального гингивита у больных с гепатобилиарной патологией с использованием гепатопротектора и пробиотика / А.П. Левицкий, С.А. Демьяненко, М.И. Скидан [и др.] // Інновації в стоматології. – 2013. – № 2. – С. 5–9

145. Юрченко М.Ю. Хирургическое лечение пародонтита с применением обогащенной тромбоцитами плазмы // Клиническая Стоматология, 2003, № 2, с.46-48

146. Яночкина Н. С. Комплексное применение магнитолазерной терапии и дентальной адгезивной пасты солкосерила для профилактики и лечения хронического рецидивирующего афтозного стоматита: [Электронный ресурс]: / автореф. дис. на соискание уч. степени к. мед. н.: спец.: 14.00.51 «Восстановительная медицина» / Н. С. Яночкина. - Москва, 2006, С.1- Режим доступа: <http://www.dslib.net>

147. Beklen A. Gingival Tissue and Crevicular Fluid Cooperation in Adult Periodontitis / A. Beklen [et al.] // J. Dent Res. – 2006. – Vol. 85, № 1. – P. 59–63.

148. Bida A.V. Modern view at prevention of chronic herpes infection in case of dental implantation / A.V. Bida // Modern science - Moderní věda. – 2017. – N 2. – P. 105–113

149. Bradley H., Markowitz L. E., Gibson T, McQuillan G. M. Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2 United States, 1999-2010. // J. Infect Dis., – 2014. –Vol. 209 (3). – P. 325-333

150. Cheever A. Immunopathology of Schistosomiasis mansoni in mice and men / A. Cheever, K. Hoffmann, T. Wynn // Immunol. Today. – 2000. – Vol. 21. – P. 465-466.

151. Dermatologic Manifestations of Herpes Simplex Treatment & Management 2016 Author: Joseph S Eastern <http://emedicine.medscape.com/>

152. European guideline for the management of genital herpes/ R. Patel, S. Alderson et al. // Int. J. STD AIDS. - 2011. - Vol. 22, № 1. - P. 1-10.
153. Gelb L. In "The human herpesviruses"// N. York, Raven Press, 1993
154. Grishakova A. N Нарушения в системе цитокинов при остром герпетическом стоматите у детей / Grishakova A. N., Skiba B. Ja., Chaban T. V. [et al.] // Journal of Health Sciences. – 2014. – № 4(16). – P. 206–214.
155. IFN- γ production by antigen-presenting cells: mechanisms emerge / D. Frucht, T. Fukao, C. Bogdan [et al.] // Trends Immunol. – 2001. – Vol. 22. – P. 556-560.
156. Joseph S Eastern Dermatologic Manifestations of Herpes Simplex Treatment & Management [Электронный ресурс] – 2016 Режим доступа <http://emedicine.medscape.com>
157. Kirkwood B. R. Essential medical statistic / B. R. Kirkwood, J. A. C. Sterne ; 2-nd ed. – Blackwell Publishing, 2003. – 513 p
158. Lvov N.D. et al. Herpesvirus human,s pathology – systemic, lymphoproliferative, background in context of virus–viruses associations // Koch–Metschnikow Forum 5th Russian–German conference. Human herpesvirus Infection: Problems in HIV/AIDS, transplantation and immunosupression, dermatologic disease and pregnancy. 2008. P. 4 –5
159. Miller C. Salivary biomarkers of existing periodontal disease: a cross –sectional study / C. Miller [et al.] // J. Am. Dent. Assoc. – 2006. – № 137. – P. 322–329.
160. Primary herpetic gingivostomatitis: a case report and review of literature / Sumeet Shah, Parvathi Devi M., Ravindra SV [et al.] // TMU J. Dent. – 2014. – Vol. 1; Issue 3. – P. 119-124
161. [Quan D](#), [Hammack BN](#), [Kittelson J](#), [Gilden DH](#). Improvement of postherpetic neuralgia after treatment with intravenous acyclovir followed by oral valacyclovir. // 2006 Jul;63(7):940-2. Epub 2006 May 8.
162. Rai B. Biomarkers of periodontitis in oral fluids / B. Rai [et al.] // J. Oral Science. – 2008. – Vol. 50, № 1. – P. 53–56

163. Unsal E., Akkaya M., Walsh T. F. Influence of a single application of sublingval chlorhexidine gtl or tetracycline paste on the clinical parameters of adult peiodontitis patients. // J. Clin. - Periodontal.- 1994.- V. 21. - №5. - P. 351-355.

