

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ДЕНІСОВА МІЛЮСЯ ТИМУРІВНА

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

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

14.01.22 – стоматологія

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

_____ Денісова М.Т.

Науковий керівник: Шнайдер Станіслав Аркадійович, доктор медичних наук,
професор

Одеса – 2019

АНОТАЦІЯ

Денісова М.Ю. Оптимізація діагностики та лікування хворих з багатформною ексудативною еритемою, асоційованою з герпесвірусною інфекцією. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.22 – 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 науковому обґрунтуванню та розробці патогенетично спрямованої терапії і профілактики герпесасоційованої багатформної ексудативної еритеми (ГА БЕЕ) слизової оболонки порожнини рота (СОПР) та губ на основі ситуаційного аналізу змін загального та місцевого імунітету, рівня ендотоксикації організму та клініко-лабораторної оцінки ефективності запропонованих методів їх фармакологічної корекції.

В ході роботи було обстежено 159 пацієнтів, які розподілені на три клінічні групи, серед яких основну групу склали 77 пацієнтів з ГА БЕЕ, групи порівняння були представлені 56 пацієнтами з багатформною ексудативною еритемою (БЕЕ) іншого генезу та 26 особами хворих на рецидивуючий простий герпес (РПГ) СОПР та губ. Контролем слугували дослідження 30 практично здорових осіб, які, за даними *anamnesis vitae*, не мали рецидивів герпесу та проявів БЕЕ. Обстеження хворих проводили в період загострення (до лікування), після курсу лікування та в період ремісії захворювання. Клінічні дослідження і спостереження хворих проводили в клініці кафедри загальної стоматології ОдМНУ, відділенні захворювання слизової оболонки порожнини рота ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України», відділенні захворювань пародонта та слизової оболонки порожнини рота

Стоматологічного медичного центра НМУ імені О.О.Богомольця (згідно з угодами про науково-практичне співробітництво), у 20014-2017 рр.

В ході роботи встановлено низку клінічних особливостей перебігу ГА БЕЕ, які складають відмінності БЕЕ іншого генезу, у тому числі інфекційно-алергічного. Так, зокрема, клінічні прояви ГА БЕЕ у досліджуваних хворих у 98,7% випадках були локалізовані на червоній каймі губ, у 63,64% на слизовій оболонці порожнини рота, частіше за все на яснах (46,75%) та язика (32,47%), шкірі навколоротової зони (41,56%); типові для БЕЕ прояви на шкірі верхніх кінцівок виявлені лише у 2,6% при тяжкому перебігу захворювання. У хворих із БЕЕ іншого генезу ураження СОПР спостерігали у всіх без виключення випадках, причому переважно елементи ураження локалізувалися у передніх відділах ротової порожнини: на яснах у 43 хворих (76,79%), дорзальній поверхні язика в зоні його верхівки та передньої третини, бокових поверхнях в проекції наявних зубів – у 44 хворих (78,57%), також дні порожнини рота під'язиковій зоні у 17 хворих (30.36%). Важливо відмітити також, що ураження шкіри кінцівок спостерігали у 10 хворих з токсико-алергічною формою БЕЕ, причому при середньому та тяжкому ступенях хвороби – 4 (7,14%) та 6 (10,71%) випадків відповідно. На СОПР та шкірі обличчя, навколоротової зони та губ відмічалось безперечне домінування еритематозно-бульозної та еритематозно-набрякових проявів елементів ураження над іншими формами (у випадках відсутності даних про вторинне бактеріальне інфікування, за його наявності кількість пустул на шкірі та деструктивних елементів (від ерозій до виразок) на СОПР значно зростала). Аналіз анамнестичних даних та безпосереднього клінічного спостереження вивив, що ГА БЕЕ і притаманна висока частота рецидивів – від 5 до 12 разів на рік.

Ситуаційний аналіз клінічного перебігу ГА БЕЕ та стоматологічного здоров'я пацієнтів, зокрема, стану твердих тканин та пародонта, засвідчив його чітку залежність від наявності вторинного бактеріального інфікування, роль якого може відігравати генералізований пародонтит переважно I-II

ступеню тяжкості (на прикладі досліджуваних хворих), каріозні порожнини на апроксимальних поверхнях зубів та пришийковій зоні, що в цілому підтримує незадовільний стан гігієни порожнини рота. Отримані дані набувають підвищеної актуальності у контексті планування лікування таких хворих.

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

Загальний об'єм дослідження, що використано на даному етапі склав 450 осіб молодого віку, від 18 до 45 років, які зверталися за стоматологічною допомогою до університетської клініки ОдНМУ та Стоматологічного медичного центру НМУ імені О.О.Богомольця (відповідно до угоди про науково-практичне співробітництво) впродовж 2014-2017 років. Фактично, медико-соціологічне дослідження проведено 586 хворим, проте на фінальному етапі в аналіз відібрано тільки хворих зі стоматологічними проявами на час обстеження або в анамнезі. Контрольною групою були особи без ознак даної патології як на час обстеження, так і в анамнезі. Дана група сформована за принципом копії-пара, що дозволило сформувати співставимі ($p > 0,05$) за чисельністю (450 осіб) та статеві-віковими характеристиками групи.

Отримані результати свідчать, що фактор статі є статистично значимим для прогностичної оцінки ГА БЕЕ ($\chi^2 = 16,0$ $p = 0,0001$). Чоловіки мають в 1,7 рази вищі шанси розвитку ГА БЕЕ, ніж жінки ($OR = 1,7$ (1,3-2,2)), що

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

З метою визначення ролі і місця порушень імунного статусу хворих на ГА БЕЕ було проаналізовано показники гуморального, клітинного імунітету, у тому числі, цитокінового профілю, та детермінант місцевого імунітету. Виявлено, що у хворих на ГА БЕЕ зі збільшенням ступеню тяжкості перебігу патологічного процесу змінюються показники гуморального імунітету, а саме розвивається дизімуноглобулінемія внаслідок зниження концентрації IgA та підвищення рівня IgG в сироватці крові, а також підвищенні рівня ЦІК. При цьому слід зазначити, що показник ЦІК є найбільш лабільним з точки зору тенденції до нормалізації значень у період ремісії.

Порівняльний аналіз показників популяцій лімфоцитів в залежності від ступеню тяжкості перебігу захворювання виявив низку характерних патологічних змін клітинного імунітету у хворих на ГА БЕЕ. Найбільш показовими виявилися зміни досліджуваних показників при тяжкому ступені ГА БЕЕ під час рецидиву: спостерігається достовірне збільшення в крові

кількості CD3⁺ у 1,1 рази, CD8⁺ у 1,3 рази, CD19⁺ у 1,3 рази та зменшення CD16-клітин лімфоцитів в порівнянні з легким ступенем перебігу у 1,5 рази.

Виявлена наочна відмінність у цитокиновому профілі хворих на ГА БЕЕ від хворих з РПГ, яка може свідчити про роль цитокінів у формуванні герпесасоційованої багатоформної еритеми. Під час рецидиву ГА БЕЕ спостерігається збільшення показників концентрації цитокінів IL-4 у 3,4 рази та IL-10 у 1,4 рази та зменшення рівня IFN- γ у 4,5 рази, TNF- α у 7,1 рази в сироватці крові хворих в порівнянні з контрольною групою, а період ремісії ГА БЕЕ характеризується достовірним зменшенням концентрації IFN- γ у 1,6 рази, TNF- α у 1,8 рази до контролю та збільшення рівня IL-4 у 1,7 рази та IL-10 у 1,2 рази.

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

Виходячи з концепції розвитку ГА БЕЕ у тісному зв'язку із хронічними захворюваннями пацієнта, у тому числі генералізованими запально-дистрофічними ураженнями пародонта, які не тільки спричиняють зниження реактивності організму в цілому, а й підвищують рівень мікробної сенсibiliзації та обтяжують перебіг ГА БЕЕ. Виступаючи джерелом аутоінфекції та аутосенсibiliзації, що вірогідно призводить до збільшення рівня ендотоксикації організму із низкою закономірних патологічних процесів токсичного впливу на стан слизової оболонки порожнини рота, у тому числі спричиняють порушення клітинного обміну, мікроциркуляції, місцевої інтоксикації СОПР, вони сприяють розвитку синдрому ендогенної інтоксикації. Дослідження показників ендогенної інтоксикації організму хворих у контексті тяжкості захворювання та його патоморфозу виявило, що хворі на ГА БЕЕ СОПР та губ страждають вираженим ступенем ендогенної

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

Отримані в ході виконання роботи факти щодо значних змін імунної системи хворих на ГА БЕЕ, вираженої різною мірою ендогенної інтоксикації, яка є, з одного боку, віддзеркаленням системних порушень метаболічних процесів в організмі хворого і, з іншого, водночас відіграє роль патогенетичного фактору, склали основу побудови диференційованих схем лікування та профілактики рецидування ГА БЕЕ. Виявлені клінічні та імунологічні особливості перебігу ГА БЕЕ, із урахуванням анамнезу перебігу простого герпесу перед дебютом ГА БЕЕ, рецидиви простого герпесу в маніфестації ГА БЕЕ, а також кількісної та якісної імунної недостатності, загальної оцінки стану хворого дозволили інтерпретувати отримані дані для визначення варіантів імунопатогенезу ГА БЕЕ, зокрема, за характеристикою дододобютних проявів простого герпесу та типу імунних порушень. Доцільність визначення різних варіантів імунопатогенезу ГА БЕЕ продемонстровано з точки зору планування диференційованого підходу до вибору тактики лікування, спрямованого на корекцію виявлених імунологічних порушень, притаманних даному захворюванню, передбачення ефективності та прогнозу реабілітації.

Побудова диференційованих за типом імунопатогенезу схем лікування мала принципові позиції, які стосувалися, насамперед, залежності від періоду перебігу захворювання – рецидивний чи період ремісії. Для

вибору оптимального підходу до методу лікування використовували уніфіковану оцінку статусу пацієнта, яка базується на визначенні клінічного індексу терапевтичної тактики (ІТТ) та клініко-імунологічного індексу етіопатогенетичної терапії (ІЕПТТ). Розрахунки індексів ІТТ та ІЕПТТ_{h1} і ІЕПТТ_{h2} хворі ГА БЕЕ дозволяють розподілити (згідно клінічної картини, значень індексів та рівня ендотоксикації) на групи щодо диференційованого підходу до вибору комплексного лікування.

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

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

1 мг від 1 до 3 разів на день сублінгвально (в залежності від типу клініко-імунологічного варіанту перебігу ГА БЕЕ).

Аналіз терапевтичної ефективності методів лікування, що були застосовані і мали патогенетичне спрямування, продемонстрував достатньо високу результативність, тобто клінічне одужання, за умови використання імуномодельюючого препарату Лікопід. Значне покращення, яке виражалося у скороченні рецидивів в 3-4 рази при використанні Лікопиду було відмічено не менше як у третини (31,4-35,3%) хворих. Незначне покращення, зменшення частоти рецидивів у 2 рази, спостерігалось від 17,6 до 31,4% в залежності від вихідного типу імунопатогенезу ГА БЕЕ та індивідуальних імунологічних показників хворих.

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

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

місцевої детоксикаційної терапії, відмічено відсутність наростання частоти рецидивів, що можна розцінювати як відносну ефективність лікування.

На підставі клініко-лабораторного дослідження виявлено системні різновекторні зміни імунологічного статусу хворих на ГА БЕЕ на рівні ланок гуморального, клітинного імунітету, факторів неспецифічного захисту ротової порожнини, здійснено ситуаційний аналіз виявлених змін в контексті розвитку ендоінтоксикації організму як фактору патогенезу ГА БЕЕ в кореляції з захворюваннями пародонта та рівнем гігієни порожнини рота. Отримані дані лягли в основу обґрунтування та побудови диференційованих схем патогенетичної терапії ГА БЕЕ та її профілактики з урахуванням клініко-імунологічного типу перебігу захворювання та детермінант його імунопатогенезу. Проведено комплексну оцінку ефективності застосування диференційованих схем фармакологічної корекції при ГА БЕЕ, зокрема, з використанням препарату Лікопід в комплексі з системною детоксикаційною терапією Ентеросгелем та Ацикловіром. Надано рекомендації для практичного протоколу лікування хворих із ГА БЕЕ в стадії рецидиву та профілактики рецидивування.

Ключові слова: герпесасоційована багатоформна ексудативна еритема, рецидивуючий простий герпес, багатоформна ексудативна еритема, гуморальний імунітет, клітинний імунітет, ендоінтоксикація.

SUMMARY

Denisova M.T. Optimization of diagnosis and treatment of patients with multiform exudative erythema associated with herpesvirus infection. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of a candidate of medical sciences (doctor of philosophy) in specialty 14.01.22 - stomatology. - Odessa National Medical University of the 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 scientific substantiation and development of pathogenetically directed therapy and prevention of herpes-associated multiform exudative erythema (HA MEE) of the oral cavity mucosa and lips on the basis of a situational analysis of changes in general and local immunity, the level of endotoxification of an organism, and clinical and laboratory evaluation of the effectiveness of the proposed methods. their pharmacological correction.

During the course of the study, 159 patients were examined, which were divided into three clinical groups, among which the main group consisted of 77 patients with HA MEE; comparative groups were presented in 56 patients with multiform exudative erythema (MEE) of another genesis and 26 patients with relapsing herpes simplex (RHS) oral cavity mucosa and lips. The control served as a study of 30 practically healthy individuals who, according to anamnesis vitae, had no recurrence of herpes and manifestations of MEE. The examination of patients was carried out during the period of exacerbation (before treatment), after the course of treatment and during the remission of the disease. Clinical researches and observations of patients were conducted at the Clinic of the Department of General Dentistry of ONMedU, Department of Disease of the Mucous Membrane of the Cavity of the DU "Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Department of Periodontal and Mucocutaneous Diseases of the Dental Medical Center of the O.O. Bogomolets (according to the agreements on scientific and practical cooperation), in 2001-4-2017

In the course of work, a number of clinical features of the HA MEE flow have been established, which make up the differences of any other genesis, including infectious-allergic. Thus, in particular, the clinical manifestations of HA MEE in the studied patients in 98.7% of cases were localized on the red lumbar lobe, 63.64% on the mucous membrane of the mouth, most often in the gums (46.75%) and tongue (32.47%), skin around the umbilical zone (41.56%); typical

for MEE manifestations on the skin of the upper extremities were found in only 2.6% with severe course of the disease. In patients with MEE of another genesis, SORP lesions were observed in all cases without exception, and most of the lesions were localized in the anterior parts of the oral cavity: in the gums in 43 patients (76.79%), the dorsal surface of the tongue in the zone of its apex and the anterior third, lateral surfaces in the projection of existing teeth - 44 patients (78,57%), as well as the days of oral cavity in the hyoid zone in 17 patients (30.36%). It is also important to note that the lesions of the limbs were observed in 10 patients with a toxic-allergic form of MEE, with an average and severe stages of the disease - 4 (7.14%) and 6 (10.71%) cases, respectively. Oral cavity mucosa and the skin of the face, periarticular zone and lips marked the undeniable dominance of erythematous-bullous and erythematous-edema manifestations of the elements of defeat over other forms (in cases where there is no data on secondary bacterial infection, if there are a number of pustules on the skin and destructive elements (from erosion to ulcers) on SDP significantly increased). The analysis of anamnestic data and direct clinical observations revealed that the HA MEE and the inherent high frequency of relapses - from 5 to 12 times a year.

The situational analysis of the clinical course of HA MEE and the dental health of patients, in particular the state of solid tissues and periodontal disease, has shown its clear dependence on the presence of secondary bacterial infection, the role of which can be played by generalized periodontitis, predominantly I-II severity (as an example of the patients under study), Carious cavities on the proximal surfaces of the teeth and the cranial area, which in general maintains an unsatisfactory state of hygiene of the oral cavity. The obtained data become more acute in the context of planning the treatment of such patients.

In order to determine the population and individual predictors of HA MEE development and to conduct a situational analysis of their impact on the origin and development of this disease, a comprehensive clinical and sociological study was conducted that included a standard clinical, including a dental examination, to identify signs of chronic recurrent herpes and HA MEE and questionnaires for the

identification of prognostically significant risk factors for the formation of pathology. The implementation of this phase included the definition of medical and social and general-clinical predictors as the first stage in the implementation of a screening program to determine the risk of development of HA MEE.

The total study volume used at this stage was 450 young people aged 18 to 45 years old. In fact, a medical-sociological study was conducted on 586 patients, however, only patients with dental manifestations at the time of the examination or in the anamnesis were selected for analysis at the final stage. The control group was individuals without signs of this pathology both at the time of the examination and in the history. This group is formed on the principle of copy-pair, which allowed to form a comparable ($p > 0,05$) by the number (450 persons) and gender-age characteristics of the group.

The obtained results indicate that the sex factor is statistically significant for the prognostic evaluation of HA MEE ($\chi^2 = 16.0$ $p = 0.0001$). Men have a 1.7-fold higher chances of developing HA MEE than women ($OR = 1.7$ (1.3-2.2)) due to a higher incidence of harmful habits and other adverse factors. Despite the young age of the study group, the age factor is also significant for the development of HA MEE, whose frequency increases in the older age groups $r = 0.404$ (0.29-0.52). The examined group over 30 years reveals a significant - 2.4 (1.8-3.1; $p = 0.0001$), times the growth of the chance of development of HA MEE compared with younger age groups. This allows to predict the increase in the significance of this factor with increasing age. At a similar prognostic level, the factor of burdened heredity is revealed by its influence - in the presence of this pathology in parents and close relatives the probability of development of RHS and HA MEE in the young age increases 2.3 times ($p = 0.0001$). Stress factors play a slightly lower role, raising the risk by 2.1 times ($p = 0.0001$). Both tobacco and alcohol use are potentiating risk factors: frequent use of alcohol (3 times or more per week) increases the chances of developing a pathology towards a group with no or sporadic alcohol use ($p = 0.0001$), and tobacco use increases the chance of development of HA MEE in 5.8 times ($p = 0.0001$).

In order to determine the role and place of violations of the immune status of patients with HA MEE, indicators of humoral, cellular immunity, including cytokine profile, and determinants of local immunity were analyzed. It was found that patients with HA MEE with an increase in the severity of the course of the pathological process change the parameters of humoral immunity, namely, develops dysimmunoglobulinemia due to lower concentration of IgA and increased levels of IgG in serum, as well as increased levels of CIC. It should be noted that the indicator of the CEI is the most labile in terms of the tendency to normalize the values during the remissio

A comparative analysis of the parameters of lymphocyte populations, depending on the severity of the course of the disease, revealed a number of characteristic pathological changes in cellular immunity in patients with HA MEE. The most revealing were changes in the studied parameters with severe severity of GAEE during relapse: there is a significant increase in the number of CD3 + in 1,1 times, CD8 + in 1,3 times, CD19 + in 1,3 times and reduction of CD16 cells of lymphocytes compared with a slight degree of flow of 1.5 times.

The apparent difference in the cytokine profile of patients with HA MEE from patients with RHS, which can indicate the role of cytokines in the formation of herpes-associated multiforme erythema. In the recurrence of HA MEE, IL-4 cytokine levels increased 3.4-fold and IL-10 by 1.4-fold, and a 4.5-fold decrease in IFN- γ , a 7.1-fold increase in TNF- α in serum of patients compared to the control group, and the remission period of HA MEE was characterized by a significant decrease in the concentration of IFN- γ by 1.6 times, TNF- α by 1.8-fold, and by a 1.7-fold increase in IL-4 and IL-10 in 1.2 times

Investigating the determinants of local oral reactivity indicate significant violations in this link of nonspecific protection that are characterized by a deficiency of sIgA, lysozyme and a decrease in pH, as well as significant changes in the cytological profile of the oral cavity environment in favor of the growth of degenerative forms of neutrophilic leukocytes and a decrease in the activity of phagocytosis.

Based on the concept of the development of HA MEE in close connection with chronic diseases of the patient, including generalized inflammatory and dystrophic lesions of periodontal disease, which not only cause decrease in the reactivity of the organism as a whole, but also increase the level of microbial sensitization and aggravating the course of HA MEE. Acting as a source of autoinfection and autosensibilization, which is likely to increase the level of endotoxinization of the body with a number of natural pathological processes of toxic effects on the condition of the mucous membrane of the oral cavity, including causing a violation of cellular metabolism, microcirculation, local intoxication of oral cavity mucosa, they contribute to the development of an endogenous intoxication syndrome. The study of indicators of endogenous intoxication of the patients in the context of the severity of the disease and its pathomorphosis revealed that patients with GA MEE oral cavity mucosa and lips suffer from a marked degree of endogenous intoxication, which correlates directly with the severity of the disease (correlation coefficient $r = 0.84$). The presence of synergistic factors of endogenous intoxication in patients with HA MEE requires special methods of detoxification therapy, not only at the level of the organism as a whole, but also the direct influence on periodontal tissue and oral cavity mucosa as a series of trigger factors of tissue intoxication. The obtained results provided the grounds for inclusion in the schemes of complex treatment of patients with HA MEE methods of detoxification therapy - both general exposure and direct action on periodontal tissue and SORR against the background of professional and individual hygiene of the oral cavity.