164. Yoshiaki N. Screening of periodontitis with salivary enzyme tests / N. Yoshiaki [et al.] // J. Oral Science. – 2006. – Vol. 48, № 4. – P. 177–183.

165. Прояви „герпесу напруження” при стоматологічних втручаннях / Т.П. Скрипникова, Л.Г. Павленко, Т.А. Хміль, Ю.В. Сенчакович // Методи поліпшення ортопедичної допомоги на Полтавщині : обл. наук.-практ. конф. - Полтава-Лубни, 2007. - С. 126-129.

166. Кузнецова О.Ю. Профилактика рецидивирующего герпетического стоматита у работников промышленных предприятий города Казани, часто болеющих острыми респираторными заболеваниями / О.Ю. Кузнецова, А. П. Горшенина, Л. Н. Максимовская // Стоматология. – 2016. – № 95 (5). – С. 24-26. doi: 10.17116/stomat201695524-26

167. Психологические тесты для профессионалов / авт. сост Н.Ф. Гребень. – Минск: Современ. шк., 2007. – 496с.

168. Король М.Д. Аналіз ускладнень лікування пацієнтів із ендоосальними та субперіостальними імплантатами / Д.М. Король, Г.П. Рузін // Український стоматологічний альманах. – 2009. – № 3. – С. 48-50.

169. Волосовець Т.М. Визначення вірусів сімейства Herpesviridae у зразках тканин пародонта та дослідження їх імунологічних показників у осіб із запальними та дистрофічно-запальними захворюваннями тканин пародонта, асоційованими із персистувальною герпес-вірусною інфекцією //Т.М. Волосовець // J. Clin. Exp. Med. Res., 2014;2(1):80–87.

170. Ураження шкіри обличчя та слизової оболонки порожнини рота вірусом простого герпесу I типу (клінічні прояви, діагностика, методи лікування, профілактика) : навч. посіб. для студ. мед. ВНЗ IV рівня акредитації, лікарів-стоматологів, дерматологів, педіатрів, сімейн. лікарів, лікарів інших спец. і лікарів-інтернів / П. М. Скрипников, К. Є. Іщейкін, І. П. Кайдашев [та ін.]. – Полтава : АСМІ, 2013. – 81 с.

ДОДАТОК А

ПЕРЕЛІК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Романова Ю. Г. Визначення впливу хронічної герпетичної інфекції на рівень місцевого імунітету в умовах дентальної імплантації / Ю. Г. Романова, А. В. Біда // Одеський медичний журнал. – 2017. – № 5 (163). – С. 22-25. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, заборі матеріал для подальших лабораторних досліджень, аналізі отриманих результатів, написанні статті.*

2. Романова Ю. Г. Оцінка віддаленої динаміки біохімічних та імунологічних маркерів ротової рідини у пацієнтів з хронічним герпетичним стоматитом, які потребують дентальної імплантації / Ю. Г. Романова, А. В. Біда // Вісник проблем біології і медицини (Google Scholar, Index Copernicus). – 2017. – Вип. 4, Т. 2 (140). - С. 244-247. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, лікуванні хворих, заборі матеріал для подальших лабораторних досліджень, аналізі отриманих результатів, написанні статті.*