Obtained during the work of the facts about significant changes in the immune system of patients with HA MEE, expressed in varying degrees of endogenous intoxication, which, on the one hand, reflects the systemic disorders of metabolic processes in the patient's body and, on the other hand, plays a role of the pathogenetic factor, formed the basis the construction of differentiated treatment regimens and prevention of recurrent HA MEE. The revealed clinical and immunological features of the course of HA MEE, taking into account anamnesis

of the course of herpes simplex before the debut of HA MEE, relapses of simple herpes in the manifestation of HA MEE, as well as quantitative and qualitative immune deficiency, a general assessment of the patient's condition, allowed to interpret the obtained data to determine variants of immune pathogenesis HA MEE, in particular, on the characteristics of pre-dystoid manifestations of herpes simplex and type of immune disorders. The expediency of identifying various variants of immune pathogenesis HA MEE has been demonstrated in terms of planning a differentiated approach to the choice of treatment tactics aimed at correcting the identified immunological disorders inherent in this disease, anticipating the effectiveness and prognosis of rehabilitation.

The construction of differentiated by type of immunopathogenesis of treatment regimens had fundamental positions that concerned, first of all, the dependence on the period of the disease - a recurrent or remission period. To select the optimal approach to the treatment method, a unified assessment of the patient's status based on the definition of the clinical index of therapeutic tactics (ITT) and the clinical and immunological index of etiopathogenetic therapy (IEPT) was used. Calculations of the indices of ITT and IEPTTh1 and IEPTTh2 patients with HA MEE allow to distribute (according to the clinical picture, index values and endotoxin levels) to groups for a differentiated approach to the choice of integrated treatment.

In general, the structure of treatment measures included: 1) measures to improve the state of oral hygiene of patients and complex therapy of periodontal diseases (in our patients - generalized periodontitis from primary to second degree according to M.F.Danilevsky); 2) direct treatment of HA MEE on the principles of a two-stage scheme - treatment of exacerbation of HA MEE (relapse) and the prevention of relapses of herpes simplex as a trigger factor and the actual key mechanism in the pathogenesis of HA MEE.

The standard scheme of treatment for patients with HA MEE in the stage of exacerbation, that is, the relapse period, included the following stages: primary treatment of the oral cavity and lips Enterogel in the form of a solution in distilled

water (irrigation, rinsing, aerosol inhalation), necrectomy - removal of necrotic tissues from the surface of destructive lesions - erosion, avto, ulcers (if present - standard for oral mucosa by methods using oxygen-emitting agents as chemically inert substances, without the use of peptide components , with the risk of provoking an allergic reaction), gentle hygiene and elimination of traumatic stimuli (if possible) - sharp edges of seals, teeth, dental deposits injuring mucus (in the first visit), detoxification therapy - treatment of oral cavity and lips by Enterosgel, diluted in distilled water (application on the mucous membrane of the mouth and lips, installation of Enterosgel in periodontal pockets with exposure to 10 minutes); For immune correction and stimulation of reparative processes, Lipopid was prescribed - 1 mg from 1 to 3 times daily sublingually (depending on the type of clinical and immunological variant of the HA MEE).

An analysis of the therapeutic efficacy of the treatment methods that were used and having a pathogenic direction demonstrated a rather high efficacy, that is, a clinical recovery, with the use of the immunomodulating drug Lipopid. Significant improvement, which was expressed in reduction of relapses in 3-4 times when using Lycopid was noted at least one-third (31,4-35,3%) patients. Insignificant improvement, decrease in the frequency of relapses by 2 times, was observed from 17.6 to 31.4%, depending on the type of immunopathogenesis of HA MEE and individual immunological parameters of patients.

Consequently, the inclusion of an immunosuppressive drug Lycopid in the complex therapy of patients with HA MEE demonstrated the feasibility of its use with profound changes in the immune system of patients with HA MEE with a significant predominance of humoral response during relapse. Thus, during the course of work, it has MEEn shown that the use of the drug Lipopid in combination with systemic detoxification therapy (Enterosgel) during the recurrence of HA MEE increases the production of IFN- γ by 4-7.5 times according to the source type of immune pathogenesis HA MEE. That is, due to the action of the drug Lipopid there is a shift in the direction of the Th1 type of cellular response

and quickly relapses relapse, and the number of IL-4 and IL-10 in the blood of patients 1,2 -1,3 times, respectively, prolonging the remission period.

Summing up the clinical results of treatment in general in experimental groups with different types of immune pathogenesis HA MEE, high efficacy of the drug Lycopid in complex treatment according to the developed schemes was determined: clinical recovery (no relapse during the year) at 27.2%, significant improvement - 22.1% cases of observation. Reducing the rate of relapse by half (slight improvement) was recorded in 18.2% of patients. At the same time, in all patients who were not prescribed Lycopid, and limited to etiotropic therapy with acyclovir on the background of general and local detoxification therapy, there was a no increase in the frequency of relapses, which can be regarded as the relative effectiveness of treatment.

On the basis of clinical and laboratory research systemic multivectoral changes in the immunological status of patients with HA MEE at the level of links of humoral, cellular immunity, factors of nonspecific oral defense, systematic analysis of detected changes in the context of the development of endotoxification of the organism as a pathogenesis factor of HA MEE in correlation with periodontal diseases were revealed. and the level of hygiene of the oral cavity. The obtained data formed the basis of the substantiation and construction of differentiated schemes of pathogenetic therapy of HA MEE and its prophylaxis taking into account the clinical-immunological type of the course of the disease and determinants of its immunopathogenesis. The complex estimation of efficiency of application of differentiated schemes of pharmacological correction at HA MEE is carried out, in particular, with the use of Lipopid in combination with system detoxication therapy by Enterosgel and Acyclovir. The recommendations for the practical protocol of treatment of patients with HA MEE in the stage of relapse and prevention of relapse are given.

Key words: exudative erythema multiforme, herpes virus infection, diagnosis, treatment, dispensary observation.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Шнайдер С. А. Детермінанти гуморального імунітету в розвитку герпесасоційованої багатоформної еритеми / С. А. Шнайдер, М. Т. Денисова // The Unity of Science (medical sciences). – 2017. – № 10 (October). – Р. 87-90. *Участь здобувача полягає в обстеженні і лікуванні хворих, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

2. Шнайдер С. А. Медико-соціальні та клінічні предиктори герпесасоційованої багатоформної ексудативної еритеми / С. А. Шнайдер, М. Т. Денисова, А. О. Саввова // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2017. – № 6 (8). – С. 145-149. *Участь здобувача полягає в обстеженні і лікуванні хворих, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

3. Шнайдер С. А. Зміни імунного статусу хворих на герпесасоційовану багатоформну ексудативну еритему після проведеного лікування / С. А. Шнайдер, М. Т. Денисова // Вісник стоматології. – 2018. – № 4. – С. 7-11. *Участь здобувача полягає в обстеженні і лікуванні хворих, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

4. Шнайдер С. А. Оцінка ендогенної інтоксикації організму у хворих на герпесасоційовану багатоформну ексудативну еритему / С. А. Шнайдер, М. Т. Денисова, Н. О. Нонева // Journal of Education, Health and Sport. – 2017. – Vol. 7, No 2. – Р. 757-764. *Участь здобувача полягає в обстеженні і лікуванні хворих, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

5. Шнайдер С. А. Клінічна ефективність методу комплексного лікування хворих з герпесасоційованою багатоформною ексудативною еритемою / С. А. Шнайдер, М. Т. Денисова // East European Scientific Journal. – 2018. – № 12. – С. 70-75. *Участь здобувача полягає в обстеженні і лікуванні хворих, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

6. Шнайдер С. А. Герпесасоційована багатоформна ексудативна еритема: клінічні особливості розвитку та перебігу / С. А. Шнайдер, М. Т. Денисова // Вісник стоматології. – 2018. – № 3. – С. 27-31. *Участь здобувача*

полягає в обстеженні і лікуванні хворих, аналізі отриманих даних, написанні статті.

7. Шнайдер С. А. Роль імунних порушень в патогенезі багатоформної ек-судативної еритеми, асоційованої з простим герпесом (огляд літератури) / С. А. Шнайдер, М. Т. Денисова // Інновації в стоматології. – 2016. – № 2. – С. 50-54. *Участь здобувача полягає в зборі та аналізі літературних джерел, написанні огляду літератури.*

8. Шнайдер С. А. Особливості соматичної захворюваності у пацієнтів з герпесасоційованою багатоформною еритемою / С. А. Шнайдер, М. Т. Денисова // Інновації в стоматології (Досягнення науки і практики в стоматології : наук.-практ. конф. в рамках VI (XIII) з'їзду Асоціації стоматологів України, м. Одеса, 23-24 жовтня 2014 р. : тези допов.) – 2014. – № 3. – С. 190. *Участь здобувача полягає в обстеженні хворих, аналізі отриманих даних, написанні тез.*

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	24
ВСТУП	25
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКУ ТА ЛІКУВАННЯ ГЕРПЕСАСОЦІЙОВАНОЇ БАГАТОФОРМНОЇ ЕКСУДАТИВНОЇ ЕРИТЕМИ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ РОТА ТА ГУБ (огляд літератури)	34
1.1. Багатоформна ексудативна еритема: актуальні аспекти патогенезу та клініки	35
1.2. Роль вірусів сімейства Herpesviridae в розвитку БЕЕ	40
1.3. Роль імунних порушень в патогенезі багатоформної ексудативної еритеми, асоційованої з простим герпесом	47
1.4. Ендогенна інтоксикація: методи виявлення та усунення у хворих на ГА БЕЕ слизової оболонки порожнини рота та губ	52
1.5. Сучасні підходи до лікування ГА БЕЕ слизової оболонки порожнини рота та губ	60
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	63
2.1. Етапи дослідження	63
2.2. Загальна характеристика клінічних спостережень	65
2.3. Методи клініко-лабораторних досліджень	67
2.3.1. Методи клінічного дослідження	67
2.3.2. Методи верифікації діагнозів хронічний рецидивуючий герпес та асоційована герпетична інфекція	73
2.3.3. Методи імунологічних досліджень	75
2.3.3.1. Методи визначення місцевої резистентності органів ротової порожнини	75
2.3.3.2. Методи дослідження клітинної та гуморальної ланки імунітету	77
2.4. Визначення індивідуальних факторів ризику розвитку ГА БЕЕ	80
2.5. Оцінка ендогенної інтоксикації за рівнем молекул середньої маси	81

	22
2.6. Методи оцінки ефективності лікування	82
2.7. Методи статистичної обробки отриманих результатів	83
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ГА БЕЕ	
СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ РОТА ТА ГУБ	84
3.1. Особливості розвитку ГА БЕЕ: віковий та статевий аспекти	84
3.2. Особливості клінічних проявів ГА БЕЕ: локалізація, динаміка клінічного перебігу захворювання	90
3.3. Аналіз медико-соціальних та загально-клінічних предикторів виникнення ГА БЕЕ	108
3.4. Генералізовані ураження пародонта як предиктор розвитку ГА БЕЕ	115
3.4.1. Дослідження впливу гігієни порожнини рота на особливості клінічного перебігу та інтенсифікацію ГА БЕЕ	16
3.4.2. Місце генералізованого пародонтиту в розвитку ГА БЕЕ: аналіз клінічних спостережень	125
РОЗДІЛ 4. СТАН ІМУННОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ГА БЕЕ	130
4.1. Стан гуморального імунітету у пацієнтів з ГА БЕЕ	130
4.2. Особливості порушень клітинного імунітету у хворих на ГА БЕЕ	135
4.3. Цитокіновий профіль периферійної крові як предиктор розвитку ГА БЕЕ	140
4.4. Особливості місцевого імунітету порожнини рота у хворих на ГА БЕЕ	144
РОЗДІЛ 5. ОЦІНКА ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ОРГАНІЗМУ У ХВОРИХ НА ГА БЕЕ ПОРОЖНИНИ РОТА	151
РОЗДІЛ 6. ОБГРУНТУВАННЯ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ПІДХОДУ ДО ЛІКУВАННЯ ГА БЕЕ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ РОТА ТА ГУБ ТА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ	158

6.1. Обґрунтування диференційованої терапії та диспансеризації хворих на герпесасоційовану багатоморфну еритему слизової оболонки рота та губ	158
6.2. Клінічна ефективність лікування ГА БЕЕ слизової оболонки порожнини рота та губ	175
6.3. Імунний статус хворих на герпесасоційовану багатоморфну еритему після проведеного лікування	190
6.3.1. Стан клітинної ланки імунітету хворих на ГА БЕЕ після лікування	190
6.3.2. Стан гуморальної ланки імунітету у хворих на ГА БЕЕ після лікування	191
6.3.3. Стан цитокінового фону периферійної крові хворих на ГА БЕЕ після лікування	194
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	203
ВИСНОВКИ	219
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	222
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	224
ДОДАТОК А	246

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

БЕЕ	-	багатоформна ексудативна еритема
ГА БЕЕ	-	герпес-асоційована багатоформна ексудативна еритема
ВПГ	–	вірус простого герпесу
ГІ	–	герпетична інфекція
ІЕПТ	–	індекс етіопатогенетичної терапії
ІПТР	–	індекс прогнозування тривалості ремісії
ІТТ	–	індекс терапевтичної тактики
ІФА	–	імуноферментний аналіз
ПЛР	–	полімеразна ланцюгова реакція
РПГ	–	рецидивний простий герпес
СОПР	–	слизова оболонка порожнини рота
ШКТ	–	шлунково-кишковий тракт
CD	–	кластери диференціації клітин
IFN	–	інтерферони
Ig	–	імуноглобуліни
IL	–	інтерлейкіни
NK	–	натуральні кілери
Th	–	T-хелпери
TNF	–	фактор некрозу пухлин

ВСТУП

Актуальність проблеми. В структурі стоматологічних захворювань запального характеру багатформна ексудативна еритема (БЕЕ) посідає значуще місце та характеризується різноманітністю проявів, тяжкістю ураження не тільки слизової оболонки порожнини рота (СОПР), а й інших слизових та шкіри [8, 37, 93, 164].

Частота діагностики герпес-асоційованої форми БЕЕ (ГА БЕЕ) серед хворих на БЕЕ варіює від 30 до 93% [165, 167]. Така достатньо висока частота ГА БЕЕ обумовлює проблему диференційної діагностики уражень СОПР в колі різноманіття неспецифічних екзантематозних висипів, частіше спричинених вірусною інфекцією (ентеровірусами, герпесвірусами, респіраторними вірусами (риновірус, аденовірус, вірус парагрипу тощо), які зі значною частотою симулюють прояви БЕЕ як в порожнині рота, так і в поєднанні з ураженнями губ та шкіри.

Виявлено багато збудників, які можуть слугувати поштовхом до розвитку найбільш поширеного різновиду багатформної ексудативної еритеми – її інфекційно-алергічної форми. У тому числі, в багатьох дослідженнях з використанням сучасних діагностичних технологій доведено етіологічну роль вірусу простого герпесу, його безпосередній зв'язок як з дебютом захворювання, та і наступними рецидивами. За статистичними даними звернень в профільні лікувально-профілактичні заклади охорони здоров'я, питома вага багатформної ексудативної еритеми, асоційованої з простим герпесом, серед всіх її форм, сягає 80%, що складає близько 1% серед усіх пацієнтів, які звертаються за допомогою.

Актуальність проблемі надає зростання захворюваності простим герпесом, яке виходить на одне з провідних місць серед проблемних напрямів ВООЗ разом з такими інфекціями, як вірус імунодефіциту людини та грип. Герпетична інфекція – сама розповсюджена вірусна інфекція людини [32, 66, 158, 202, 204, 205, 206]. Лише в США щороку реєструється 98 млн

випадків лабіального герпесу [202, 205] та 8,5-9,0 млн – рецидивуючого герпесу геніталій [158], більше 5000 герпетичного енцефаліту та близько 50000 офтальмогерпесу [95].

Встановити справжній рівень захворюваності на герпетичну інфекцію в Україні залишається складним [108]. Пов'язане це з відсутністю обов'язкової реєстрації захворювань, спричинених вірусом простого герпесу [107]. Але за даними літератури можна припустити, що різними формами герпетичної інфекції щорічно уражається декілька мільйонів осіб, і серед них переважають люди молодого віку [123]. У СНД на хронічні герпесвірусні інфекції хворіють не менше 22 млн осіб [125]. Враховуючи, що в 30-50 % хворих герпесом протягом перших 2-3 років розвиваються рецидиви захворювання, загальна кількість хворих постійно збільшується, випереджаючи швидкість приросту населення. Однією з найбільш поширених форм герпетичної інфекції є герпетичний стоматит [56, 63, 115, 125, 127].

Проблема вивчення механізмів розвитку, моніторингу, розробки нових ефективних методів лікування та профілактики хронічних рецидивуючих уражень СОПР, до яких, насамперед, відноситься БЕЕ, асоційована з герпесвірусною інфекцією, залишається актуальною в сучасній стоматології.

На даний час багатформна ексудативна еритема визначається гострим розвитком поліморфних уражень СОПР та шкіри, який характеризується циклічним перебігом. Природа багатформної ексудативної еритеми до сьогодні не з'ясована. Існуючі теорії патогенезу пояснюють розвиток даного захворювання генетично обумовленою здатністю макроорганізму відповідати на вплив різних провокуючих факторів (інфекції, простуда, медикаменти, емоційний стрес тощо) виникненням клінічної симптоматики, притаманної даному захворюванню. В останні роки встановлено, що, незважаючи на значне різноманіття провокуючих чинників, клінічні прояви багатформної ексудативної еритеми обумовлені, в основному, первинним ураженням судин з вивільненням клітинних елементів та плазми в власну пластинку слизової

оболонки чи дерму. Низка авторів [58, 59, 137, 158, 167,] вважають, що БЕЕ виникає внаслідок імунної відповіді за типом реакцій гіперчутливості до власних кератиноцитів, що несуть вірусні та медикаментозні антигени. Серед вірогідних причин розвитку БЕЕ розглядаються герпетична та мікоплазменна інфекція та їх асоціації [63, 67, 168], медикаментозна гіперчутливість [171]. Особлива роль в розвитку БЕЕ належить імунним порушенням. Реакції гіперчутливості на лікарські препарати та віруси, наявність підвищеної агрегаційної активності сироватки по відношенню до макрофагів, присутність в області вогнищ ураження лімфоцитів, базофілів та відкладень фібрину підтверджують зацікавленість імунної системи в генезі герпес-асоційованої багатоформної ексудативної еритеми [160, 164].

На теперішній час створена велика кількість препаратів для лікування інфекцій, викликаних герпесвірусами [18, 123]. Успіхи молекулярної біології допомогли ідентифікувати ферменти, унікальні для вірусної реплікації, що дозволило використовувати їх в якості специфічних об'єктів для хіміотерапії [116, 169]. Загальним недоліком всіх протигерпетичних засобів є їх нездатність призводити до повного видужання. Більш того, при відміні препаратів, наприклад ацикловіру, захворювання рецидивує з попередньою частотою, так як ацикловір не впливає на персистуючі та латентні віруси в гангліях [129, 130, 146, 198].

Перспективним є застосування протівірусних препаратів, що інгібують вірусну тимідинкіназу. Фермент тимідинкіназа входить до складу всіх герпесвірусів, він є складовою частиною нуклеозидного комплексу, який каталізує реакцію між АТФ та нуклеотидами для утворення нуклеозидів і трифосфатів, тому інгібування тимідинкіназної активності герпесвірусів є одним з важливих механізмів дії антигерпетичних хіміопрепаратів [48, 95, 195].

В останні роки досить часто частиною комплексного лікування герпетичної інфекції є неспецифічна імунотерапія, яка включає в себе застосування препаратів інтерферону та інтерфероногенів [47, 183]. Однак

більшість відомих препаратів діють однобічно: протигерпетично або імунокорегуючи, тому особливий інтерес являє собою пошук лікарських засобів, які б поряд з противірусною дією мали б інші ефекти, в першу чергу позитивно впливали на імунологічну реактивність організму.

Все більшу увагу дослідників привертають асоційовані бактеріально-вірусні інфекції [127, 196,]. Клінічні спостереження та експериментальні дослідження показали, що активація бактеріальної флори при вірусних інфекціях досягає 40-50 %, що визначає її значення в формуванні, перебігу та наслідках хвороби. В сучасній літературі є дані про стан мікрофлори порожнини рота здорових дітей та підлітків [58, 114, 179], але недостатньо описані зміни в мікробіocenozі ротової порожнини при герпетичній інфекції. Проте існуючі поодинокі відомості про суттєві зміни в мікробіocenozі порожнини рота при герпесі [127], які ускладнюють перебіг хвороби, вказують на необхідність включення в комплексну схему лікування препаратів для корекції цих змін.

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

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в межах тематики науково-дослідної роботи кафедри загальної стоматології Одеського національного медичного університету МОЗ України і є фрагментом комплексної теми «Особливості діагностики і клінічного перебігу захворювань пародонта та слизової оболонки порожнини рота в осіб молодого віку, сучасні методи їх профілактики та лікування» (№ ДР 0114U007010). Автор є безпосереднім виконавцем зазначеної науково-дослідної роботи.

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

Завдання дослідження.

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

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

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

4. Визначити стан загального та місцевого імунітету у хворих на герпес-асоційовану багатоформну ексудативну еритему в порівнянні з хворими на багатоформну ексудативну еритему та рецидивний герпес слизової рота і губ під час рецидиву та ремісії захворювання.

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

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

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

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

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

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

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

Вперше встановлено, що герпес-асоційована багатформна ексудативна еритема розвивається на тлі змінення перебігу рецидивів простого герпесу: збільшення частоти та тривалості рецидивів, зростання діаметру та/або розширення зон герпетичного вогнища, формування резистентності до раніше ефективної терапії. Напередодні розвитку герпес-асоційованої багатформної ексудативної еритеми більш ніж у 50% випадків має місце місцева екзематизація та імпетиґінізація простого герпесу. Такі ознаки є прогностичними в контексті спостереження хворих на простий

герпес щодо виникнення герпес-асоційованої БЕЕ. Тяжкість перебігу захворювання залежить від наявності вторинного бактеріального інфікування, роль якого може відігравати генералізований пародонтит.

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

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

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

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

Вперше на основі ситуаційного аналізу клінічних особливостей розвитку та перебігу, ступеню тяжкості захворювання, клініко-імунологічних характеристик та рівня ендогенної інтоксикації сформовано типи

імунопатогенезу герпес-асоційованої БЕЕ для диференційованого лікування, прогнозування тривалості ремісії й диспансерного моніторингу.

Практичне значення отриманих результатів. Вперше обґрунтовано, запропоновано та доведено ефективність комплексної терапії герпес-асоційованої БЕЕ з включенням препаратів Лікопід (синтетичний аналог основного фрагменту пептидоглікану клітинної стінки усіх відомих бактерій (мурамілпептиду), який поєднує відсутність токсичності з високою імуномодельною активністю), (місцево), Ацикловір (противірусний препарат специфічної спрямованості щодо вірусу простого герпесу шкіри та слизових, аналог пуринового нуклеозиду дезоксигуаніду, нормального компоненту ДНК) та Ентеросгель (кремнійорганічна матриця гідрогелю метилкремнієвої кислоти) (місцево та ентерально).

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

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

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

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

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

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

Публікації. За темою дисертаційної роботи опубліковано 8 наукових праць, із них 3 статті у наукових фахових виданнях України, 3 статті у наукових виданнях інших країн, 1 огляд літератури, 1 тези у матеріалах науково-практичної конференції.

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

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКУ ТА ЛІКУВАННЯ ГЕРПЕСАСОЦІЙОВАНОЇ БАГАТОФОРМНОЇ ЕКСУДАТИВНОЇ ЕРИТЕМИ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ РОТА ТА ГУБ (огляд літератури)

Проблема дослідження механізмів розвитку, розробки нових ефективних методів лікування та профілактики хронічних рецидивуючих уражень слизової оболонки порожнини рота є в значній мірі актуальною. Насамперед, це стосується багатоформної ексудативної еритеми (БЕЕ), яка виникає як стоматит із гострим розвитком подій – поліморфними висипами на слизовій оболонці порожнини рота (та шкірі) із циклічним перебігом. Природа БЕЕ залишається не з'ясованою, адже серед теорій патогенезу розглядаються інфекційні, вірусні та мікотичні чинники, токсичні, у тому числі медикаментозні фактори, провокаційний вплив стресу та переохолодження тощо [37, 49, 51].

Останнім часом заслуговують на увагу роботи, у яких доведено, що незалежно від розмаїття провокуючих чинників, клінічні прояви БЕЕ обумовлені, в основному, первинним ураженням судин з визволенням клітинних елементів та плазми у власне слизову оболонку [54]. Низка авторів [1-3, 7] вважають, що БЕЕ виникає внаслідок імунної відповіді за типом реакції гіперчутливості до власних гістіоцитів, які несуть вірусні та медикаментозні антигени. Серед вірогідних причин розвитку БЕЕ розглядаються герпетична та мікоплазменна інфекція та їх асоціації [2, 6, 8], медикаментозна гіперчутливість [6]. Особлива роль в розвитку БЕЕ належить імунним порушенням. Реакції гіперчутливості на лікарські препарати та віруси, наявність підвищеної агрегаційної активності сироватки по підношенню до макрофагів, присутність в зоні вогнищ ураження лімфоцитів, базofilів та відкладень фібрину підтверджують зацікавленість імунної

системи в генезі даного стоматиту [5,8]. Актуальність досліджень щодо ефективних методів лікування й профілактики багатоформної ексудативної еритеми (БЕЕ) спонукає до пошуку ключових ланок патогенезу захворювання. На особливу увагу заслуговує той факт, що впродовж останніх років стає все більш вагомою частка інформаційних джерел про етіопатогенетичні асоціації БЕЕ з вірусом простого герпесу (ВПГ). За даними статистики, близько 80% БЕЕ спричинені ВПГ [3]

Обґрунтовуючи актуальність проблеми, порушеної даною дисертаційною роботою, ми у аналітичному огляді літератури послідовно акцентуємо увагу на сучасному висвітленні уявлення про БЕЕ, її патогенезу, зокрема, відомим на сьогодні фактах щодо ролі і місця вірусної інфекції у розвитку БЕЕ та інших уражень тканин ротової порожнини, зокрема, СОПР та пародонта, підходах до лікування герпес-асоційованої БЕ (ГА БЕЕ) та її профілактики.

1.1 Багатоформна ексудативна еритема: актуальні аспекти патогенезу та клініки

В структурі стоматологічних захворювань запального характеру багатоформна ексудативна еритема (БЕЕ) посідає значуще місце та характеризується різноманітністю проявів, тяжкістю ураження не тільки слизової оболонки порожнини рота (СОПР), а й інших слизових та шкіри [64, 89].

БЕЕ відома як самостійна хвороба близько 150 років, фактично з 1860 року, коли австрійським вченим Фердинандом фон Гебра було узагальнено декілька описаних раніше еритем шкіри та описано як самостійне захворювання з переважним ушкодженням шкіряного покриву та залученням до процесу слизових оболонок порожнини рота, очей. Пізніше було виявлено гетерогенність причин виникнення БЕЕ та сформовано думку про наявність двох форм захворювання – ідіопатичної, що виникає нібито без явних причин, та симптоматичної, яка поділяється на токсико-алергічну та

інфекційно-алергічну форми [93]. Різновиди ступеню тяжкості клінічних проявів БЕЕ слугують для введення додаткових варіантів захворювання. Так, «мала» форма обмежена ураженням шкіри та слизових оболонок, супроводжується іноді слабо вираженими продромальними проявами, характеризується відсутністю або помірними симптомами свербіжу та печіння. Тяжке полісистемне ураження називають «великою» формою або, частіше, синдромом Стивенс-Джонсона, злоякісною формою БЕЕ, бульозним дермато-мукозитом, вперше описаним у 1922 році [173]. Пізніше, у 1950 році Бернард Томас висловив думку щодо визначення малої та великої форм БЕЕ, вважаючи, що «велика форма» – це ураження шкіри та слизових оболонок, включаючи СОПР та губи, а «мала форма» – лише шкіра, тобто саме хвороба фон Гебри. При цьому зазначають, що велика форма не є синдромом Стивенса-Джонсона, якому притаманні тяжкі загальносоматичні прояви та складний прогноз.

Для БЕЕ є характерними певні вікові та статеві особливості, оскільки переважно захворювання зустрічається в осіб молодого віку, від дитячого до 40 років, причому частіше у чоловіків [168]. Як зазначають дослідники, БЕЕ зазвичай діагностують у чоловіків 20-35 років [165]. Расової приналежності БЕЕ не виявлено [201, 202].

У численних джерелах наведені дані щодо зв'язку БЕЕ з інфекційними захворюваннями бактеріальної та вірусної етіології [198], системними захворюваннями, що в основі своїй мають або призводять до порушень імунітету (переохолодження, опромінення, хвороби ендокринної системи, ревматологічна патологія тощо) [192]. Такий достатньо широкий спектр пускових факторів за однотипності клінічних проявів деяких авторів наводить на думку про вірогідність універсальності патогістологічних механізмів формування хвороби, і, в свою чергу, про наявність конституційної, генетично обумовленої схильності до розвитку гіперчутливості організму у формі проявів БЕЕ [190].

Клінічна картина БЕЕ у більшості випадків є достатньо типовою. Важливо зазначити, що продромальний період не є характерним або може бути короткочасним з практично непомітними загальносоматичними клінічними проявами. З боку слизової оболонки порожнини рота у пацієнта можуть виникати відчуття сухості або печіння, які маскуються подразненням слизової жорсткою або гарячою їжею. Тривалість такого періоду може бути до 1-3 діб. Після закінчення продромального періоду або ж на тлі загального благополуччя проявляються елементи ураження СОПР та губ, серед яких першими проявляються еритема, еритематозно-бульозні та папульозні елементи. За даними [51, 81], ураження СОПР та губ зустрічаються приблизно у третини хворих, отже є достатньо поширеною патологією як для дерматологів, які самостійно не вирішують проблему ураження порожнини рота з урахуванням низки суто стоматологічних факторів, що її ускладнюють, та безпосередньо стоматологів, для яких тяжкі ураження СОПР та губ складають проблему, насамперед, з урахуванням прогресуючої комерціалізації стоматологічної допомоги та потреби у відповідності кваліфікації лікаря щодо надання спеціалізованої допомоги хворим на ураження СОПР.

Типовими для БЕЕ висипами на шкірі на різних стадіях розвитку дерматозу є в більшості випадків еритематозні, еритематозно-бульозні та/або папульозні елементи рожево-червоного кольору з багряно-синюшним відтінком. Елементи розміщуються симетрично, мають різний розмір, в середньому 1-2 см у діаметрі, за рахунок двокольорових концентричних кіл такий висип називають «двокольоровими плямами», «мішенями», «коркардним» висипом. У літературі описані випадки геморагічної форми БЕЕ, коли порожнинні елементи (пухирі або пухирці), які мають під епітедермальну локалізацію, наповнені геморагічним умістом. З часом вони спадаються або вскриваються, тоді в центральній частині елементу утворюється ерозія, яка швидко покривається кіркою. Зазвичай вміст полосних елементів серозний, іноді буває геморагічним. Рідко на дні пухирів

утворюються вегетації. Така картина є характерною для ураження губ, відповідно до елементів відомі клініцисти-вчені, насамперед, Л.Н.Машкіллейсон (1965), М.Ф.Данилевський (1980) описували її як еритематозну, папульозну, еритематозно-папульозну, везикуло-бульозну та бульозну форми [37].

БЕЕ притаманний хронічний перебіг, з рецидивами різної тривалості впродовж багатьох років. Помітна певна сезонність загострень, зокрема, навесні та восени. Разом з тим, за наявності фото сенсibiliзації, описані випадки перманентного перебігу в період підвищеної інсоляції (влітку) чи перебуванні людини в географічній місцевості з підвищеною інсоляцією. Вважають, що прогноз БЕЕ є позитивним. Хоча втрата працездатності та значне погіршення якості життя хворих у період загострення становить серйозну медико-соціальну проблему в осіб працездатного віку, насамперед, молодого.

На теперішній час більшість дослідників БЕЕ вважають, що в патогенезі захворювання присутні реакції як негайного, так і уповільненого типу. В клітинному інфільтраті переважають CD8⁺ цитотоксичні лімфоцити, що викликають апоптоз та загибель клітин епітелію, при цьому відбувається експресія білків-перфоринів [97, 163].

Щодо поглядів вчених на патогенез БЕЕ, за базову концепцію останніми роками прийнято розробки школи Л.Н.Машкіллейсона, згідно яких розглядають інфекційно-алергічні та токсико-алергічні механізми розвитку захворювання [17]. Вважають, що в патогенезі цього захворювання провідне місце посідає фокальна інфекція, яка виявляється приблизно у 70% хворих. Це, насамперед, хронічний тонзиліт, гайморит, хронічний періодонтит, генералізований пародонтит тощо. У таких хворих часто виявляється підвищена чутливість до бактеріальних алергенів – стафілококу, стрептококу, кишкової палички та ін. Під час рецидивів у хворих спостерігаються пригнічення факторів природньої резистентності організму, зниження Т-клітинного імунітету, значне зменшення кількості

розеткоутворюючих нейтрофілів та збільшення циркулюючих у периферійній крові В-лімфоцитів [157,]. Це свідчить про те, що у хворих, які страждають на інфекційно-алергічну форму БЕЕ, має місце циклічний, зворотній, переважно весняно-осінній, нейтрофільний та Т-клітинний імунодефіцит. Причиною імунодефіцитного стану може бути фокальна інфекція чи вона може сприяти швидкому розвитку клітинного імунодефіциту під впливом таких чинників, як переохолодження, вірусна інфекція, прийом ліків, низки фізичних факторів, які часто передують рецидиву БЕЕ [84].

В цілому, БЕЕ розглядають як шкірно-слизовий прояв особливої, спрямованої на шкіру та слизову імунної реакції, яка спостерігається в умовах інфекції у схильних осіб [170]. Серед інфекційних факторів частіше виділяють вірус простого герпесу [158, 174, 178], *Mycoplasma pneumoniae*, *Histoplasma capsulatum* і *Pararoxvirus* спостерігають рідше [176, 178]. Є дані про зв'язок БЕЕ з гістоплазмозом, особливо у хворих із супутньою вузлуватою еритемою [84, 85, 154]. Разом з тим серед вірусних чинників розглядається також вірус Епштейн-Барр [159]. Ці фактори з найбільшою вірогідністю спричиняють розвиток інфекційно-алергічної форми БЕЕ як провідного механізму запуску патологічного ланцюгу руйнування термальних та епітеліальних структур.

Значна кількість досліджень обґрунтовує токсико-алергічний механізм патогенезу БЕЕ, акцентуючи увагу на таких факторах, як прийом антибіотиків, сульфонамідів, анальгетиків [106, 181]. Низка лікарських та косметичних засобів може провокувати чи викликати рецидиви БЕЕ, зокрема, проти інфекційні засоби (хлорамфенікол, еконазол, лінкоміцин, неоміцин, сульфаніламід), консерванти (формальдегід, етилендіамін), сенсibilізатори (динітрохлорбензол, дифенілциклопропанон), ароматизатори (перуанський бальзам), кетопрофен та навіть місцеві кортикостероїди (будесонід, триамцинолона ацетоні) [193, 186]. Водночас не знімають з уваги розвиток варіантів холодової алергії, впливу електронного випромінювання

високої напруги, ультрафіолетового опромінення, у т.ч. банальної сезонної чи географічної інсоляції [1, 84], патогенна в контексті БЕЕ дія яких може ініціюватися або підсилюватися медикаментозним чи іншим токсико-хімічним, токсико-алергічним впливом та фоновими системними захворюваннями [165].

Зважаючи на численні роботи щодо вірогідної генетичної схильності до розвитку БЕЕ, яка могла би пояснити універсальність уражень шкіри, СОПР та губ за полівалентного спектру причинних та/або провокуючих факторів, на сьогодні не існують чітко визначеної генетичної схильності до розвитку захворювання [28]. Зокрема, дослідженнями щодо зв'язку антигенів HLA виявлені різні асоціації: HLA-DQw3, DRw53 і Aw33, які відрізняються від асоціацій, що описують для синдрому Стівенса-Джонсона і синдрому токсичного епідермального некролізу (ТЕН) [28, 165, 180].

1.2 Роль вірусів сімейства *Herpesviridae* в розвитку БЕЕ

В останні роки в структурі інфекційних захворювань людини все більшого значення набувають герпесвіруси, що входять до родини *Herpesviridae* [32, 35, 71, 170]. До недавнього часу налічували п'ять найважливіших збудників герпесвірусної інфекції (ГВІ) людини. Це представники родини *Herpesviridae* та віруси простого герпесу 1-го і 2-го типів (ВПГ-1 і ВПГ-2), вірус вітряної віспи – оперізуючого лишая *Herpes zoster* (ВВГЗ), вірус Епштейн-Барра (ВЕБ) та цитомегаловірус (ЦМВ) [123]. Наприкінці ХХ ст. методами культивування крові *in vitro* вдалося виділити нові герпесвіруси людини – вірус герпесу людини 6-го типу (ВГЛ-6), вірус герпесу людини 7-го типу (ВГЛ-7) та вірус герпесу людини 8-го типу (ВГЛ-8) [159, 178, 180].

Статистичні звіти ВООЗ свідчать про стрімке впродовж останніх десятиліть зростання ГВІ – майже на 10% [175, 205]. Зокрема, у США ГВІ має характер епідемії, оскільки орієнтовно налічується близько півмільйона випадків його виникнення на рік [202]. В країнах Європейського регіону ГВІ

розглядають як захворюваннями з епідемічним характером розповсюдження [206]. За даними ВООЗ, смертність від ГВІ, особливо при тяжких захворюваннях з ураженням центральної нервової системи, посідає друге місце після грипу [202]. Щодо рівня захворюваності на вірус простого герпесу в Україні даних немає.

Віруси простого герпесу (ВПГ) - це ДНК вмісні віруси з діаметром віріону 160-200 нм. В структурі віріону розрізняють зовнішню глікопротеїнову оболонку, що містить, за сучасними даними, 11 вірусспецифічних глікопротеїдів [177]. Серцевина віріона представлена ікосаедричним капсидом з 162 білковими капсомерами діаметром 100-110 нм [177,176]. Геном вірусів представлений лінійною двонитчастою ДНК з молекулярною масою $(80-150) \times 10^9$ Д. Білки герпесвірусів представлені модифікованими поліпептидами, більшість з яких входять до складу зовнішньої оболонки. На своїй оболонці герпесвіруси мають рецептори, завдяки чому приєднуються до тканин екзо- та ендодермального походження (уражують шкіру, слизові оболонки, ЦНС, ендотелій судин, тощо).

Штами вірусу простого герпесу розділяють на два типи. Традиційно вважається, що 1 тип (ВПГ-1) викликає ураження центральної і периферичної нервової системи, шкіри, очей, легень, печінки. 2-й тип (ВПГ-2) викликає ураження уrogenітальних шляхів [35]. Останніми роками в багатьох Європейських країнах та США відмічена тенденція до зрівняння етіологічної ролі ВПГ-1 та ВПГ-2 при усіх локалізаціях захворювання [123]. Не виключається й можливість змішаної форми ВПГ-інфекції.

За своїми фізико-біологічними властивостями, ВПГ термолабільний, при нагріванні до 50-52° С він інактивується через 30 хвилин. Під дією ультрафіолетових і рентгенівських променів вірус гине. ВПГ чутливий до дії етилового спирту, протеолітичних ферментів, фосфатази та органічних розчинників. При температурі від -20°С до -70°С вірус зберігає життєздатність роками або десятиліттями. Він стійкий до повторного

заморожування і відтаювання, дії ультразвуку та може роками зберігатися в висушеному стані [199].

Важливими патогенетичними особливостями герпесвірусів (ВПГ-1 та ВПГ-2) є здатність до латенції й персистенції. Відомо, що, латенція – це довічне збереження вірусу в неактивній, морфологічно- та імуно-хімічно видозміненій формі в паравертебральних сенсорних гангліях та гангліях черепно-мозкових нервів, що іннервують первинні місця розвитку інфекційного процесу [162, 195, 199]. Важливою особливістю герпесвірусів є їх здатність після первинного інфікування, зазвичай в дитячому віці, персистувати в організмі протягом всього життя та періодично реактивуватися під впливом різних екзогенних та ендогенних провокуючих чинників [204].

Так, до факторів реактивації латентних вірусів відносять стрес, фізичне та психічне перевантаження, втому, імунодефіцитні стани, застосування імунодепресантів, перегрівання, переохолодження, надмірне УФ-опромінення, стоматологічні втручання, вживання алкоголю, наркотиків тощо. Механізми встановлення герпесвірусної латенції і реактивації дотепер цілком не встановлені і є предметом дискусії [18, 187, 204].

Герпесвіруси є цитолітичними патогенами. В основі їх патогенної дії є руйнування більшості клітин, які вони інфікують. Однак, після первинної інфекції герпесвіруси експресують певні фактори латенції. Наприклад, вони обмежують виробку вірусних генів і забезпечують можливість клітинного маскування вірусу для виживання або встановлення рівноваги між вірусом та організмом. З позиції сучасних поглядів, для встановлення, підтримки і реактивації вірусу з латентного стану важливу роль відіграють три фактори, що зумовлюють особливості патогенезу ГВІ: вірусним, клітинним та реакції імунної системи [17, 18, 108, 153].

Низкою досліджень встановлено, що баланс між латентним станом і експресію вірусного геному існує при кількості копій в діапазоні від 10 до 100 ДНК геномів на клітину сенсорного нейрону, що вкриває латентний вірус

[123]. Вірусні та клітинні фактори можуть викликати збільшення вірусних ДНК копій. Коли досягається критична кількість копій ДНК, починається вірусна реплікація. Цим можна пояснити факт відсутності рецидивів у деяких інфікованих осіб, у яких кількість копій ДНК не досягає критичного рівня, необхідного для ВПГ-реплікації.

Результати численних досліджень свідчать, що імунна система організму людини відіграє важливу роль у запобіганні дисемінації вірусу після його реактивації. Тільки при зниженні функціональної активності імунної системи організму спостерігаються клінічні прояви захворювання [123, 130].