3. Біда А. В. Динаміка маркерів запалення у ротовій рідині хворих на хронічну герпетичну інфекцію після дентальної імплантації у віддалених термінах спостереження / А. В. Біда, Ю. Г. Романова // Український журнал медицини, біології та спорту (CrossRef, Google Scholar) . – 2017. – № 5 (7). – С. 141-146. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, лікуванні хворих, заборі матеріал для подальших лабораторних досліджень, аналізі отриманих результатів, написанні статті.*

4. Романова Ю. Г. Оцінка динаміки біохімічних та імунологічних маркерів ротової рідини у пацієнтів з хронічним герпетичним стоматитом, які потребують дентальної імплантації / Ю. Г. Романова, А. В. Біда // Одеський медичний журнал. – 2017. – № 1 (159). – С. 35-38. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, лікуванні хворих, заборі*

матеріал для подальших лабораторних досліджень, аналізі отриманих результатів, написанні статті.

5. Романова Ю. Г. Этиопатогенетическое обоснование применения лечебно-профилактического комплекса у пациентов с хронической герпетической инфекцией, нуждающихся в дентальной имплантации / Ю. Г. Романова, А. В. Беда // Запорізький медичний журнал (Web of Science). – 2018. – Т. 20, № 1(106). – С. 138-142. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, лікуванні хворих, заборі матеріал для подальших лабораторних досліджень, аналізі отриманих результатів, написанні статті.*

6. Біда А. В. Показники імунологічних маркерів сироватки крові та рівня мінерального обміну ротової рідини у хворих на хронічну герпетичну інфекцію в оцінці лікувально-профілактичного комплексу при дентальній імплантації / А. В. Біда, Ю. Г. Романова // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2018. – Т. 18, Вип. 1 (61). – С. 217–221. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, лікуванні хворих, заборі матеріал для подальших лабораторних досліджень, аналізі отриманих результатів, написанні статті.*

7. Патент на корисну модель № 123044, Україна, МПК (2017.01) А61К 31/00, А61Р 31/12 (2006.01), А61Р 37/00. Спосіб профілактики ускладнень у носіїв хронічної герпетичної інфекції при дентальній імплантації / Біда А.В., Романова Ю.Г. – № u 2017 07540; Заявл. 17.07.2017; Опубл. 12.02.2018. – Бюл. № 3.

8. Романова Ю. Г. Аспекты профилактики хронической герпетической инфекции в условиях дентальной имплантации (огляд літератури) / Ю. Г. Романова, А. В. Беда // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2014. – Т. 14, Вип. 4 (48). – С. 281–283. *Участь здобувача полягає у проведенні літературного пошуку, аналізі літературних джерел, написанні огляду.*

9. Романова Ю. Г. Можливості профілактики хронічного герпетичного стоматиту при дентальній імплантації / Ю. Г. Романова, А. В. Біда // Вопросы экспериментальной и клинической стоматологии (Гофунговские чтения, в рамках празднования 210-летия ХНМУ : научн.-практ. конф. с международ. участием, г. Харьков, 10 февраля 2015 г.: тезисы докл.). – 2015. – Вып. 11, Ч. 2. – С. 118–119. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних і лабораторних досліджень, аналізі отриманих результатів, написанні тез.*

10. Романова Ю. Г. Оценка состояния местного иммунитета у пациентов с хронической герпетической инфекцией при планировании дентальной имплантации / Ю. Г. Романова, Т. В. Чабан, А. В. Беда // Обеспечение демографической безопасности при решении актуальных вопросов хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии : Нац. конгресс с международ. участием «Паринские чтения 2016», г. Минск, 5-6 мая 2016 г.: тезисы докл. – Минск : БГУ, 2016 . – С. 39-42. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних і лабораторних досліджень, аналізі отриманих результатів, написанні тез.*

11. Романова Ю. Г. Можливості профілактики загострення хронічної герпетичної інфекції при дентальній імплантації / Ю. Г. Романова, А. В. Беда // Новини стоматології (Міжнародні стандарти профілактики та лікування і їх впровадження в практику лікаря-стоматолога : 3 Нац. укр. стомат. конгрес, г. Київ, 22-23 жовтня 2015 р.: тези допов.). – 2015. – № 4 (85). – С. 122. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих результатів, написанні тез.*