Клініко-лабораторними дослідженнями [132, 155] показано, що у імунокомпрометованих осіб ВПГ-інфекція протікає більш важко із частими рецидивами. При цьому провідна роль у імунній відповіді на ВПГ-інфекцію належить кілерним клітинам, що реалізують антитіло-залежну клітинно-опосередковану цитотоксичність – АДСС (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity). Крім того, кодовані протеїни вірусу представляються за допомогою головного комплексу гістосумісності (major histocompatibility complex) (МНС), результатом чого є лізис інфікованої клітини (CD8+ цитотоксичним Т-лімфоцитам (CLTs – cytotoxic lymphocytes) [168, 177].

Отже, встановлення механізмів латенції демонструє, що вона необхідна для персистенції герпесвірусів. Щодо молекулярних основ латенції, то висловлюється думка, що це не є станом спокою, а є надзвичайно динамічним станом. Який характеризується активацією комплексу герпесвірусних і клітинних факторів, а також імунної системи людини. З цього приводу висловлюється думка, що саме ре активацію латентного вірусу можливо і потрібно контролювати дієвими методами терапії [11]. Разом з тим слід враховувати, що ВПГ-1 та ВПГ-2 відносяться до збудників-опортуністів, патогенна дія яких помітно проявляється в умовах імунодефіциту [163].

Роль і місце вірус-бактеріальної інфекції, у тому числі за участю ВПГ, у патогенезі запальних захворювань СОПР та пародонта шляхом реалізації імунних механізмів розглядається у значній добірці вітчизняних та зарубіжних досліджень [1, 84, 28]. Вважають, що в основі взаємодії герпесвірусної та бактеріальної флори лежить двонаправлений зв'язок, що базується на активації бактеріальних ферментів та інших чинників, що викликають запалення та зумовлюють включення до патогенетичного ланцюгу герпесвірусів. Так, зокрема, показано вірогідну участь вірусу герпесу у розвитку й перебігу різних форм пародонтиту. Проблемі герпесасоційованого генералізованого паротиту присвячені фундаментальні дослідження Т.М.Волосовець (2013) [22]. Показано, що віруси герпесу можуть викликати захворювання тканин пародонта безпосередньо - як результат ураження вірусом і його реплікацією в організмі, так і в результаті опосередкованого впливу віріонів на систему захисту організму.

В основу концепції щодо пародонтопатогенної ролі вірусу герпесу закладені дані про те, що ці віруси можуть розмножуватися в тканинах пародонта та слизової оболонки ясен, причому найбільшій концентрації вони досягають у над ясенних тканинах, ніж у під ясенних ділянках. У біотичних пробах нормальних тканин пародонта герпесвірус виявляється в мінімальній кількості [25, 108, 123]. Таким чином підтверджена думка, що вірусно-бактеріальна колонізація не тільки запускає, а й підтримує процеси запалення тканин пародонта.

Численними клінічними та експериментальними дослідженнями показано, у хворих на персистуючу герпесвірусну інфекцію спостерігаються значні порушення у всіх ланках імунної системи (клітинній, гуморальній, системі інтерферону), що призводить до розвитку вторинного вірус-індукованого імунодефіциту і прогресування хвороби [83, 164, 196].

Разом з тим, проведені клінічні дослідження свідчать, що запальні захворювання тканин пародонта, асоційовані з персистуючою герпесвірусною інфекцією без профілактичного та поточного лікування

препаратами протівірусної спрямованості протікають досить важко і можуть провокувати маніфестні прояви герпесвірусної інфекції в порожнині рота [192, 198, 200]. Крім того, будь-яке втручання, що супроводжується порушенням цілісності слизової оболонки порожнини рота у вірусоносіїв може викликати рецидив вірусної інфекції, що значно подовжує терміни лікування [18, 123, 146]. При безсимптомному вірусоносійстві, вірусні гени включаються до геному клітини людини і залишаються неактивними протягом досить тривалого часу. Віруси потрапляючи до організму людини зі зниженою опірністю до інфекції, спочатку фіксуються на епітеліальних клітинах слизових оболонок, проникають в них, розмножуються на протязі інкубаційного періоду, а потім розносяться з кров'ю і десемінуються в органах. І саме з активацією вірусів простого герпесу зв'язують загострення запальних процесів у тканинах пародонта [29,65]. Також висловлена думка, що будь-яке порушення цілісності СОПР у вірусоносіїв може викликати рецидив вірусної інфекції, що значно подовжує терміни лікування [65,196].

Безсимптомне носійство вірусів *Herpesviridae* є умовою включення вірусних генів до геному клітини людини, в такому стані вони залишаються неактивними достатньо тривалий час. При потраплянні вірусів до організму людини зі зниженою реактивністю щодо інфекції вони фіксуються на епітеліальних клітинах слизових оболонок, насамперед, СОПР, проникають в них, розмножуються впродовж інкубаційного періоду, а далі з током крові розносяться по організму, в окремих органах відбувається їх дисемінація. Так, саме в ротовій порожнині найчастіше виявляються віруси герпесу, зокрема, ВПГ-1, ВПГ-2, вірус Епштейна-Барр, цитомегаловірус [24, 197].

Щодо окремих прикладів таких процесів, показано, зокрема, що вірус Епштейна-Барр, цитомегаловірус та їх поєднання значною мірою пов'язані з загостренням запальних процесів у тканинах пародонта [149]. При тому є дані, що цитомегаловірус, який знаходиться у тканинах пародонта, має особливо тісні зв'язки з *P. gingivalis* і *Dialister pneumosintes*. В свою чергу

виявлена кореляція серед *P. gingivalis*, *D. pneumosintes* і *P. Gingivalis*-*D. pneumosintes*- ко-інфекції та загостренням пародонтиту [23, 149, 178].

Підтвердженням активних вірус-асоційованих процесів у ротовій порожині, зокрема, пародонті, є виділення антитіл до окремих представників сімейства *Herpesviridae* у пробах ясенної рідини з пародонтальних кишень, гомогенатів тканин ясен та періодонту: антитіла до вірусу Епштейна-Барр виявлено у 32%, до цитомегаловірусу - у 71% зразків проб ясенної рідини з пародонтальних кишень [110, 178, 179, 195, 199]. Антитіла проти вірусів герпесу у хворих на генералізовані ураження пародонта переважно представлені імуноглобуліном А (IgA) в пробах ясенної рідини з пародонтальних кишень та імуноглобуліном G (IgG) у сироватці крові [115, 124]. Ці дані свідчать про локальний синтез антитіл клітинами плазми, а не пасивну трансудацію в кровоносне русло а, отже, є ще одним показником тісних зв'язків між герпесвірусною інфекцією та запальними процесами СОПР та пародонта.

Безсумнівними є факти, що ураження тканин пародонта герпесвірусами є складним процесом, який здійснюється шляхом прямої вірусної інфекції та реплікації або через вірусно індуковані зміни імунного захисту. В літературі наведені дані, що в організмі носія герпесвірусної інфекції на ранніх стадіях захворювання превалюють процеси цитопатогенної дії, а більшість клінічних проявів у імунокомпетентних осіб є вторинними по відношенню до клітинної або гуморальної імунної відповіді. Важливо, що віруси герпесу можуть безпосередньо впливати на цитопатичні фібробласти, кератиноцити, клітини ендотелію та запальні клітини, в тому числі поліморфноядерні лейкоцити, лімфоцити, макрофаги і, можливо, кісткові клітини [10, 13, 19, 156].

Такі віруси, як Епштейна-Барр та цитомегаловірус можуть також інфікувати і змінювати функції моноцитів, макрофагів і лімфоцитів в ділянках ураженого пародонта, що, вірогідно, призводить до зниження популяції життєздатних клітин та зростання кількості Т-лімфоцитів супресорних та В-лімфоцитів (ефект вірусу Епштейна-Барр) (у порівнянні

тканинами здорового пародонта та СОПР [159]. В свою чергу герпесвірусна інфекція, змінюючи локальну реактивність тканинних елементів СОПР і пародонта, може призвести до зростання патогенності мікрофлори, зокрема, пародонтальних кишень. Вірусні білки, що проходять через клітинні мембрани в цьому випадку виступають в якості будівельного матеріалу для нових геномів вірусу. Віруси герпесу можуть викликати порушення хемотаксису, фагоцитарної та бактерицидної діяльності поліморфноядерних лейкоцитів, які мають ключове значення для боротьби з пародонтопатогенними бактеріями [160, 162].

Таким чином, проблема асоційованих з бактеріальною та/або вірусною інфекцією захворювань пародонта та СОПР має достатнє представництво у наукових дослідженнях. Підґрунтям для цього слугують численні дані щодо спільних ланок як безпосередньо патогенезу інфекційного процесу, так і реакції організму шляхом активації імунних – клітинних і гуморальних, секреторних процесів, формування захисних реакцій системного та локального характеру – з боку пародонта, СОПР тощо з урахуванням їх морфо-функціональних особливостей.

1.3 Роль імунних порушень в патогенезі багатформної ексудативної еритеми, асоційованої з простим герпесом

Проблема патогенезу герпесасоційованих захворювань привертає увагу не тільки стоматологів, а й дерматовенерологів, ревматологів тощо [37, 84,].

Для розуміння ролі герпесвірусної інфекції у формуванні асоційованої форми БЕЕ, слід розглянути взаємовідносини ВПГ та імунної системи організму людини.

Частота діагностики герпес-асоційованої форми БЕЕ (ГА БЕЕ) серед хворих на БЕЕ варіює від 30 до 93% [93, 147]. Така достатньо висока частота ГА БЕЕ обумовлює проблему диференційної діагностики уражень СОПР в колі різноманіття неспецифічних екзантематозних висипів, частіше

спричинених вірусною інфекцією (ентеровірусами, герпесвірусами, респіраторними вірусами (риновірус, аденовірус, вірус парагрипу тощо), які зі значною частотою симулюють прояви БЕЕ як в порожнині рота, так і в поєднанні з ураженнями губ та шкіри. Усе це визначає необхідність пошуку нових методів, які б дозволили підвищити об'єктивність та якості диференційної діагностики БЕЕ, у тому числі ГА БЕЕ.

Дослідження особливостей патогенезу та перебігу ГА БЕЕ не втрачають своєї актуальності. Як зазначають дерматологи, стоматологи, педіатри, у більшості дітей та дорослих з БЕЕ це захворювання викликає вірус простого герпесу 1-го і 2-го типів [28, 54, 158]. Попередній простий герпес губ відзначається приблизно у 50 % осіб з БЕЕ. Простий герпес губ може передувати початку уражень шкіри, спостерігатися одночасно або проявлятися після того, як мішенеподібні елементи БЕЕ вже з'явилися. Найчастіше герпес губ передуює виникненню мішенеподібних уражень БЕЕ за 3-14 днів. Припускають, що більшість випадків у дітей і молодих людей обумовлено вірусом простого герпесу 1-го типу, але повідомлялося про підтверджені випадки вірусу простого герпесу 2-го типу у цієї категорії хворих.

Більша частина сучасних знань щодо БЕ пов'язана з дослідженням герпес-асоційованої ГА БЕЕ [167, 171, 174]. В межах уражень слизової болонки та епідермісу наявні не тільки кодовані вірусом простого герпесу білки, але і ДНК цих вірусів, які можна виявити в початкових елементах - еритематозних вогнищах у 80 % осіб з БЕЕ [178, 180]. Присутність фрагментів ДНК вірусів простого герпесу (найчастіше складених з послідовностей, які кодують його ДНК-полімеразу) в межах уражень, а також експресію кодованих вірусом антигенів на епітеліоцитах можна тлумачити як доказ на користь реплікації вірусу простого герпесу у межах ділянок слизової болонки та шкіри. Однак реплікація повинна бути на низькому рівні, тому зазвичай вірус простого герпесу неможливо культивувати з уражень БЕЕ [178]. Вважають, що запалення в уражених ділянках є частиною специфічної

відповіді господаря на вірус простого герпесу. Особи з ГА БЕЕ мають нормальний імунітет до вірусу, але, можливо, у них є перешкода для видалення цього вірусу з інфікованих клітин; в ділянках ураження вірусна ДНК може зберігатися впродовж 3 місяців, навіть після того, як ураження вже зажило. Розвиток уражень запускається послідовностями ДНК вірусом простого герпесу у шкірі та слизових оболонках і рекрутуванням вірус-специфічних клітин Т-хелперів 1-го типу, які виробляють γ -інтерферон у відповідь на вірусні антигени. Вважають, що за цим слідує «автоімунна» відповідь, що виникає у результаті рекрутування Т-клітин, які відповідають на автоантигени, котрі вивільняються лізованими / апоптозними клітинами, що містять вірусний антиген. Зовсім недавно було продемонстровано, що описані вище фрагменти ДНК вірусу простого герпесу транспортуються попередниками клітин Лангерганса CD-34 периферійної крові в місця, в яких розвиватимуться елементи ураження при БЕЕ [178,179].

На теперішній час значну увагу приділяють дослідженню імунологічних критеріїв діагностики при герпес-асоційованій багатоформній ексудативній еритемі. Патоморфологічні дослідження свідчать про участь імунних механізмів в патогенезі БЕЕ. У поверхневих судинах виявлені відкладення С3, IgM та фібрину. В клітинному інфільтраті переважають CD8+цитотоксичні лімфоцити. Вони викликають апоптоз та загибель клітин епітелію, експресуючи білки-перфорини. При вивченні імунологічних особливостей у хворих на ГА БЕЕ у більшості хворих виявлено підвищення CD34+ клітин. Показано, що у хворих на ГА БЕЕ відбувається зниження α - та γ -інтерферону [34]. Тривала стимуляція вірусними або бактеріальними антигенами імунокомпетентних клітин (Т та В лімфоцитів у хворих на інфекційно-алергічну багатоформну ексудативну еритему призводить до гіперпродукції протизапальних цитокінів [5, 6, 46, 135, 151].

Прогностичними критеріями, що підвищують ризик розвитку захворювання, є збільшення спонтанної продукції IL-4 и IL-6. Ці фактори свідчать про поляризацію імунної відповіді у напрямленні Th2 [156, 162,]. Це

підтверджується і у інших дослідженнях, де показано збільшення продукції мононуклеарами крові IL-4 та пригнічення секреції TNF- α , IL-2, IL-12 [26, 28]. У дослідженнях, проведених дерматологами [46, 84], у зоні ураженої шкіри хворих на БЕЕ виявлено значну кількість цитотоксичних лімфоцитів, які проліферують під впливом IL-6. Іншими дослідниками [147] у хворих на ГА БЕЕ виявлено достеменно високий вміст циркулюючих цитокінів (IL-1- β , ФНП-альфа та IL-6) разом зі зниженням вмісту лейкоцитів, відносної кількості зрілих лімфоцитів (CD3⁺) та підвищенням відносної кількості CD4⁺ та CD8⁺ позитивних клітин, що, на думку автора, свідчило про ступінь активності патологічного процесу поряд із імунodefіцитом за клітинним типом.

В інших роботах наведені дані про розбіжності у спонтанній та індукованій продукції цитокінів у хворих на ГА БЕЕ та БЕЕ [170]. У хворих на ГА БЕЕ на відміну від інших форм БЕЕ спостерігали нормальні рівні IL-4, збереження індукованої продукції IL-6 [188]. Також є дані про те, що для ГА БЕЕ є характерним виснаження індукованої продукції IL-4 та IL-6, що автори інтерпретують як прояви імунodefіциту недиференційованого типу, притаманного імуногенезу часто рецидивуючого простого герпесу [147]. При вивченні рівнів сироваткових цитокінів у хворих на БЕЕ було досліджено дисбаланс в цитокіновому профілі у вигляді значного підвищення IL-8, IL-12, TNF- α , підвищення IL-10, IL-4 на фоні зниження IL-12. Причому найбільш високу концентрацію TNF- α виявлено у хворих із значними обсягами ураження та появами загальної інтоксикації [147, 156].

Показано, що у хворих ГА БЕЕ в гуморальній ланці у хворих спостерігалось домінування IgE та зниження IgA при підвищенні абсолютної кількості вмісту В-лімфоцитів [147].

В свою чергу, аналізуючи механізми розвитку БЕЕ під впливом вірусних інфекцій, деякі дослідники [160] вказують на роль неповної фрагментації вірусної ДНК, підвищення кількості циркулюючих CD34⁺ клітин та/або підвищення імунної відповіді на POL protein (ген вірусної

полімерази), які свідчать про роль алергічного компонента в патогенезі БЕЕ та, на думку авторів, пояснюють, чому у незначній кількості хворих рецидивуючим герпесом розвивається БЕЕ.

В літературі присутня думка, що герпес-асоційована багатоформна ексудативна еритема як різновид інфекційно-алергічної форми БЕЕ, розвивається в терміни до 14 діб після типового рецидиву простого герпесу, підтвердженого полімеразно-ланцюговою реакцією [44]. Для ГА БЕЕ властиві часті рецидиви – 5-12 разів на рік, характеристика висипу відрізняється від такої при токсико-алергічній БЕ. Перед розвитком ГА БЕЕ спостерігаються зміни клінічного перебігу простого герпесу: зростає частота рецидивів ПГ – в середньому удвічі, збільшується тривалість рецидивів, вони стають нечутливими до терапії, яка раніше з успіхом застосовувалася, може зростати обсяг ураженої простим герпесом слизової оболонки та шкіри.

Максимально вираженими для ГА БЕЕ вважають зміни імунного статусу: зниження вмісту IgA, підвищення рівня IgE, підвищення спонтанної продукції ІЛ-4 та ІЛ-6 на тлі зниження їх індукованої продукції, зниження числа натуральних кілерів та інтерферону (ІФН- α і ІФН- γ), підвищення абсолютної кількості В-лімфоцитів [33, 147, 178].

Підсумовуючи дані про дослідження імунологічних показників при БЕЕ можна констатувати, що при цьому захворюванні переважна частина дослідників відмічає зниження продукції ІЛ-12, ІЛ-2 і ІФН, основних цитокінів, які визначають активацію Т-лімфоцитів за Th-1 шляхом. Зниження продукції цих цитокінів та збільшення ІЛ-4 призводить до переключення В-лімфоцитів на синтез IgE.

Узагальнюючи результати досліджень щодо імунопатогенезу БЕЕ та, зокрема, ГА БЕЕ, слід зазначити зміни імунологічної реактивності в ролі повідної ланки патогенезу. Торпідність до антимікробної та гіпосенсибілізуючої терапії може вказувати на необхідність розробки нових, більш ефективних методів комбінованої терапії з позицій імунопатології, з урахуванням особливостей функціонування імунної системи. Важливим

чинником етіології при БЕЕ з великою частотою виступають вірусні агенти [125, 157]. Це, безперечно, спричиняє специфічний вплив на імунну систему, і, внаслідок вірусної інфекції в ланцюзі патогенезу ГА БЕЕ, - розвиток зниження толерантності або підвищення імунологічної реактивності. Тривале персистування вірусів в організмі може призвести до змін імунологічної реактивності та вірогідно спричиняє сприятливі умови для розвитку БЕЕ, обумовлюючи специфічні прояви та перебіг герпес-асоційованих форм багатоформної ексудативної еритеми.

Таким чином, дослідження основних закономірностей формування патологічного процесу в слизовій оболонці порожнини рота та шкірі має бути зосереджено на ролі головних адаптаційних систем організму.

На даний час не опрацьований комплексний підхід до вивчення ролі імунологічних зсувів в патогенезі ГА БЕЕ, а окремі фрагментарні дослідження не дають цілісного уявлення про механізми розвитку цієї форми БЕЕ.

В тісному зв'язку з цією проблемою полягає питання обґрунтування ефективної терапії ГА БЕЕ з урахуванням можливостей функціонування вродженого та набутого імунітету, активності герпесвірусів, вірусної персистенції та рецидивуючого торпідного перебігу БЕЕ.

1.4 Ендогенна інтоксикація: методи виявлення та усунення у хворих на герпесасоційовану багатоформну ексудативну еритему слизової оболонки рота та губ

Небезпека отруєння токсичними речовинами та їх метаболітами судинного русла, рецепторного апарату клітин та інших систем організму є важливою проблемою біології людини [9]. Вивченню синдрому ендогенної інтоксикації на даний час присвячені численні дослідження різних галузей медицини. Різноманітні речовини (екзогенні токсини - важкі метали, галогени, миш'як, бактеріальні токсини, харчова токсикоінфекція), що

потрапляють в організм ззовні, здатні спричиняти екзогенну інтоксикацію та порушення фізіологічних процесів організму. Якщо токсини утворюються в організмі, то їх називають ендотоксинами, а сам стан ендогенною інтоксикацією. Цей стан характеризується утворенням в тканинах та біологічних рідинах організму надлишку метаболітів нормального або порушеного обміну речовин, продуктів життєдіяльності бактерій та ін. Синдром ендогенної інтоксикації може бути результатом значного антигенного навантаження, специфічних та неспецифічних біохімічних реакцій, порушення фізіологічних процесів анаболізму та катаболізму, що в сукупності з клінічними проявами формує ендотоксикаційний синдром [9, 20, 106]. В нормі (у здорових осіб) він, як правило компенсується, а при різних порушеннях може певною мірою визначати, загострювати та ускладнювати перебіг основного захворювання [9, 75]. Розвиток хроніосепсису можливий при тривалому впливі навіть малими дозами токсинів [57]. При цьому хронічна еногенна інтоксикація, супроводжуючи найрізноманітніші види порушень, одночасно може виступати як самостійний та визначаючий фактор [103]. Є дані про здатність ендотоксинів, що циркулюють в крові, блокувати рецепторний апарат клітин та призводити до фармакорезистентності [74, 87]. Досліджуються питання рівня показників ендогенної інтоксикації в нормі та в різних вікових групах; взаємозв'язок із ступенем функціональної активності детоксикуючих систем організму [9, 124].