12. Романова Ю. Г. Стан місцевого імунітету у пацієнтів з хронічною герпетичною інфекцією при плануванні дентальної імплантації / Ю. Г. Романова, А. В. Біда // Питання експериментальної та клінічної стоматології (Гофунговські читання, присвяч. 95-річчю кафедри терапевтичної стоматології ХНМУ та 140-річчю з дня народження проф. Є. М. Гофунга : наук.–практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 6-7

жовтня 2016 р.: тези допов.). – Вип. 12. – Х.: ХНМУ, 2016. – С. 443–446.
Участь здобувача полягає у проведенні клінічних і лабораторних досліджень, аналізі отриманих результатів, написанні тез.

13. Романова Ю. Г. Імунологічні маркери оцінки гомеостазу ротової порожнини у пацієнтів з хронічною герпетичною інфекцією, які потребують дентальної імплантації / Ю. Г. Романова, А. В. Біда // Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини : міжнарод. наук.-практ. конф., м. Харків, 25 листопада 2016 р.: тези допов. - Харків, 2016. – С. 161–163. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних і лабораторних досліджень, аналізі отриманих результатів, написанні тез.*

14. Біда А. В. Особливості імунологічного статусу носіїв герпесвірусної інфекції / А. В. Біда // Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених) : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Одеса, 27-28 квітня 2017 р.: тези допов. – Одеса : ОНМедУ, 2017. – С. 168-169.

15. Біда А. В. Профілактика герпетичної інфекції в умовах дентальної імплантації: сучасний погляд на проблему / А. В. Біда, Ю. Г. Романова // Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine : international research and practice conference, Lublin, 28-29 April 2017. – Lublin, 2017. – Р. 174–177. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних і лабораторних досліджень, аналізі отриманих результатів, написанні тез.*

16. Романова Ю. Г. Биохимические и иммунологические показатели ротовой жидкости у пациентов с хроническим герпетическим стоматитом, нуждающихся в дентальной имплантации / Ю. Г. Романова, А. В. Беда // Новые технологии в стоматологии : XXII Международ. конф. челюстно-лицевых хирургов и стоматологов, г. Санкт-Петербург, 16-18 мая 2017 г.: тезисы докл. – СПб., 2017. – С. 102-103. *Участь здобувача полягає у*

проведенні клінічних і лабораторних досліджень, аналізі отриманих результатів, написанні тез.

АПРОБАЦІЯ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Симпозіум «Пародонтологія та імплантопротектика», м. Одеса, 24 жовтня 2014 р. – доповідь.
2. Гофунгівські читання : науково–практична конференція з міжнародною участю, м. Харків, 10 лютого 2015 р. – тези.
3. 3-й Національний український стоматологічний конгрес, м. Київ, 22–23 жовтня 2015 р. – тези.
4. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених) : науково–практична конференція з міжнародною участю, м. Одеса, 21–22 квітня 2016 р. – тези.
5. Паринские чтения 2016. Обеспечение демографической безопасности при решении актуальных вопросов хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии : національний конгрес з міжнародною участю, м. Мінськ, 5 – 6 травня 2016 р. – доповідь, тези.
6. Актуальные аспекты современной эндодонтии. От теории к практике : міжнародна ендодонтична конференція., м. Одеса, 23 – 24 травня 2016 р. – стендова доповідь.
7. «Гофунговські читання» : науково–практична конференція з міжнародною участю, м. Харків, 6–7 жовтня 2016 р. – тези.
8. Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини : міжнародна науково–практична конференція пам’яті професора В. П. Голіка, м. Харків, 25 листопада 2016 р. – тези.
9. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених) : науково–практична конференція з

міжнародною участю, присвячена 100-річчю з дня народження І. Г. Герцена, м. Одеса, 27-28 квітня 2017 р. – доповідь, тези.

10. Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine : international research and practice conference, м. Люблін, Польща, 28–29 квітня 2017 р. – тези.

11. Новые технологии в стоматологии : XXII міжнародна конференція щелепно-лицевих хірургів та стоматологів, м. Санкт-Петербург, 16–18 травня 2017 р. – тези.

12. «Досягнення та перспективи розвитку сучасної стоматології» : науково-практична конференція з міжнародною участю на честь 90-річчя від дня заснування ДУ «Інституту стоматології та щелепно-лицевої хірургії», м. Одеса, 31 травня – 1 червня 2018 р. – доповідь.

ДОДАТОК В

ПРОТОКОЛ ДОСЛІДЖЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ГЕРПЕТИЧНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ, ЯКІ ПОТРЕБУЮТЬ ДЕНТАЛЬНОЇ ІМПЛАНТАЦІЇ

КАРТА ОБСТЕЖЕННЯ ПАЦІЄНТА № _____

Дата огляду " _____ " _____ 20__ г.

ПІБ _____

Місце проживання хворого, телефон _____

Дата народження _____ Стать _____

Первинний огляд / повторний огляд _____

Скарги _____

Перенесені та супутні захворювання _____

Розвиток теперішнього захворювання _____

Дані об'єктивного дослідження, зовнішній огляд, стан зубів _____

18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28		
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38		

C- карієс, P- пульпіт, Pt – періодонтит, Lp – локалізований пародонти, Gr – генералізований пародонти, R – корінь, A – відсутній, Cd – коронка, Pl – пломба, F – фасетка, ar – штучний зуб, r – реставрація, H – гемісекція, Am – ампутація, res – резекція, ріп – штифт, I - імплантація, Rp – реплантація, Dc – зубний камінь.

Прикус _____

Стан гігієни порожнини рота (Індекс Гріна-Вермільйона - ОНІ-S)

Визначення площі зубної бляшки по зафарбовуванню вестибулярних поверхонь 16, 11, 26, 31 та язичних поверхонь зубів 46, 36.

0 ☐ немає зафарбовування1 ☐ зафарбовується не більш 1/3 поверхні коронкової частини2 ☐ зафарбовується від 1/3 до 2/3 поверхні коронкової частини3 ☐ зафарбовується більш, ніж 2/3 поверхні коронкової частини

Дата / Індекс	До ВКДІ	ВКДІ (7 доба)	ВКДІ (21 доба)	ВКДІ (6 місяців)	ВКДІ (12 місяців)

Визначення кровоточивості ясенної борозни (Індекс (SBI) Мюллемана в модифікації Коуелл

Проводиться методом зондування ясеневі борозни

- 0 ☐ немає кровоточивості
 1 ☐ краплинний крововилив
 2 ☐ поява плями
 3 ☐ міжзубний проміжок заповнений кров'ю

Дата \ Індекс	До ВКДІ	ВКДІ (7 доба)	ВКДІ (21 доба)	ВКДІ (6 місяців)	ВКДІ (12 місяців)

Індекс РМА, % (Рамта, 1960)

Визначення запалення ясен

0 – запалення відсутнє

1 – запалення ясеневого сосочку
(Р)

2 – запалення ясеневого краю
(М)

3 – запалення альвеолярних ясен
(А)

в/щ

н/щ

в/щ	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28	
н/щ	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38	

$$PMA = \frac{\text{сума балів}}{3 \cdot \text{кількість зубів}} \cdot 100\%$$

0 % – норма
до 25 % – легка ступінь
важкості гінгівіту
25...50 % – середня ступінь
важкості гінгівіту
більше 50 % – важка ступінь
важкості гінгівіту

Дата \ Індекс	До ВКДІ	ВКДІ (7 доба)	ВКДІ (21 доба)	ВКДІ (6 місяців)	ВКДІ (12 місяців)