Одним з джерел аутоенсибілізації організму є захворювання токсико- та інфекційно-алергічної природи, до яких певною мірою можна віднести ГА БЕЕ. Особливістю патогенезу даного захворювання, як було розглянуто у підрозділі 1.1, є висока вірулентність та токсичність як безпосереднього збудника – вірусу простого герпесу, та і супутня мікрофлора, що активується при зниження реактивності організму людини та спричиняє патоморфоз розгорнутої клініки захворювання. Біологічно активні речовини та токсини, що активують каскад реакцій з вивільненням вільних радикалів,

протеолітичних ферментів, цитокінів тощо спричиняють алергічно-запальне ураження тканин слизової оболонки порожнини рота [7].

Одночасно ці патологічні метаболіти реалізують свій вплив і на рівні різних органів та систем макроорганізму [103]. Вони здатні індукувати лізис білкових структур клітин нервової системи, печінки, міокарду тощо. Доведено патогенетичний зв'язок ряду загальних захворювань (ендокардит, міокардит, інфекційний поліартрит, невралгії, мігрень, розвиток патології в нирках, легенях, цереброваскулярних процесів і ін.) зі стоматогенними вогнищами [69]. Вплив хронічної інфекції на функцію різних органів і систем різнобічний. Це алергізація з підвищенням судинної проникності, вплив на центральну нервову систему, ендокринні органи та процеси обміну, рефлексорні порушення, бактеріємія. Зміни реактивності організму при вогнищевій інфекції на даний час більшість клініцистів пов'язують з певними імунологічними порушеннями. Тривале існування локального вогнища інфекції супроводжується підвищеною чутливістю організму – сенсibiliзацією до дії того чи іншого подразника [7, 9, 91].

Отже, перспективним напрямком наукових досліджень є визначення ролі ГА БЕЕ у розвитку синдрому ендогенної інтоксикації.

Розроблені загальні підходи до виявлення ендогенної інтоксикації, виділені класи ендотоксинів, показана їх мембрано-деструктивна та імуномодельююча роль [91]. Проте, значно менша увага приділяється розробці заходів для виявлення прихованої токсемії, що створює погіршуючу дію на перебіг патологічного процесу. Водночас, вчасне виявлення ендогенної інтоксикації та її адекватна корекція дозволили би попередити розвиток системного синдрому та уникнути багатьох його негативних наслідків. Відомо, що основні біохімічні та фізіологічні реакції організму здійснюються на рівні: навколоклітинне середовище, клітина, клітинні рецептори мембран органів (печінка, нирки) та систем (нервова, імунна, сполучна тканина та ін.). При цьому зміни в слизовій оболонці порожнини рота, шкірі, які є поліфункціональною системою, набувають важливого

значення. В результаті пошкодження, коли порушуються бар'єрна, захисна, трофічна та опорно-утримуюча функції СОПР, вона стає вогнищем формування токсичних метаболітів. Долаючи міжклітинні та міжтканинні бар'єри та включаючись в нормальний метаболізм організму, ендотоксини призводять до розбалансування гомеостатичних процесів та сприяють погіршенню негативних змін в організмі.

Незважаючи на існування цілого ряду клінічних симптомів, які є результатом тривалого функціонування органів та систем в умовах ендогенної інтоксикації, діагностика її при хронічних патологічних станах є ускладненою. Для захворювань з хронічним перебігом характерна гіпоергічна запальна реакція та відсутність яскравих клінічних проявів захворювання [13, 98]. Зокрема, проведені раніше дослідження показали, що, наприклад, при пародонтиті хронічного перебігу утворення токсинів не має лавиноподібного характеру та основні ознаки ендогенної інтоксикації менше виражені, порівняно з гострими процесами (хірургічні, сепсис, нефропатії тощо), маскуючись млявим перебігом запального процесу. При цьому, клінічна ситуація може виглядати досить позитивно, в тому числі щодо проведення хірургічного лікування. Між тим, такі хворі відносяться до групи з несприятливим клінічним прогнозом та вимагають розробки нових підходів до діагностики та лікування.

Визначення ступеня ендогенної інтоксикації необхідне для оцінки прогнозу лікування, перебігу запального процесу та можливості розвитку ускладнень.

На даний час існують різноманітні способи виявлення ендогенної інтоксикації за допомогою гематологічних, біохімічних, біофізичних, мікробіологічних, імунологічних методів та методів біологічного тестування [102]. Однак, дані методики вимагають проведення венепункції або артеріально-венозної пункції. Інвазивність способів створює небезпеку трансфузійного зараження хворого, а також інших проблем, пов'язаних з проведенням забору крові для дослідження, ускладнює проведення

контрольних досліджень на етапах лікування. Отже, ці методи добре зарекомендували себе в клініці внутрішніх хвороб, проте необхідність проведення багаторазової венепункції обмежує їх застосування у пародонтологічних хворих.

За даними літератури, одним із високоінформативних та перспективних способів оцінки рівня ендогенної інтоксикації є визначення так званих «молекул середньої маси» (МСМ) [91]. Доведено, що найбільший токсичний ефект пов'язаний саме з фракцією «середньомолекулярних пептидів» - речовин білкової природи з молекулярною масою від 300 до 5000 дальтон. МСМ утворюються при запальних процесах в тканинах та біологічних рідинах та, шляхом впливу на клітинному та молекулярному рівні, обумовлюють гемоліз еритроцитів, порушують синтез та розпад молекул АТФ, синтез білку та ін.

Істотна особливість даних сполук полягає в їх значній біологічній активності. МСМ не тільки є маркером ендотоксикації, також вони погіршують перебіг патологічного процесу, набуваючи роль вторинних токсинів, впливають на життєдіяльність всіх систем та органів. Незважаючи на велику кількість робіт, остаточно пул середньомолекулярних пептидів не ідентифікований, однак точно з'ясовано, що група МСМ містить в собі компоненти пептидної природи, а також похідні олігоспиртів і глюкуронової кислоти. До теперішнього часу достатньо детально вивчена біологічна дія МСМ. Багато з них мають нейротоксичну активність, пригнічують процеси біосинтезу білку, активність ряду ферментів, роз'єднують процеси окислення та фосфорилування, порушують механізми регуляції синтезу аденілових нуклеотидів, змінюють транспорт іонів через мембрани, еритропоез, фагоцитоз, мікроциркуляцію, лімфодинаміку, викликають стан вторинної імунодепресії. МСМ здатні з'єднуватись та блокувати рецептори будь - якої клітини, неадекватно впливаючи на її метаболізм та функції. Показана можливість впливу МСМ на тонус гладком'язових клітин, на

трансваскулярний транспорт. Ці речовини можуть взаємодіяти з компонентами систем гемостазу [76].

При різних патологічних станах в біологічних рідинах (кров, слина, сеча) встановлене підвищення рівня МСМ. Існують дані, що на ранній стадії розвитку ендогенної інтоксикації рівень молекул середньої маси збільшується порівняно з нормою в середньому на 20-30 %, в розпалі - на 100-200 %, пізній стадії - на 300-400 %. [76, 90].

Методи, що визначають МСМ досить різноманітні: ультрафільтрація крізь мембрани, що мають суворо визначений розмір пор; гель-фільтрація на різних носіях; рідинна хроматографія під високим тиском; спектрометрія пулу середньомолекулярних пептидів та олігопептидів, що залишаються в розчині після осадження крупномолекулярних білків [76]. Високоінформаційними тестами оцінки токсемії на даний час є визначення речовин середньої та низькомолекулярної маси шляхом прямої спектрометрії депротейнізованого супернатата крові, отриманого після осадження білку розчином трихлоруксусної кислоти при довжинах 254 нм та 280 нм [76]. Запропоновані неінвазивні методи визначення МСМ, зокрема, у ротовій рідині [92]. На даний час визначення середньомолекулярних пептидів є загальновизнаним критерієм оцінки рівня ендогенної інтоксикації [76].

Постає необхідність розробки критеріїв для характеристики ендогенної інтоксикації при захворюваннях порожнини рота, зокрема, ГА БЕЕ, за допомогою як клініко-лабораторних кореляцій, так і комплексних підходів на основі узагальнення даних клініко-імунологічних та біохімічних параметрів.

Відповідно, пріоритетним стає пошук нових підходів до комплексної терапії ГА БЕЕ з урахуванням навності синдрому ендогенної інтоксикації, які поєднували би противірусну, протизапальну та детоксикаційну дію.

Сучасним та ефективним методом детоксикації є сорбційна терапія. Так, в останні роки, особливого значення набули розробка й впровадження в клінічну практику препаратів на основі наносорбентів, які здатні швидко зв'язувати і виводити з організму токсичні речовини ендо-

та екзогенного походження, патогени, мікроорганізми і віруси [102]. Сорбенти не викликають в організмі алергічних і пірогенних реакцій. Вони здатні підвищувати рН середовища, депонувати лікарські засоби з наступним їх виділенням і чинять каталітичну, ензимоподібну, імуностимулюючу та бактеріостатичну дії [103]. На сучасному фармацевтичному ринку група сорбентів представлена досить широко. Найбільш відомі з них можна розділити на три групи: вуглецеві (на основі активованого та гранульованого вугілля), полімерні (природні та синтетичні) та кремнійвмісні (природні алюмосилікатні, кремнійорганічні та на основі високодисперсного діоксиду кремнію - ВДК) [102].

На основі ВДК, що отримують синтетичним шляхом з сировини вітчизняного виробництва, створений ефективний сорбційний препарат Силікс (Силард-П). За даними аналізу літератури, щодо застосування та специфічної активності сорбентів різної природи, виявлений ряд переваг силіксу перед іншими сорбентами. Суттєвою відмінністю від інших сорбентів є його непориста структура, що обумовлює високу швидкість протікання процесу адсорбції [87, 91, 102, 103,]. Під час синтезу ВДК має вигляд непористих, майже сферичних, часточок розміром 5-20 нм, які з часом за рахунок фізико-хімічної взаємодії об'єднуються в агрегати розміром від 100 до 200 нм. Завдяки високій дисперсності питома поверхня складає близько 300 м/г. Поверхня часточок ВДК вкрита гідроксильними групами, що визначає його високу гідрофільність (1г силіксу здатен поглинати до 5 г води) та білоксорбуючу здатність (від 200 до 600 мг/г, залежно від виду білка). З білоксорбуючими властивостями Силіксу пов'язана його здатність зв'язувати мікроорганізми, яка сягає істотних значень (10-100 мікробних тіл на г). Суттєво, що одна часточка Силіксу здатна прикріплюватись до одночасно до поверхні декількох бактеріальних клітин, викликаючи аглютинацію цілого масиву бактерій. Доведено, що після контакту мікроорганізмів з Силіксом підвищується їх чутливість до антибіотиків та антисептиків [102]. На відміну від вуглецевих сорбентів Силікс має

специфічну сорбційну активність по відношенню до середньо- та високомолекулярних білкових сполук. Препарат не всмоктується, знижує адгезію до поверхні рани, має імуностимулюючі і протиалергічні властивості, антисептичну та гемостатичну дію, що забезпечує його високу терапевтичну ефективність [103]. Завдяки особливостям хімічної будови поверхні ВДК силікс використовується не тільки як сорбент із біорегулюючими властивостями, як матриця-носій при створенні комбінованих лікарських засобів, але і як самостійний препарат еферентної терапії при лікуванні багатьох хвороб.

Для ефективного усунення явищ ендогенної інтоксикації організму доцільним є одночасно з місцевою терапією застосовувати ентеральні сорбенти. При вивченні сорбційних властивостей ентеросорбента Ентеросгель по відношенню до різних видів умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів було встановлено, що на 6 годині інкубації відбувалася повна їх адсорбція препаратом. Оптимальною концентрацією Ентеросгеля з найбільшою сорбційною активністю, є концентрація 7-15 мг/мл, при якій препарат повністю адсорбує взяті в дослід бактерії, гриби, незалежно від їхньої початкової концентрації. Отримані результати надають підставу рекомендувати ентеросорбент Ентеросгель для включення до комплексної терапії мікробно-запальних захворювань як для усунення ендотоксикозу, так і для виведення самих мікроорганізмів [70, 73, 94].

Таким чином, при плануванні комплексного лікування ГА ББЕ актуальним є визначення рівня ендогенної інтоксикації організму. Своєчасне виявлення та оцінка ступеня ендогенної інтоксикації надає можливість передбачити предиктори розвитку ускладнень та провести адекватну корекцію стану пацієнта шляхом дезінтоксикаційної терапії.

1.5 Сучасні підходи до лікування ГА БЕЕ слизової оболонки рота та губ

На теперішній час існують різні точки зору щодо підходів до лікування БЕЕ. Спрямованість та обсяг терапевтичних заходів визначається, зазвичай, характеристиками тригерних чинників, ступенем поширеності та тяжкості клінічного перебігу патологічного процесу [7, 37, 39, 93, 157]. Лікування ГА БЕЕ здійснюється за схемами терапії інфекційно-алергічної форми БЕЕ, тобто передбачає застосування препаратів етіологічної та симптоматичної дії [50, 52, 105, 131, 133, 138].

Провідне місце при цьому, як свідчать рекомендації Борисенка А.В. та співав. (2013) [7], посідає специфічна імунотерапія, яку проводять тими алергенами, до яких виявлена гіперчутливість. Завдяки використанню такого методу лікування в організмі виробляються блокуючі антитіла до алергену, утворюється антиалергійний імунітет. Так, в разі виявлення бактеріального триггеру, проводять специфічну терапію стафілококовим анатоксином за схемою, що дозволяє організму виробити блокуючі антитіла. У разі неможливості виявлення алергену здійснюють неспецифічну десенсибілізувальну терапію, яку слід починати з розвантажувальної (очисної) дієти. В залежності від стану хворого та показників гемограми призначають:

- антигістамінні препарати (кетотифен, телфаст, фенкарол, тавегіл, піпольфен, димедрол; астемізол, лоратадин (klarисин, авістам); акривастин, терфенарин, фесфенадин, деслоратадин, цетиризин (зиртек, цетрин) тощо);
- гістаглобулін — підшкірно за схемою: при першій інфекції в ділянку плеча вводять 1 мл розчину, при наступних 4 ін'єкціях — по 2 мл. Інтервал між ін'єкціями — 3 доби. Курс лікування можна повторити через 1—2 міс. Якщо хворий приймав кортикостероїди, то гістаглобулін призначають не раніше, ніж через 1—2 міс.;
- розчин натрію тіосульфату 30 % по 10 мл — внутрішньовенно через день; на курс — 10—12 ін'єкцій;

— препарати кальцію (кальцію хлориду або глюконату по 10 мл 10 % розчину внутрішньовенно та кальцію глюконату по 0,5 г 3—4 рази на добу всередину).

Ті ж автори наголошують, що тяжкий перебіг хвороби є прямим показанням до призначення кортикостероїдів (преднізолон по 20—30 мг на добу протягом 5—7 днів або ж тріамцинолон чи дексаметазон у відповідних дозах) [7, 104].

Разом з тим, стосовно призначення топічних стероїдів хворим на ГА БЕЕ існують певні суперечності. Так, низка авторів [105, 165], вважають за доцільне застосування глюкокортикоїдів суто місцево, наприклад, у вигляді аплікацій. Водночас не усі стоматологи та дерматологи підтримують таку точку зору, розглядаючи БЕЕ як резистентний до місцевої стероїдної терапії дерматомукозит [167, 180]. Вони значно більше уваги приділяють детоксикаційній терапії в комбінації з антигістамінними засобами, препаратами кальцію, тіосульфат натрію [28, 84 , 137].

В комплексі лікувальних заходів використовують інгібітори кінінів плазми, які відіграють суттєву роль в розвитку алергічного запалення та регуляції судинних реакцій. На думку інших авторів [192, 201] , підхід до лікування ГАВ БЕЕ включає як зняття наявних клінічних проявів захворювання, так і профілактику рецидивів.

Тригерна роль вірусу простого герпесу в патогенезі ГА БЕЕ дає об'єктивні підстави для призначення таким хворим ациклічних нуклеозидів [59]. На думку М.В.Халдіної (2004) [147], доцільно застосовувати синтетичні нуклеозіди за стандартними схемами лікування герпесвірусної інфекції в комбінації з одноразовим введенням дипроспану, а в якості вторинної профілактики ГА БЕЕ автор довела ефективність герпетичної полівакцини в дозах 0,1 при першому введенні, та по 0,2 наступні 4 рази з інтервалом 3 дні між введеннями, з наступною ревакцинацією через 2 тижні та 6 місяців. За даними автора, ефективність вакцинації становить 71%, що підтверджено скороченням частоти рецидивів захворювання у 2-4 рази. Щодо високої

терапевтичної ефективності ациклічних нуклеозидів (ацикловіру, валацикловіру), її відмічають значна кількість дослідників [14,27, 85, 194,], головними ефектами при цьому вони вважають, насамперед, скорочення частоти та тривалості рецидивів.

Разом з тим, деякі автори [55, 64, 123] вважають, що прояви БЕЕ не рецидиви не запобігаються та не ліквідуються ациклічними нуклеозідами на тлі клінічних проявів простого герпесу. У низці робіт [117, 147, 180] показано, що противірусні препарати, які є ефективними при лікуванні клінічних симптомів БЕЕ, практично не спричиняють ніякого впливу на подальший перебіг захворювання. У разі тяжких, поширених різновидів БЕЕ, що супроводжуються явищами загальної інтоксикації, у комплексі лікувальних заходів значна кількість фахівців [165, 167, 171, 120] використовували з хорошим терапевтичним ефектом середні та високі добові дози глюкокортикоїдних гормонів (преднізолону – 40-90 мг/добу, дексаметазону – 1-10 мг/добу, триамцинолону – 4-80 мг/добу) з поступовим зниженням дозування впродовж 2-4 тижнів до їх повної відміни. Доволі часто глюкокортикоїди призначали в комплексі з детоксикаційними методами, антибіотиками, антигістамінними препаратами, протималярійними засобами [30, 37, 93]. Є дані про успішне застосування комбінації преднізолону з ацикловіром [66]. Деякі автори використовували індивідуально підібрані комбінації фіксованих біологічно активних речовин, отриманих з крові пацієнта, які містять комплекс цитокінів, фактор, що інгібує міграцію фагоцитів, ФНП-альфа тощо. Метою таких клінічних досліджень було довести ефективність лікування шляхом стимуляції фагоцитозу макрофагів та нейтрофілів, продукції активних форм кисню та азоту, регуляції синтезу та міграції цитокінів, активації протипухлинної цитотоксичності. На думку авторів, поєднане використання у хворих на ГА БЕЕ препаратів з противірусною дією та цитокінової природи має сприяти купуванню клінічних проявів захворювання та збільшенню тривалості ремісії [146, 148, 171]

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Етапи дослідження

Дослідження проводили на кафедрі загальної стоматології Одеського національного медичного університету у період з 2014 по 2017 роки, з використанням клініко-лабораторних ресурсів університетської клініки ОдНМУ.

Програма дисертаційного дослідження передбачала виконання низки послідовних етапів.

На *першому етапі* роботи на підставі аналізу літературної джерельної бази, результатів порівняльного дослідження даних щодо поширеності, клінічних форм та проявів БЕЕ, етіології та патогенезу захворювання, чинників його розвитку було створено базу для формування напрямків дисертаційного дослідження та визначено підґрунтя для проведення *другого етапу* дослідження, який полягав у виявленні клініко-лабораторних особливостей перебігу ГА БЕЕ в порівнянні з БЕЕ іншого генезу, а також простого рецидивного герпесу СОПР та губ, визначенні особливостей впливу генералізованих захворювань пародонта як вірогідного чинника патогенезу ГА БЕЕ.

Отже, *другий етап* (клініко-лабораторні дослідження) передбачав наступні завдання:

- Верифікація діагнозу ГА БЕЕ та супутніх/фонових захворювань СОПР та пародонта.
- Виявлення особливостей клінічного перебігу ГА БЕЕ в порівнянні з БЕЕ іншого генезу та простого рецидивного герпесу СОПР та губ.

Для цього використовували такі методи дослідження:

- анамнестичний;
- клінічне обстеження стану СОПР та губ, шкіри навколоротової зони;

- клінічне обстеження та індексна оцінка стану пародонта, рівня гігієни порожнини рота (проводили у періоді ремісії в разі неможливого обстеження на тлі розвинутої картини ГА БЄЄ, БЄЄ та РПГ СОПР та губ);
- цитологічне дослідження ділянок ураження, вмісту пародонтальних кишень;
- молекулярно-генетичні дослідження ПЛР (полімеразна ланцюгова реакція);
- імуноферментний аналіз ротової рідини (ІФА).

Дослідження *другого етапу* слугують базою для диференціювання клінічних груп досліджуваних пацієнтів, ступеню тяжкості перебігу захворювань в групах, визначення чинників ризику їх виникнення та рецидивування та підґрунтям для проведення та системного аналізу результатів *третього етапу* виконання дисертаційної роботи відповідно до мети та поставлених завдань.

Третій етап дослідження був присвячений вивченню патогенетичних механізмів розвитку ГА БЄЄ в контексті змін показників місцевого та системного імунітету й цитокінового фону організму з урахуванням можливого впливу на цей процес генералізованого запально-дистрофічного процесу в тканинах пародонта.

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

- оцінка неспецифічної реактивності СОПР за реакцією адсорбції мікроорганізмів (РАМ);
- дослідження імунологічних показників ротової рідини (sIg A, лізоциму, рН ротової рідини);
- загальне дослідження периферійної крові;
- дослідження імунологічних показників периферійної крові;

- гуморальної ланки системного імунітету;
- клітинної ланки системного імунітету;
- цитокінового фону.

На *четвертому етапі* виконання дисертаційної роботи було апробовано авторські схеми етіопатогенетичної корекції виявлених порушень в комплексній терапії ГА БЕЕ та проведено оцінку ефективності запропонованого лікування.

Для лікування хворих на ГА БЕЕ було запропоновано використання комбінації препарату Лікопід, що має імуномодельючу дію, та системної детоскискаціної терапії із застосуванням препарату Ентеросгель. За даними досліджень [119, 142], імуномодулююча дія препарату Лікопід, який є глюкозамінілмураміддипептидом (універсальним фрагментом клітинної мембрани стінки бактерій) заснована на збільшенні активності фагоцитів (макрофагів та нейтрофілів), стимуляції синтезу специфічних антитіл та цитокінів (інтерлейкінів та інтерферонів).

На цьому етапі дослідження використовували попередні методи клініко-лабораторних досліджень та здійснювали диспансерне спостереження.

2.2 Загальна характеристика клінічних спостережень

Згідно з умовами „Гельсинської Декларації” (2000), до початку дослідження пацієнтів було поінформовані про мету дослідження, методи дослідження, про потенційні користь і ризик, можливий дискомфорт при проведенні діагностики та інших маніпуляцій. Дослідження проводилось за умови отримання поінформованої згоди (у письмовій формі).

На *другому етапі* дисертаційного дослідження нами були використані методи клінічного обстеження стану слизової оболонки порожнини рота для верифікації діагнозу – ГА БЕЕ, БЕЕ та РПГ СОПР та губ.

Критерії включення хворих у дослідження:

1. Наявність у хворих проявів на слизовій оболонці порожнини рота та губ клінічних ознак, характерних для багатоформної ексудативної еритеми, хронічного рецидивуючого герпетичного стоматиту.
2. Тривалість захворювання від 2 місяців.
3. Вік хворих від 20 до 45 років.
4. Інформована згода на обстеження.

Критерії виключення хворих з дослідження:

1. Використання імунокорегуючих препаратів, гормональних препаратів вродовж осттніх 12 місяців.
2. Тяжкі соматичні захворювання (діабет, гіпертонічна хвороба, захворювання нирок тощо).

Всього було обстежено 159 пацієнтів, які розподілені на три клінічні групи (таблиця 2.1.) та 30 осіб контрольної групи.

Група I (основна група) – 77 пацієнтів з герпесасоційованою багатоформною еритемою, з них переважну більшість склали чоловіки – 52 особи (67,5%), відповідно жінки – 25 осіб (32,5%). Вік досліджуваних пацієнтів коливався від 18 до 45 років.

Група II (перша група порівняння) – 56 пацієнтів з БЕЕ іншого генезу, 32 чоловіки (57,1%) та 24 жінки (42,9%), у віці від 21 до 37 років.

Група III (друга група порівняння) – 26 осіб з простим герпесом СОПР та губ, 17 чоловіків (65,4%) та 9 жінок (34,6%), у віці від 19 до 34 років.

Група К (контрольна група) - 30 практично здорових осіб, 17 чоловіків (56,7%) та 13 жінок (43,3%), аналогічного досліджуваним групам віку (від 22 до 34 років), які, за даними *anamnesis vitae*, не мали рецидивів герпесу та проявів БЕЕ.

Обстеження хворих проводили в період загострення (до лікування), після курсу лікування та в період ремісії захворювання.

2.3 Методи клініко-лабораторних досліджень

2.3.1. Методи клінічного дослідження. Методи клінічного дослідження пацієнтів із ГА БЕЕ, БЕЕ та ПРГ СОПР та губ в цілому можна охарактеризувати як стандартні методи діагностики захворювань слизової оболонки порожнини рота, губ, тканин пародонта. Однак, враховуючи поставлене завдання щодо диференційованого підходу до вивчення клінічних проявів ГА БЕЕ у порівнянні з БЕЕ та ПРГ СОПР та губ, вважаємо за доцільне зупинитися на окремих деталях клінічної діагностики та використанні допоміжних методів клінічної верифікації захворювань.

Використання *анамнестичного* методу дозволяє детально вивчити скарги, провести поглиблений аналіз розвитку захворювання (*anamnesis morbi*) та відслідкувати ланки формування захворювання впродовж життя, з'ясувати вплив патогенних чинників на цей процес (спадковість, негативні, згубні звички, професійні шкідливості, особливості та звички харчування, способу життя, нарешті, наявність супутніх та перенесених захворювань й способи їх лікування тощо) анамнезу життя.

Звертали увагу на скарги пацієнтів (характер больових відчуттів, наявність чи відсутність кровоточивості ясен, зв'язок дискомфорту в порожнині рота із прийомом їжі та чищенням зубів, оцінка загального стану). Анамнестичне дослідження включало в себе аналіз давності та періодичності проявів захворювання, наявність чи відсутність герпесвірусної інфекції у батьків та родичів, зв'язок з екзо- і ендогенними факторами, наявність загострень, первинні та наступні звертання по медичну допомогу до стоматолога, характер проведеного лікування та його ефективність. Клінічний аналіз анамнезу життя пацієнтів основної групи та груп порівняння проводився з урахуванням перенесених соматичних захворювань.

Для оптимізації аналізу результатів клінічного обстеження пацієнтів нами було розроблено та використано в процесі роботи анкету

досліджуваного, яку використовували для пацієнтів I, II та III груп. Схему анкети наведено на рис. 2.1.

Усім хворим проводили стоматологічне обстеження з оцінкою зовнішнього вигляду щодо наявності проявів на шкірі обличчя, навколоротової ділянки. Враховуючи вірогідність проявів БЕЕ на шкірі, зясовували наявність типових висипань на інших частинах тіла, а також епізоди проявів БЕЕ на шкірі в анамнезі. Повне стоматологічне обстеження хворих, насамперед щодо оцінки стану пародонта, проводилось в період клінічної ремісії основного захворювання – ГА БЕЕ, БЕЕ чи ПРГ.

Важливо зазначити, що із числа хворих були виключені особи, що приймали гормональні препарати, антибіотики, імуноотропні препарати, мали пухлини, аутоімунні захворювання, вірусні гепатити та виражені алергічні реакції.

Обстеження органів порожнини рота проводили за стандартною в терапевтичній стоматології методикою, починаючи з обстеження червоної кайми губ і кутів рота, відмічали відхилення від нормального стану щодо зміни рельєфу, кольору, зволоженості.

Діагноз - ГА БЕЕ, БЕЕ та РПГ СОПР та губ - встановлювали на підставі характерної клінічної картини, анамнезу життя та захворювання з урахуванням сукупності основних та додаткових критеріїв.

У наших спостереженнях елементи ураження локалізувалися на слизовій оболонці порожнини рота, охоплюючи окремі ділянки передніх відділів або поширюючись на піднебіння та язик, або тільки на губах (верхня і нижня окремо, або обидві разом), кути рота або тільки слизова оболонка рота. До поширеного ураження відносили ті випадки, коли патологічний процес охоплював дві, три ділянки щелепно-лицевої області, у тяжких випадках фіксували поєднання ураження СОПР та губ. Окрім цього, наприклад, до уражень червоної кайми приєднувались ураження слизової рота і слизової оболонки носа та крила носа, шкіра навколо ротової ділянки. Такі прояви були більш характерними для ГА БЕЕ та ПРГ.

Анкета досліджуваного

ПІБ _____
 Вік _____ Стать _____ Професія _____
 Адреса _____ тел. _____
 Дата появи первинних висипань _____ День висипання _____
 Частота рецидивів на рік _____ Тривалість рецидивів _____
 Причинний фактор виникнення захворювання чи рецидиву:
 Стрес _____ Переохолодження _____ Перегрівання _____
 Загострення герпесу _____ загострення пародонтиту/гінгівіту _____
 Прийом ліків (вказати) _____
 Захворювання (ГРЗ, грип, тонзиліт тощо) _____
 Захворювання ШКТ (загострення пептичної виразки, гастриту, коліту тощо): _____
 Інші _____
Перелік загальних симптомів:
 Підвищення температури _____ Слабкість _____
 Головний біль _____ Озноб _____
Перелік місцевих симптомів:
 Біль _____ Свербіж _____ Печіння _____
Ступінь тяжкості перебігу:
 Легкий _____ Середній _____ Тяжкий _____
Характеристика ділянки ураження:
 Область висипання _____
 Локалізація висипань _____ Кількість висипань (підсипання) _____
 Обсяг ураження _____
 Супутні захворювання органів і систем:
 ШКТ _____ ЛОР _____
 Органи дихання _____
 Інші _____
 Спадковість _____
Обстеження порожнини рота:
 Зубна формула _____
 Прикус _____
 Наявність протезів _____
 Стан СОПР _____
 Стан пародонта _____
 Індекс гігієни (OHIS) _____
 Лікування, що проводилося раніше: _____
Попередній діагноз _____
Лікування:
 Загальне _____ Місцеве _____
 Дата _____

Рис. 2.1. Анкета досліджуваного пацієнта (схема).

Також зустрічалися випадки поєднання герпетичних уражень щелепно-лицевої області з ураженнями герпесом шкіри інших частин тіла чи кінцівок та геніталій.

Аналізуючи клінічний перебіг БЕЕ, рецидивного герпесу СОПР і губ та ГА БЕЕ, оцінювали вираженність ознак інтоксикації; характер і тривалість температурної реакції; залучення інших анатомічних ділянок; наявність і тривалість регіонарного лімфаденіту; локалізацію, кількість і динаміку елементів уражень; площу висипань; частоту рецидивів на рік; тривалість рецидиву та міжрецидивного періоду; схильність до наростання рецидивів; характер провокуючих факторів; наявність супутніх захворювань внутрішніх органів і систем організму. Сукупність клінічних проявів та їх динаміка формувала певні ознаки ступеню тяжкості захворювання, про що було наведено вище у рубриці щодо загальної характеристики клінічних спостережень.

Враховуючи численні дані про залучення пародонта до депонування вірусу простого герпесу, розвиток герпесасоційованого генералізованого пародонтиту чи формування герпес-бактеріальних пародонтопатогенних асоціацій про свідчать роботи, насамперед, Т.М.Волосовець (2013) та інших [22, 45], ми приділили пильну увагу визначенню стану пародонта у хворих на ГА БЕЕ та ідентифікації його вірус-асоційованого ураження.

Оцінку стану тканини пародонта проводили також за стандартною методикою, визначали зміни кольору та конфігурації маргінального пародонта, наявність пародонтальних кишень, їх вміст, характер зубних відкладень, патологічної рухомості зубів, наявність травматичної оклюзії.

Для об'єктивної оцінки стану тканин пародонта і клінічного перебігу генералізованого пародонтиту використовували показники пародонтальних індексів PI (A.Russel, 1956), РМА (С.Parma, 1960) [79].

Стан пародонта оцінювали за допомогою основних клінічних тестів: зокрема визначали наявність і характер запалення у яснах (симптоматичний гінгівіт), глибину пародонтальних кишень, характер та інтенсивність

виділення ексудату з них, кровоточивість ясен, патологічну рухомість зубів, рівень і характер резорбції кісткових структур альвеолярного відростка щелеп. Під час клінічного обстеження тканин пародонта проводили оцінку стану зубних рядів, прикусу, наявності зубо-щелепних деформацій і аномалій окремих зубів вуздечок губ і язика присінку рота, детальний огляд і оцінка тканин пародонта включали в себе: оцінку стану ясен (ясенних сосочків, маргінальної і альвеолярної частин ясен) визначали їх колір, консистенцію, рельєф ясенного краю, наявність або відсутність кровоточивості, набряку. Оцінювали локалізацію і поширення симптомів захворювання (дифузійна чи локальна). В разі необхідності верифікацію діагнозу «генералізований пародонтит» проводили за допомогою рентгенологічного дослідження (ортопантомографія) [36, 38].

Пародонтальний індекс (PI). Для оцінки тяжкості гінгівіту, наявності пародонтальних кишень, рухомості зубів та деструкції кісткової тканини визначали пародонтальний індекс. У формулі зубів біля кожного зуба виставляють цифри, які відображають стан пародонта: 0 — відсутність запалення ясен, порушень будови та функцій пародонта; 1 — легкий ступінь гінгівіту, незначне запалення ясен, яке не оточує зуб циркулярно; 2 — гінгівіт, запалення ясен поширене навколо зуба, але без порушення цілісності зубоепітеліального прикріплення (пародонтальна кишеня відсутня); 4 — наявність початкового ступеня резорбції верхівок міжкоміркових перегородок, яке виявляється при рентгенологічному дослідженні; 6 — гінгівіт з утворенням пародонтальної кишені, яка не досягає коміркового гребеня, але без видимих порушень функцій пародонта, зуб нерухомий; 8 — виражена деструкція тканин пародонта із втратою жувальної функції, зуб легко рухомий і може зміщуватися. При підрахунку індексу суму усіх оцінок ділять на кількість обстежених зубів. Під час визначення індексу обстежують усі зуби, окрім третіх великих кутніх зубів (так званих зубів мудрості), підсумовують значення індексів і ділять на кількість обстежених зубів. Значення індексу в межах від 0 до 0,1—0,2 відповідають клінічно незмінним

яснам; 0,1—1 — легкому гінгівіту, 0,5—1,9 — початковому та I ступеням генералізованого пародонтиту; 1,5—4,0 — II; 4,0—8,0 — III ступеню генералізованого пародонтиту. Як вважає A.L Russel (1956), значення індексу від 0,7 до 1,9 відображає зворотні, а вищі значення індексу — незворотні (деструктивні) зміни в пародонті [70, 79].

Індекс РМА. Оцінку стану тканин пародонта здійснювати з використанням папіло-маргінально-альвеолярного (РМА) індексу Parma (1960) [79]. Запалення окремого ясеневого сосочка оцінювали в 1 бал, маргінальної частини ясен — в 2 бали, запалення альвеолярної частини ясен - в 3 бали.

Формула розрахунку індексу РМА:

$$РМА = (Сума показників кожного зуба / 3 \times n) \times 100 \%, де$$

n- кількість зубів: n = 24 (в 6 - 11 років); n = 28 (в 12 - 14 років);

n = 30 (в 15 років і старше)

Критерії оцінки індексу РМА: до 25 % - гінгівіт легкий; 25 - 50 % - гінгівіт середньої тяжкості : більше 51 % - гінгівіт важкий.

Для визначення гігієнічного стану порожнини рога використовували індекси Федорова-Володкіної та Cіreen-Vermillion (Пахомов Г.Н., 1982) [79, 143. 144].

Індекс Ю.А. Федорова та В.В. Володкіної (1971) визначали шляхом фарбування губної поверхні шести нижніх фронтальних зубів йод-місткими розчинами (Шиллера - Пісарєва). Кількісну оцінку здійснювали за п'ятибальною шкалою: 1,1 -1,5 бали хороший; 1,6-2,0 бали - задовільний; 2,1-2,5 бали - незадовільний; 2,6-3,4 бали - поганий; 3,5-5,0 бали - дуже поганий [79, 80].

Спрощений індекс гігієни Green-Vermillion (1964) OHI-S визначали з урахуванням складників: індексу зубного нальоту (DI-S) та індексу зубного каменю (CI-S). Для визначення індексу досліджували щічну та язикову поверхні перших молярів і губну поверхню перших верхніх різців. Індекс DI-S визначали в балах за наступними критеріями: 0 - відсутність

зубного нальоту; 1 - зубний наліт вкриває не більше 1/3 поверхні зубу; 2 - зубний наліт вкриває 1/3-2/3 поверхні зубу; 3 - зубний наліт вкриває більш ніж 2/3 поверхні зубів. При підрахунку отриману суму ділять на кількість обстежених зубів. Індекс CI-S визначали за аналогічною методикою з наступним трактуванням результатів: 0 балів - немає зубного каменю; 1 бал - надясеневий зубний камінь вкриває не менше 1/3 поверхні зубів; 2 бали - надясеневий зубний камінь вкриває 1/3-2/3 поверхні зубів; 3 бали - надясеневий зубний камінь вкриває більш ніж 2/3 поверхні зубів. Підрахунок індексу здійснювався за формулою:

$$\text{ПІ} = \text{сума показників кожного зуба} / n \times 6$$

Оцінка гігієнічного стану порожнини рота: 0 - 0,6 бала - гарне; 0,7 - 1,6 - задовільне; 1,7 - 2,5 - незадовільне; 2,6 - 3,0 – погане (А.В. Борисенко та співавт., 2013).

Для оцінки загальносоматичного статусу в разі необхідності використовували висновки лікарів-терапевтів, гастроентерологів, ендокринологів, кардіологів, тощо.

2.3.2. Методи верифікації діагнозів герпесасоційована багатформна ексудативна еритема та хронічний рецидивуючий герпес СОПР та губ. Верифікація асоційованої герпетичної інфекції та самостійного захворювання на простий рецидивуючих герпес СОПР та губ здійснювалася, насамперед, з моменту збору анамнезу. Докладно про це зазначено у підрозділі 2.3.1.

Для підтвердження діагнозу та визначення активності запального процесу використовували стандартне цитологічне дослідження ексfolіативного матеріалу та змивів із зон ураження (за Кимеле Е.В., 1984) [41].

Для лабораторної об'єктивізації діагнозу проводили ідентифікацію вірусної ДНК у тканинах ділянки ураження методом полімеразно ланцюгової еакції (ПЛР) та визначення антитіл до ВПГ 1 та ВПГ 2 шляхом ІФА сироватки крові за твердофазним методом ELISA [31, 44, 82, 118].

Метод ПЛР. Визначення методом ПЛР наявності збудників в тканинах, взятих з патологічного вогнища було використано для швидкої, точної та широкої діагностики наявності герпесвірусної інфекції в клітинній суспензії з вогнища ураження. ПЛР–діагностику проводили за допомогою комплексів «АмпліСенс» (Росія) для ампліфікації ділянок ДНК ВПГ-1 та 2 типів.

Суть методу полягає у багаторазово повторюваних циклах синтезу специфічної ділянки ДНК-мішені в присутності термостабільної ДНК-полімерази, дезоксинуклеозидтрифосфатів, відповідного сольового буферу та олігонуклеозидних затравок-полімерів, які визначають межі ампліфікованої ділянки ДНК-мішені. Кожний цикл складався з трьох стадій з різними температурними режимами. На першій стадії при температурі 94°C відбувалося розділення ланцюгів ДНК, на другій при температурі 50-65°C – приєднання (відпал) праймерів до гомологічних послідовностей на ДНК-мішені, й на третій при температурі 72°C – синтез ланцюгів ДНК за допомогою подовження праймера в напрямку від 5' - кінця до 3'кінця нитки ДНК. У кожному циклі здійснювалось подвоєння кількості копій ампліфікованої ділянки, що дозволило за 25-40 циклів напрацювати фрагмент ДНК, обмежений парою відібраних праймерів у кількості, достатній для її детекції за допомогою електрофорезу [22,44].

Виявлення маркерів ВПГ-інфекції в крові хворих методом імуноферментного аналізу. Метод ІФА базується на феномені АГ+АТ і виконується за допомогою рідиннофазової та твердофазової методології [123]. Для твердофазного ІФА були використані тести «Інтипо Сотв 11» (Ізраїль). Рідиннофазова ІФА проводилась за допомогою діагностичних імуноферментних тест-систем «Векто ВПГ-IgM-стрип», «Векто ВПГ-IgG-стрип» (РФ).

Для визначення IgM та IgG до ВПГ-1 та 2 на першій стадії аналізу контрольні зразки інкубували іммобілізованими антигенами ВПГ-1, ВПГ-2. Антитіла до збудника з'єднувались з іммобілізованим антигеном. Матеріал, який не зв'язався, видаляли відмиванням. Імуноглобуліни, які зв'язались,

виявляли при інкубації з кон'югатом антитіл до IgM та до IgG людини з пероксидазою хрому. Після другої відмивки кількість кон'югату, який зв'язався, визначали кольоровою реакцією з використанням субстрату пероксидази – перекису водню та хромогену – тетраметилбензидину. Реакцію зупиняли додаванням розчину сірчаної кислоти та вимірювали оптичну щільність (ОЩ) розчину в лунках при довжині хвилі 450 нм. Норма ОЩ у контрольній групі IgM до антигену ВПГ – 0,4нм, IgG – 0,24-0,40 нм. Деякі дослідники вважають, що за допомогою ІФА можна не тільки виявити АТ до ВПГ, але й зробити припущення про перебіг інфекції: гострий чи рецидив [22, 123,].