Дані рентгенівських обстежень

ОПГ _____

КЛКТ _____

**Дані лабораторних досліджень
Ротова рідина**

	День				
	До	7 доба	21 доба	6 місяців	12 місяців
Каталаза					
Еластаза					
Лізоцим					
Уреаза					
Концентрація (МДА)					
АП-індекс					
Глікопротеїни					
Сіалові кислоти					
Концентрація ІЛ -1,					
Концентрація ІЛ -4					
Концентрація ІЛ -6					
Активність кислої фосфатази (КФ)					
Рівень загального кальцію (Са)					
Рівень фосфору (Р)					

Периферійна кров

	День				
	До	7 доба	21 доба	6 місяців	12 місяців
Сироватковий IFN					
IFN- α					
IFN- γ					
Лейкоцити					
Лімфоцити					
CD3					
CD4					
CD8					
CD16					
CD56					
Співвідношення CD4 / CD8					

Заключення
лікаря-інфекціоніста:

Діагноз

Визначення вірусної інфекції (буккальний зашкріб, якісне визначення)

№	HSV I-II типу	EBV	CMV	MHV6	HZ

Визначення перебігу герпетичної інфекції (венозна кров, якісне визначення)

№	Антитіла IgG, до HSV I-II типу, ОПс	Антитіла IgM до HSV I-II типу, КП

2. Проведення ВКДІ

Дата встановлення внутрішньо кісткового імплантату _____

ЩОДЕННИК ЛІКАРЯ

Дата _____

Скарги _____

Дані об'єктивного огляду

Згода щодо плану обстеження та лікування:

Я, _____ згоден із
запропонованим планом обстеження і лікування.

Підпис пацієнта

_____ /

/ _____ /

ДОДАТОК С
ПРОТОКОЛ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ГЕРПЕТИЧНОЮ
ІНФЕКЦІЄЮ, ЯКІ ПОТРЕБУЮТЬ ДЕНТАЛЬНОЇ ІМПЛАНТАЦІЇ

План лікування пацієнтів з ХГІ в умовах ВКДІ

Лікарський засіб	Методика призначення	
	До ВКДІ	Після ВКДІ
Препарат «Аміксін® ІС»	за схемою профілактики - по 0,125 1 раз на тиждень, 4 тижні.	
Препарат «Гліцин»	По 1 таб. 2 рази на день за добу до ВКДІ	
Препарат «Далацин Ц 300»		По 1 т. 2 рази на добу, 5-7 діб
Препарат «Лінекс Форте»		По 1 т. 1 раз на добу, 5-7 діб
Препарат «Брустан»		По 1 т. 3-4 рази на добу з інтервалом 6-8 год, 1-2 доби
Зубна паста «Elgidium»		3 рази на добу, 5 діб
Препарат «Квертулін»		за схемою профілактики - 2 таблетки 3 рази на день після їжі 4 тижні.

План лікування пацієнтів з ХГІ при загостренні в умовах ВКДІ

Лікарський засіб	Методика призначення	
	До ВКДІ	Після ВКДІ
Препарат «Гліцин»	По 1 таб. 2 рази на день за добу до ВКДІ	
Препарат «Далацин Ц 300»		По 1 т. 2 рази на добу, 5-7 діб
Препарат «Лінекс Форте»		По 1 т. 1 раз на добу, 5-7 діб
Препарат «Брустан»		По 1 т. 3-4 рази на добу з інтервалом 6-8 год, 1-2 доби
Зубна паста «Elgidium»		3 рази на добу, 5 діб
Препарат «Аміксін® ІС»		Перші 2 дні по 0,125, далі по 0,125 на 2 доби; курсова доза 2,5
Препарат «Квертулін»		за схемою профілактики - 2 таблетки 3 рази на день після їжі 4 тижні.
Гель «Камідент»		перед їжею аплікації гулю на ураженні ділянки слизової оболонки
Хлоргексидин біглюконат 0,05 % розчин		полошити 2 рази на добу після їжі