2.3.3. Методи імунологічних досліджень

2.3.3.1. Методи визначення місцевої резистентності органів ротової порожнини.

Цитологічне дослідження РАМ (реакції абсорбції мікроорганізмів) проводили за авторською методикою М.Ф. Данилевського та Т.А. Біленчук (1985) [3, 37]. Використовували для оцінки стану неспецифічної імунологічної реактивності слизової оболонки маргінального пародонта та слизової оболонки ротової порожнини за задатністю епітеліальних клітин абсорбувати мікроорганізми. Методика полягає в тому, що в мазках слизової оболонки порожнини рота підраховують кількість мікроорганізмів, адсорбованих на поверхні 100 епітеліальних клітин. Залежно від кількості адсорбованих мікроорганізмів клітини ділили на 4 групи:

1 група – епітеліальні клітини, на поверхні яких мікроорганізми не виявлені, або зустрічались дуже рідко;

2 група – адсорбція епітеліальною клітиною 5-25 мікроорганізмів;

3 група – епітеліальні клітини, на поверхні яких адсорбовано від 26-50 мікроорганізмів;

4 група – епітеліальні клітини, на поверхні яких адсорбовано більше 50 мікроорганізмів (у вигляді «мурашника»).

Першу і другу групу відносили до РАМ-негативних, третю і четверту – до РАМ-позитивних. Потім визначали відсоток клітин з позитивною та негативною РАМ. За відсотком позитивної РАМ визначали неспецифічну резистентність СОПР. При активності РАМ 70% і вище – функціональний стан слизової оцінювали як добрий; при 31-69% - задовільний; при 30% і нижче – незадовільний.

Визначення sIg A. Для визначення секреторного sIg A, лізоциму та рН ротову рідину збирали натще протягом 10 хвилин у пробірку. Після цього пробірку зберігали на холоді. Стан місцевого імунітету визначали реакцією простої радіальної імунодифузії в гелі за G.A.Mancini (1965) [43]. Рівень секреторного імуноглобуліну А (sIg A) визначався із застосуванням моноспецифічної сироватки проти секреторного IgA людини («БИОМЕД», РФ).

Визначення сироваткових імуноглобулінів IgA, IgG слини проводили методом радіальної дифузії на агарі за G.Manchini, A.Carbonara (1965). Використовували моноспецифічні діагностичні сироватки проти IgA(H), IgG(H). Кількісний вміст імуноглобулінів визначали у надосадковій рідині (супернатанті), концентрацію вимірювали у г/л.

Визначення вмісту лізоциму в ротовій рідині здійснювали за методом Lowry і співавт. (1951 р.). В основу методу покладена здатність лізоциму ротової рідини розщеплювати полісахариди клітинної оболонки бактерії *Micrococcus lysodeicticus*. Активність ферменту визначають нефелометрично за змінами помутніння суспензії *Micrococcus lysodeicticus*. З тест-культури готують суспензію у фосфатному буфері (рН 7,2-7,4), фільтрують її через вату з метою видалення мікробних клітин та залишків живильного середовища, стандартизують за фотоелектроколориметром-56 із зеленим фільтром в кюветах довжиною 3 мм. Пропускання світла отриманою сумішшю становить 20%, що було отримано при нефелометрії. Досліджувану слину в кількості 0,03 мл попередньо розводили фосфатним буфером в співвідношенні 1:20 та додавали 1,47 мл суспензії, пробірку взболтували та

розміщали в термостаті на 60 хв при температурі 37⁰ та проводили нефелометрію. Для розрахування відсотка активності лізоциму з відсотка світло пропускання досліджуваної суспензії віднімали відсоток світло пропускання вихідної суспензії, тобто 20% [43].

pH ротової рідини здійснювали на початку та по закінченні лікування. Ротову рідину збирали у кількості 7 мл у пробірку натщесерце. Дослідження проводили впродовж 5 хвилин після отримання слини. pH визначали потенціометричним методом за допомогою портативного pH-метру Checker-1, який має діапазон вимірювань від 0,00 до 14,00 од. pH, дискретність 0,01, поріг основної похибки $\pm 0,2$. Прилад являє собою мікропроцесорний блок з дисплеєм, кнопкою включення-виключення, джерелом енергопостачання є 2 батареї ємністю 1,4 В.

2.3.3.2. Методи дослідження клітинної та гуморальної ланки імунітету.

Визначення фенотипу лімфоцитів методом проточної цитофлюориметрії. Оскільки методика не достатньо часто використовується в стоматологічній практиці, наводимо сутність методу та основні принципи його виконання. В основу методу проточної цитометрії покладено вимірювання параметрів кожної окремо взятої клітини у клітинній суспензії зі швидкістю до 3000 клітин на секунду. Субстратом дослідження слугує периферійна кров. Суспензію попередньо забарвлених флуоресцентним барвником (як правило, це моноклональні антитіла, що конюгували з флуоресцентною міткою) клітин під тиском проганяють через капіляр. Клітини, що підхоплюються потоком рідини, вибудовуються послідовно у «ланцюжок» - принцип гідродинамічного фокусування, завдяки якому створюються умови ламінарного потоку без змішування суспензії клітин з рідиною, що їх обтікає. Коли такий струмінь перетинає сфокусований лазерний промінь, в точці перетину струменю та промінню одночасно знаходиться тільки одна клітина, що дозволяє уникнути артефактів, що пов'язані з різною віддаленістю клітин від точки перетину

лазерного струменю з потоком. Високочутливі датчики, що розташовані поблизу проточної ячейки, фіксують розсіювання світла під кутом від 2 до 19°, яке називається прямим або мало кутовим світлорозсіюванням (FSC) та від кутом 90° – бічне світлорозсіювання (SSC). Одночасно з цим реєструється випромінення флюорисцентних міток (FL1, FL2 тощо), які мають чітко визначену для кожного барвника (флюорохрому) довжину хвилі.

Таким чином, аналіз клітин здійснюється за наступними основними параметрами:

FSC (forward side scatter) – показник прямого світлорозсіювання, який характеризує розміри клітин;

SSC (side scatter) – показник бічного світлорозсіювання, який відображує оптичну неоднорідність цитоплазми клітин, характер клітинних вклучень та грануляпність клітини;

FL1 – FL5 – канали детекції специфічного флуоресцентного сигналу барвника на різній довжині хвилі.

Впродовж останніх 20 років цей метод отримав широке визнання для аналізу гетерогенності лімфоцитів за фенотипом (антигенним маркером) та за функціональними властивостями.

Сигнали, що надходять до детекторів, після відповідного посилення виводяться на екран дисплея комп'ютера у вигляді гістограм [18, 43]. Для виявлення специфічних антигенних маркерів клітин, мононуклеари периферійної крові хворих для ідентифікації рецидивного герпесу забарвлювали в прямому імунофлюоресцентному тесті.

У дослідженні використовували різні панелі моноклональних антитіл, мічених флюоресцеїном та фікоеритрином виробництва Becton Dickinson, для визначення CD антигенів, що експресовані на клітинах периферійної крові: CD3 (маркери Т-лімфоцити), CD4 (маркери Т-лімфоцити хелпери/індуктори), CD8 (маркери Т-лімфоцити кілери/супресори), CD16 (маркери NK-клітини (природні кілери) та CD19 (маркери В-лімфоцити).

У планшети вносили по 5 мкл вищезазначених антитіл, додавали по 30 мкл крові, ретельно перемішували за допомогою трусу 3 секунди та інкубували в темноті при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Потім додавали 200 мкл лізуючого розчину та протягом 8 хвилин тримали на холоді при 4°C. Після центрифугування надосадок вилучали, додавали 200 мкл буферного розчину з азидом натрію, перемішували та тричі відмивали буфером за допомогою центрифугування. Фіксували осад параформальдегідом (2% параформ розбавляли буфером 1:1 та додавали 200 мкл у кожну лунку). Планшети зберігали в холодильнику при 4°C до тестування за допомогою цитофлуориметру FACScan (Becton Dickinson).

Збір даних і статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програмного забезпечення LISIS-II Ver.I.I. (Becton Dickinson), Win MDI 2.8 (Joseph Trotter, Scripps Institute, LA Jolla, CA, USA) і Microsoft Excel 2000 з пакетом Microsoft Office 2000.

Визначення рівню сироваткових цитокінів (IFN- γ , TNF- α , IL-4, IL-10) здійснювали за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) [43, 45, 139, 140, 141]. Для визначення концентрації цитокінів використовували набори тест-систем фірм «Immunotech» та «Diacclone» (Франція).

У 96-луночкові планшети добавляли по 100 мкл «нульової дози» із набору в відповідні лунки для побудови стандартної кривої. В інші лунки добавляли по 50 мкл досліджуваної сироватки. Потім в кожну лунку вносили по 25 мкл крольчихиних поліклональних антитіл. Планшети інкубували при кімнатній температурі протягом 3-х годин. Лунки 5 разів ретельно промивали буферним розчином і видаляли залишки промивної рідини. Після промивання в кожну лунку добавляли по 50 мкл кон'югату крольчихиних антитіл і лужної фосфатази. Інкубацію проводили при кімнатній температурі протягом 45 хвилин. Повторювали промивання планшети 5 разів і вносили в кожну лунку по 200 мкл приготованого хромогенного агента. Після останньої 20-хвилинної інкубації проводили визначення оптичної щільності стандартів

і досліджуваних зразків сироватки за допомогою імуноферментного аналізатора «STAT-FAX-303 PLUS» (США) при довжині хвилі в 492 нанометра. Отримані результати статистично опрацьовували стандартною програмою Microsoft Excel.

Визначення рівнів сироваткових імуноглобулінів IgG, IgM, IgA проводили за загальноприйнятою методикою простої радіальної імунодифузії в гелі за G.A.Mancini.

2.4 Визначення індивідуальних факторів ризику розвитку ГА БЕЕ

Роль індивідуальних факторів ризику у виникненні герпесаасоційованої багатформної еритеми визначено у аналітичному епідеміологічному дослідженні – «випадок-контроль». До групи «випадок» віднесено хворих із підтвердженим діагнозом ГА БЕЕ (77 осіб), до «контролю» – хворих на іншу стоматологічну патологію – БЕЕ та простий рецидивний герпес СОПР та губ (82 особи).

У дослідженні проводилось вивчення наступних груп факторів:

1. Біологічні: стать; вік; наявність обтяження сімейної спадковості на вірсуні та інфекційно- та токсикоз-алергічні захворювання слизової оболонки порожнини рота, шкіри, у тому числі БЕЕ, ПРГ, ГА БЕЕ; група крові за системою АВО; резус фактор.

2. Медико-соціальні фактори: місце проживання (місто / село); рівень освіти (середня / вища); наявність шкідливих звичок (тютюнокуріння, зловживання алкогольними напоями);

3. Професійні фактори (професійна група, трудовий стаж);

4. Рівень індивідуального здоров'я (за даними висновків спеціалістів) – наявність хронічної соматичної патології: ішемічна хвороба серця; гіпертонічна хвороба; гіпотонічна хвороба; ревматизм; інша патологія серцево-судинної системи; цереброваскулярна патологія; патологія щитоподібної залози; цукровий діабет I або II типу; інша хронічна патологія; а також наявність стоматологічної патології: карієс та його ускладнення,

наявність зубних протезів, інші хронічні захворювання слизової оболонки порожнини рота, пародонта, порушення прикусу, що потребують ортодонтичного лікування тощо.

Для проведення дослідження розроблено облікову форму «Визначення індивідуальних факторів ризику герпесаасоційованої багатоформної еритеми»» (під час дослідження у 2014-2017 рр.. на клінічних базах кафедри загальної стоматології Одеського національного медичного університету).

У дослідженні розраховано відносний ризик (RR) та його довірчі межі (95 % CI) для кожного показника, що досліджувався, а також визначеної його вірогідність, шляхом розрахунку показника χ^2 (за Ментел-Хензелом) [61, 68, 86].

2.5 Оцінка ендогенної інтоксикації за рівнем молекул середньої маси

В якості показника ендогенної інтоксикації оцінювали рівень молекул середньої маси (МСМ). Визначення МСМ проводили в ротовій рідині експрес-методом за модифікованою методикою Н.І. Габриелян та співавт.(1984). Метод ґрунтується на прямій спектрографії депротейнізованої ротової рідини, отриманої після зсідання білків трихлороцтовою кислотою. Ротову рідину збирали після трьохразового полоскання ротової порожнини. Хворий збирав слину в стерильну пробірку, періодично імітуючи акт жування, протягом 5-10 хвилин. Після цього, ротову рідину змішували з 10% розчином трихлороцтової кислоти в співвідношенні 1 до 0,5. Центрифугували 30 хв. при 6000 об/хв.. для відділення високомолекулярних сполук. Після, до 0,5 мл. надосадкової рідини додавали 4,5 мл дистильованої води та визначали оптичну густину на спектрофотометрі СФ 26 при довжині хвилі 254 нм в кюветі 1см. проти води. Рівень МСМ визначали в оптичних одиницях (опт. од.). Отримані результати обробляли статистичним методом.

2.6 Методи оцінки ефективності лікування

Клінічний ефект лікування оцінювали з урахуванням найближчих та віддалених результатів.

Оцінка найближчих результатів ефективності терапії проводилася за динамікою регресу висипань та суб'єктивних скарг.

Клінічну ефективність лікування хворих на ГА БЕЕ оцінювали за критеріями, наведеними у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1.

Оцінка клінічної ефективності лікування у віддалені терміни спостереження хворих з ГА БЕЕ

Клінічна ефективність	Критерії
Клінічне одужання (стійка клінічна ремісія)	Відсутність рецидивів у терміни спостереження 12 місяців
Значне клінічне покращення	Скорочення кількості рецидивів на $\geq 50\%$.
Клінічне покращення	Скорочення кількості рецидивів на $\leq 50\%$ та/або зниження ступеню тяжкості рецидивів на $\leq 50\%$.
Відсутність ефекту	Відсутність скорочення кількості рецидивів та зниження ступеню тяжкості рецидивів
Погіршення	Збільшення кількості рецидивів та/або підвищення ступеню тяжкості рецидивів в порівнянні з вихідним рівнем

Оцінка клінічного ефекту лікування у віддалені терміни спостереження проводилася за традиційними у стоматології критеріями та наведена у таблиці. Клінічне одужання або стійка клінічна ремісія реєструвалася за відсутності рецидивів у термін спостереження 12 місяців. Значне клінічне покращення – при скороченні кількості рецидивів на $\geq 50\%$. Клінічне

покращення реєстрували при скороченні кількості рецидивів на $\leq 50\%$ або зниженні ступеню тяжкості рецидивів.

2.7 Методи статистичної обробки отриманих результатів

Статистичну обробку результатів проводили в рамках параметричної та непараметричної базової статистики з використанням W-критерію Shapiro-Wilk, t-критерію Стюдента, U-критерію Mann-Whitney, критерію Wilcoxon, критерію Pearson та Spearman, методу Хи-квадрат (χ^2), застосовуючи стандартний пакет статистичних програм Windows 7 (StatSoft 7.0), Exel та WinMdi. Різницю розглядали як значущу за $p \leq 0.05$ [61, 134].

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ГЕРПЕСАСОЦІЙОВАНОЇ БАГАТОФОРМНОЇ ЕКСУДАТИВНОЇ ЕРИТЕМИ ПОРОЖНИНИ РОТА

3.1 Особливості розвитку ГА БЕЕ: віковий та статевий аспекти

Як було зазначено у розділі 2, всього було обстежено 159 пацієнтів, які розподілені на три клінічні групи) та 30 осіб контрольної групи. Розподіл обстежених по групах за віком та статтю представлено у таблиці 3.1.

Як свідчать дані таблиці 3.1., до I (основної) групи увійшли 77 пацієнтів з герпесасоційованою багато формною еритемою. Герпетичну етіологію БЕЕ визначали на підставі даних комплексного обстеження, як зазначено у розділі 2.3.2.

У всіх пацієнтів, яким було поставлено діагноз ГА БЕЕ, типові прояви розвивалися в термін від 24 годин до 8 діб після висипань простого герпесу, що мали типову картину у вигляді згрупованих везикул з серозним вмістом на фоні набряклої гіперемованої червоної облямівки губ, а також згрупованих ерозій на набряклій гіперемованій слизовій оболонці порожнини рота. Діагноз простого герпесу підтверджували за допомогою полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР).

Діагноз БЕЕ ставили на підставі клінічних даних – оцінки елементів ураження на слизовій оболонці порожнини рота (СОПР), шкірі обличчя, інших зон, характерних для даного захворювання, оцінювали динаміку дебюту та його розвитку, рецидивів (тяжкість, частоту, тривалість); поєднання проявів на СОПР та шкірі. Отже, до I групи дослідження увійшли пацієнти із ГА БЕЕ, яка завжди розвивалася після типового рецидиву простого герпесу, підтвердженого ПЛР.

Таблиця 3.1

Розподіл обстежених по групах за віком та статтю (абс., %)

Вік		18-24		25-34		35-45		Разом		Всього
Стать		Чол.	Жін.	Чол.	Жін.	Чол.	Жін.	Чол.	Жін.	
Групи досліджуваних	I група, ГА БЕЕ	9 (11,69%)	8 (10,39%)	27 (35,06%)	10 (12,99%)	16 (20,78%)	7 (9,09%)	52 (67,53%)	25 (32,47%)	77 (100%)
	II група, БЕЕ	9 (16,07%)	5 (8,93%)	16 (28,57%)	15 (26,79%)	7 (12,5%)	4 (7,14%)	32 (57,14%)	24 (42,86%)	56 (100%)
	III група, ПРГ	2 (7,69%)	11 (42,31%)	4 (15,38%)	4 (15,38%)	3 (11,54%)	3 (11,54%)	9 (34,6%)	17 (65,4%)	26 (100%)
	К, здорові	8 (26,67%)	8 (26,67%)	6 (20,0%)	4 (13,33%)	3 (10,0%)	1 (3,33%)	17 (56,67%)	13 (43,33%)	30 (100%)
Всього		28 (14,81%)	32 (16,93%)	53 (28,04%)	33 (17,46%)	29 (15,34%)	15 (7,94%)	110 (58,2%)	79 (41,8%)	189 (100%)

Важливим, на наш погляд, є той факт, що переважну за кількістю групу хворих на ГА БЕЕ склали чоловіки, перебільшуючи кількість жінок практично удвічі – це 52 особи проти 25, що відповідно становить 67,53% проти 32,47%.

Розподіл хворих на ГА БЕЕ за віком свідчить, що у віці від 25 до 34 років було 37 хворих, з них 27 осіб – чоловіки, а у віковій групі 35-45 років – 23 пацієнти, з них чоловіків удвічі більше за жінок (16 проти 7)., розподіл обстежуваних за статтю у віковій групі 18-24 рр., кількість яких склала 17 осіб (22,08%) був рівномірним та становив 9 чоловіків та 8 жінок.

Отже, з 52 обстежених чоловіків, хворих на ГА БЕЕ, абсолютну більшість - 82,69% (43 особи) склали чоловіки у віковій групі від 25 до 45 років.

У 56 пацієнтів II групи (першої групи порівняння), етіологія БЕЕ була наступною: у 19 пацієнтів було ідентифіковано токсико-алергічну форму БЕЕ, із чітким визначенням в анамнезі прийому антибіотиків (у 11 хворих), нестероїдних протизапальних препаратів (7 хворих) та сульфаніламідного препарату (1 хворий). У 37 пацієнтів діагностовано інфекційно-алергічну форму захворювання з наявністю активних вогнищ бактеріальної або мікотичної інфекції в моче-сечовій або дихальній системах, що було підтверджено висновками відповідних фахівців – терапевта, уролога на підставі клініко-лабораторних досліджень. Серед них у 20 пацієнтів загострення БЕЕ було відмічено після ГРВІ та розвивалося у весняно-осінній період. Умовою для виключення впливу вірусу простого герпесу на патологічний процес критеріями відбору пацієнтів до II групи були дані щодо відсутності захворювання на простий рецидивуючий герпес упродовж мінімум 2 попередніх років. Хоча, як виявилось при формуванні II групи, у жодного пацієнта в анамнезі не виявлено даних про наявність простого рецидивуючого герпесу.

Серед пацієнтів II групи, хворих на БЕЕ, статеві розбіжності були менш виразними, ніж у I групі. Частка чоловіків становила 57,14% (32 особи), а

жінки склали відповідно 42.86% (24 особи). При цьому максимум хворих за кількістю прийшовся на вікову групу 25-34 рр., практично із рівномірним розподілом за статтю 16 чоловіків та 15 жінок (28,57% та 26,79% відповідно від загальної кількості хворих на БЕЕ. На другому місці за чисельністю – вікова група 18-24 рр., де чоловіки склали більшість – 16,07% проти 8,93% (9 та 5 осіб відповідно). У віці 35-45 років хворих на БЕЕ було всього 11 осіб, причому слід зазначити, що 10 осіб були у віці до 44 років, а у віці 45 років і 3 місяці – 1 пацієнт, чоловік, з виразною клінічною картиною токсико-алергічної форми захворювання, якого ми не виділяли в окрему групу, а внесли до зазначеної вікової групи.

Отже, у порівнянні з основною, I групою, дослідження, серед хворих на БЕЕ також переважають чоловіки, але з меншим домінуванням, а віковий акцент зміщується на більш молодий період, від 18 до 34 років.

До III групи (другої групи порівняння) увійшли 26 пацієнтів з простим рецидивуючим герпесом СОПР та губ. Діагноз встановлювали на підставі характерної клінічної картини, анамнезу життя та захворювання з урахуванням сукупності основних та додаткових критеріїв, підтверджували діагноз РПГ за допомогою ПЛР. Пацієнти даної групи відмічали рецидивування простого герпесу 4 - 11 разів на рік, тривалість рецидивів від 7 до 20 днів, загальна тривалість захворювання – від 4 місяців до 6 років.

Враховуючи, що серед пацієнтів з ГА БЕЕ спостерігалася різна частота рецидивування, до груп порівняння – з БЕЕ та ПРГ ми включили осіб, у яких частота рецидивів збігалася з I групою (ГА БЕЕ).

На відміну від попередніх груп досліджуваних хворих на ГА БЕЕ та БЕЕ, серед пацієнтів III групи – з ПРГ СОПР та губ спостерігалася явне переважання жінок – 17 осіб проти 9 чоловіків, що відповідно становило 65,4% проти 34,6% відповідно.

Найчисленнішою була категорія осіб у віці 18-24 рр. – 13, що фактично склало 50% від загальної кількості пацієнтів з ПРГ СОПР та губ у нашому дослідженні, причому абсолютна більшість з них – жінки (11 осіб, що у 5,5

разів більше за чоловіків). Розподіл хворих за статтю в інших вікових категоріях практично рівномірний.

Відтак, захворювання на ГА БЕЕ та БЕЕ діагностували частіше у чоловіків віком від 25 до 34 років, а саме ГА БЕЕ ще й у віковій групі від 35 до 45 років, в той же час ПРГ СОПР та губ частіше діагностували у жінок 18-24 років.

Як видно з таблиці 3.1., контрольна група дослідження була адекватною за віком та статтю основній та групам порівняння і складалася з 30 осіб.

Ступінь тяжкості перебігу захворювання - легкий, середній або тяжкий в кожній дослідній групі (I, II або III) здійснювали на підставі критеріїв: кількості рецидивів протягом одного року; схильності до наростання кількості рецидивів; середньої тривалості рецидивів та поширеності ураження. Визначили наступні:

- легкий ступінь – 1-2 рецидиви протягом 1 року;
- середній ступінь – 3-4 рецидиви на рік;
- тяжкий ступінь – більше 5 рецидивів за 1 рік чи перманентний перебіг.

Дані таблиці 3.2., де наведено розподіл хворих основної групи та груп порівняння в залежності від ступеня тяжкості захворювання, свідчать, що в I групі переважають чоловіки - 67,53% (52 особи), вагомішу за чисельністю групу склали хворі на ГА БЕЕ середнього ступеню тяжкості, серед них – 44,16% чоловіків (34 особи) та 15,58% жінок (12 осіб). Легкий ступінь тяжкості перебігу ГА БЕЕ спостерігався майже з рівномірним розподілом за статтю - 15,58% чоловіків (12 осіб) та 11,69% жінок (9 осіб).

Тяжкий ступінь ГА БЕЕ діагностували у 7,79% випадках серед чоловіків та у 5,19% серед жінок, що склало відповідно 6 та 4 особи.

У II групі хворі на БЕЕ переважно хворіли із середнім ступенем тяжкості з рівномірним розподілом за статтю: по 17 осіб, що складає 30,36%, тобто 60, 72% від загальної кількості у групі, у решти пацієнтів діагностовано

Таблиця 3.2

Розподіл хворих основної групи та груп порівняння в залежності від ступеня тяжкості захворювання (абс., %)

Ступінь тяжкості		легкий		середній		тяжкий		Разом		Всього
Стать		Чол.	Жін.	Чол.	Жін.	Чол.	Жін.	Чол.	Жін.	
Групи досліджуваних	I група, ГА БЕЕ	12 (15,58%)	9 (11,69%)	34 (44,16%)	12 (15,58%)	6 (7,79%)	4 (5,19%)	52 (67,53%)	25 (32,47%)	77 (100%)
	II група, БЕЕ	7 (12,5%)	4 (7,14%)	17 (30,36%)	17 (30,36%)	8 (14,29%)	3 (5,36%)	32 (57,14%)	24 (42,86%)	56 (100%)
	III група, ПРГ	5 (19,23%)	11 (42,31%)	3 (11,54%)	4 (15,38%)	1 (3,85%)	2 (7,69%)	9 (34,62%)	17 (65,38%)	26 (100%)

легкий ступінь тяжкості БЕЕ у 12,5% чоловіків (7 осіб) та 7,14% жінок (4 особи), а тяжкий ступінь відповідно у 14,29% чоловіків (8 осіб) та 5,36% жінок (3 особи).

Щодо аналізу тяжкості захворювання на простий рецидивуючий герпес СОПР та губ, тобто пацієнтів III групи, слід зазначити, що переважну більшість – 61,54% склали пацієнти із легким ступенем тяжкості, причому жінки - 42,31% (11 осіб), а чоловіки – відповідно 19,23% (5 осіб). Рівномірно розподілилися пацієнти з середнім та тяжким ступенем тяжкості, причому найменшу групу склали пацієнти з тяжким ступенем – 2 жінки та 1 чоловік, що становить 7,69% та 3,85%. Із середнім ступенем тяжкості ПРГ до III групи увійшли 4 жінки (15,58%) та 3 чоловіки (11,54%).

3.2 Особливості клінічних проявів ГА БЕЕ: локалізація, динаміка клінічного перебігу захворювання

При обстеженні пацієнтів дослідних груп ми приділили увагу локалізації типових для кожної нозологічної форми елементів ураження та визначили певні закономірності.

При обстеження хворих із ГА БЕЕ ми дослідили прояви клінічного перебігу захворювання, визначали обсяг ураження СОПР, її окремих ділянок, залучення до патологічного процесу червоної кайми губ, шкіри навколоротової зони та обличчя, а також вірогідні прояви ГА БЕЕ в інших ділянках. Результати клінічного обстеження щодо залучення до патологічного процесу червоної кайми губ, слизової рота і шкіри та інших ділянок при різних ступенях тяжкості перебігу ГА БЕЕ наведені у таблиці 3.3.

При легкому ступені тяжкості перебігу локалізація елементів ураження була, як правило, в межах однієї ділянки. У абсолютної більшості хворих – 20 (95,24% з числа пацієнтів з легким ступенем ГА БЕЕ та 25,97% від загальної кількості осіб I групи) елементи ураження охоплювали червону кайму губ, у 3 осіб (3,9% від загалу ГА БЕЕ) були ураження шкіри

навколоротової зони, у 2 пацієнтів (2,6%) елементи ураження проявлялися також на слизовій оболонці порожнини рота: на язичку (боковій поверхні) та яснах (нижньої щелепи).

Таблиця 3.3

Локалізація елементів ураження в залежності від ступеня тяжкості ГА БЕЕ (абс,%)

Локалізація ураження	Легкий (n=21)		Середній (n=46)		Тяжкий (n=10)		Разом (n=77)	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Червона кайма губ	20	25,97	46	59,74	10	12,99	76	98,7
Шкіра навколоротової ділянки	3	3,9	19	24,68	10	12,99	32	41,56
СОПР	2	2,6	37	48,05	10	12,99	49	63,64
- язик	2	2,6	14	18,18	9	11,67	25	32,47
- дно порожнини рота	-	-	3	3,9	8	10,39	11	14,29
- піднебіння і дужки	-	-	5	6,49	7	9,09	12	15,58
- ясна	1	1,3	25	32,47	10	12,99	36	46,75
Шкіра та слизові інших ділянок	-	-	-	-	2	2,6	2	2,6

При середньому ступені тяжкості ГА БЕЕ ураження червоної кайми губ спостерігали у всіх 46 пацієнтів (59,74%), при цьому поширення процесу на шкіру навколоротової зони було у майже половини з них – 19 осіб (24,68% від загалу ГА БЕЕ), у 37 осіб (48,05%) спостерігали ураження СОПР в її різних ділянках: слизова язика, переважно спинка у передніх відділах, бокова поверхня була задіяна у патологічному процесі у 14 осіб (18,18%), на яснах нижньої та/або верхньої щелепи елементи ураження спостерігали у 25 осіб

(32,47%), у 5 осіб (6,49%) еритематозно-ерозивні ураження спостерігалися на піднебінні, в зоні твердого та м'якого піднебіння, та дужках. Слід зазначити, що при клінічному перебігу ГА БЕЕ у досліджуваних пацієнтів у легкому та середньому ступенях тяжкості ми не відмітили проявів захворювання на інших слизових оболонках та ділянках шкіри (за даними опитування пацієнтів та огляду видимих зон).

Поширення елементів ураження при ГА БЕЕ тяжкого ступеня характеризувалося максимальним охопленням патологічним процесом усіх зазначених ділянок, насамперед, червоної кайми губ, шкіри навколоротової зони та СОПР у широкому сенсі: у всіх 10 пацієнтів цієї категорії (12,99%) елементи ураження фіксували на яснах, язика (9 осіб, 11,67%), були охоплені тверде й м'яке піднебіння (7 осіб, 9,09%), слизова дна порожнини рота (8 осіб, 10,39%), а у 2 (2,6%) пацієнтів були відмічені прояви на шкірі рук у вигляді еритематозного висипу типового червоного-бурого кольору у формі «мішені» («кокарди»).

Таким чином, можна зазначити, що клінічні прояви ГА БЕЕ у досліджуваних хворих у 98,7% були локалізовані на червоній каймі губ, у 63,64% на слизовій оболонці порожнини рота, частіше за все на яснах (46,75%) та язика (32,47%), шкірі навколоротової зони (41,56%). Лише у 2,6% при тяжкому перебігу захворювання були типові для БЕЕ прояви на шкірі верхніх кінцівок.

При плануванні дизайну дисертаційного дослідження ми обрали в якості 1-ї групи порівняння контингент хворих на БЕЕ (токсико- та інфекційно-алергічного генезу), отже провели відповідне дослідження щодо локалізації елементів ураження також і в цій групі. Дані представлені в таблиці 3.4.

На відміну від ГА БЕЕ ураження СОПР при БЕЕ спостерігали у всіх без виключення випадках, причому переважно елементи ураження локалізувалися у передніх відділах ротової порожнини: на яснах у 43 хворих (76,79%), дорзальній поверхні язика в зоні його верхівки та передньої

третини, бокових поверхнях в проекції наявних зубів – у 44 хворих (78,57%), також дні порожнини рота під'язиковій зоні у 17 хворих (30,36%). Важливо відмітити також, що ураження шкіри кінцівок спостерігали у 10 хворих з токсико-алергічною формою БЕЕ, причому при середньому та тяжкому ступенях хвороби – 4 (7,14%) та 6 (10,71%) випадків відповідно.

Таблиця 3.4

Локалізація елементів ураження в залежності від ступеня тяжкості БЕЕ (абс,%)

Локалізація ураження	Легкий (n=11)		Середній (n=34)		Тяжкий (n=11)		Разом (n=56)	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Червона кайма губ	6	10,71	27	48,21	11	19,64	44	78,57
Шкіра навколоротової ділянки	-	-	-	-	-	-	-	-
СОПР	11	19,64	34	60,71	11	19,64	56	100
- язик	1	1,79	32	57,14	11	19,64	44	78,57
- дно порожнини рота	2	3,57	13	23,21	2	3,57	17	30,36
- піднебіння і дужки	-	-	-	-	-	-		
- ясна	3	5,36	31	55,36	11	19,64	43	76,79
Шкіра та слизові інших ділянок	-	-	4	7,14	6	10,71	10	17,86

У порівнянні з ГА БЕЕ у хворих II групи, тобто при БЕЕ обох клінічних форм, ми не спостерігали ураження червоної кайми губ у жодному випадку, як і поширення патологічного процесу на слизову оболонку дистальних відділів порожнини рота.

У хворих III групи з рецидивним простим герпесом СОПР та губ локалізація елементів ураження теж мала свої закономірності розподілу, дані представлені у таблиці 3.5. Для всіх хворих на РПГ було характерним ураження червоної кайми губ та шкіри навколоротової ділянки (25 випадків з 26, тобто 95,15%). Ураження СОПР в її різних відділах діагностували у 11 осіб, що всього склало 42,31% пацієнтів даної групи. Зі зростанням тяжкості перебігу РПГ локалізація елементів ураження поширювалася на дно порожнини рота – при середньому та тяжкому ступенях по 3 хворих, що дорівнювало відповідно 11,54%, а на яснах ерозивні елементи, притаманні РПГ ми спостерігали у всіх 3 пацієнтів з тяжким ступенем захворювання.

Таблиця 3.5

Локалізація елементів ураження в залежності від ступеня тяжкості РПГ (абс,%)

Локалізація ураження	Легкий (n=16)		Середній (n=7)		Тяжкий (n=3)		Разом (n=26)	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Червона кайма губ	16	61,54	7	26,92	3	11,54	26	100
Шкіра навколоротової ділянки	15	57,69	7	26,92	3	11,54	25	95,15
СОПР	4	15,38	4	15,38	3	11,54	11	42,31
- язик	-	-	2	7,69	3	11,54	5	19,23
- дно порожнини рота	-	-	3	11,54	3	11,54	6	23,08
- піднебіння і дужки	-	-	-	-	-	-	-	-
- ясна	-	-	-	-	3	11,54	3	11,54
Шкіра та слизові інших ділянок	-	-	-	-	-	-	-	-

Таким чином, аналізуючи виявлені особливості локалізації типових для ГА БЕЕ, БЕЕ та РПГ елементів ураження, можна зазначити, що для ГА БЕЕ та РПГ характерним є ураження червоної кайми губ, яке при власне герпетичному процесі (ІІІ група) зустрічається у 100% випадків, а при ГА БЕЕ майже у всіх пацієнтів, а саме у 98,7%. Ураження шкіри навколоротової ділянки частіше виявляли у хворих ІІІ групи (95,15%), в той час як в І групі з ГА БЕЕ частота цього симптому дорівнювала 41,56%, а при БЕЕ (ІІ група) елементів ураження цієї ділянки не було констатовано. Ураження СОПР у хворих з ГА БЕЕ було виявлено у 63,64% випадках, а при БЕЕ слизова оболонка рота активно брала участь у патологічному процесі у 100% спостережень. При цьому при РПГ (ІІІ група) ураження СОПР різних відділів, окрім піднебіння та дужок, спостерігали у 42,31%. Нарешті, прояви на шкірі кінцівок, тулуба, інших слизових оболонок були характерними для перебігу БЕЕ у середньому та тяжкому ступенях тяжкості, хоча при ГА БЕЕ при спостерігали поодинокі появи на кистях рук у 2 пацієнтів (2,6%) з ГА БЕЕ при тяжкому ступені. При тяжкому ступені перебігу в усіх групах завжди залучалися декілька ділянок, у тому числі й комбінування в порожнині рота.

Детальне дослідження клінічних проявів ГА БЕЕ виявило низку типових проявів захворювання у продромальному періоді: підвищення температури тіла, озноб, головний біль, погіршення самопочуття та свербіння, пощипування, біль, набряк в ділянці ураження напередодні та під час рецидиву були виявлені у 57,14% хворих з легким ступенем перебігу, у 58,7% хворих – з середнім та у 80,0% хворих з тяжким ступенем перебігу. Усі хворі на ГА БЕЕ відмічали біль в ділянці ураження, який характеризували як пекучий – 48,05% випадків (37 хворих), як свербіння – 62,34% випадків (48 хворих). Також усі хворі відмічали посилення болю під час прийому їжі. Рецидиви супроводжувались явищами інтоксикації у 100% хворих з тяжким ступенем перебігу, у 73,39% хворих (34 особи) з середнім ступенем, і у 42,86% хворих (9 осіб) з легким ступенем перебігу.

В результаті дослідження динаміки розвитку ГА БЕЕ в зв'язку із епізодами простого герпесу, нами було зазначено, що у всіх хворих прояви простого герпесу, після яких розвилася ГАБЕЕ, локалізувалися на обличчі. Так, найчастіше за все ураження були на губах – верхній та/або нижній, кутах рота, шкірі периоральної зони. Рідше – шкіра та слизова оболонка носа, у одного пацієнта – шкіра підборіддя. У двох випадках первинні висипи простого герпесу були відмічені також і в області геніталій. Рецидиви простого герпесу до появи проявів ГА БЕЕ у досліджуваних пацієнтів спостерігалися з частотою 3-4 рази на рік в середньому.

Загострення, що спричинило розвиток ГА БЕЕ, проявлялося практично одночасно двома «біполярними» вогнищами простого герпесу, крім того, воно розвивалося через більш короткий інтервал часу (через 1 місяць після епізоду загострення, коли простий герпес локалізувався в одному випадку – лише на нижній губі, у другому – на верхній). Ситуація, коли напередодні розвитку ГА БЕЕ змінювався тип рецидивування простого герпесу, була типовою для більшості пацієнтів.

Аналізуючі особливості типу рецидивування простого герпесу у хворих І групи, ми виявили, що у 48 пацієнтів (62,34%) розвитку ГА БЕЕ передували зміни тяжкості перебігу рецидивів простого герпесу. Так, 12 пацієнтів (15,58%) відмітили збільшення площі ураження на шкірі в порівнянні з попередніми рецидивами, в середньому на 12-17%.

У 37 осіб (48,05%) рецидивуючий простий герпес був діагностований впродовж 4-7 років, разом з тим лише напередодні фіксації проявів ГА БЕЕ, впродовж останніх 0,5 – 1,5 року, пацієнти відмічали розширення зони висипу під час рецидивів. При цьому даний факт мав місце на тлі збільшення частоти рецидивів простого герпесу в середньому вдвічі та/або подовженні тривалості рецидиву в середньому на 4-5 днів.

Окрім того, майже усі пацієнти (72 особи, 93,5%) відмітили, що ефективні до цього засоби терапії простого герпесу втратили результативність або вимагали більш тривалого застосування. Більш того,

більшість пацієнтів зазначають, що на тлі перманентного рецидивування простого герпесу практично 1 раз на 2-3 місяці зростала резистентність до традиційних засобів лікування (наприклад, крем Ацикловір, Зовіракс). А прояви рецидивів ГА БЕЕ відмічали після кожного загострення простого герпесу.

Отже, в більшості випадків ГАБЕЕ розвивається на тлі зростання тяжкості перебігу простого герпесу: збільшення частоти, тривалості рецидивів та/або площі уражень, стійкості до ефективної раніше терапії.

Хоча динаміка загострень простого герпесу у хворих на ГА БЕЕ в цілому не мала суттєвих розбіжностей з класичною БЕЕ, разом з тим спостерігалися певні закономірності. Так, у 43 осіб (55,84%) герпетичні везикули впродовж 4-5 діб відкривалися спонтанно або внаслідок випадкового травмування, після чого спостерігалася мокнуття в зоні виникнення ерозії зі зростанням ступеню набряку базису (в середньому на 30% від вихідного рівня) та/або утворенням нашарувань пухких кірок жовтуватого кольору. У 14 осіб (18,18%) на 3-4 добу рецидиву спостерігалася поява болючої тріщини з незначними виділеннями, також зі зростанням ступеню набряку основи при локалізації елементів на червоній каймі губ або шкірі навколоротової ділянки.

Цікавим на нашу думку було проаналізувати стадії простого герпесу, на яких розвивається ГА БЕЕ.

Так, час існування герпетичного афекту складав від 4 до 20 діб. При цьому 52 пацієнти (67,53%) відмітили, що розвиток сипу на шкірі навколоротової зони мав місце на фоні формування кірочки, тобто в крустозній стадії простого герпесу. У більшості (понад 50% випадків) виникло на тлі збільшення набряку його базису поряд з явищами мокнуття та утворення імпетигінозних корок. Отже, у більшості випадків ГА БЕЕ розвивається на 4-6 день рецидиву, частіше на фоні крустозної стадії простого герпесу.

Клінічні особливості морфологічного складу та динаміки проявів ГА БЕЕ проявилися наступним чином. Локалізація елементів ураження на шкірі та слизовій оболонці порожнини рота в цілому відповідала проявам при типовій БЕЕ, але мала деякі особливості. Так, при 100% ураженні СОПР, значному ураженні обличчя та тулубу, висипи на шкірі рук (типовий «кокардний» висип) спостерігалися у 58 пацієнтів, що склало 75,32% пацієнтів.

Первинні прояви простого герпесу на губах та СОПР під час низки попередніх рецидивів та напередодні діагностування ГА БЕЕ не стали гарантією безперечного залучення СОПР у процес формування клініки ГАБЕЕ. Тобто, ці дані збігаються зі спостереженнями низки вчених [167, 171,] про те, що з простим герпесом асоціюється так звана «мала» ексудативна еритема, тобто з мінімальним залученням слизових оболонок. Ми, в свою чергу, відмічали, за даними анкетування, що вкрай рідко спостерігається поєднане ураження декількох слизових оболонок, зокрема, порожнини рота та області геніталій одночасно.

Окрім проявів ГА БЕЕ на СОПР уважно ставилися до аналізу проявів висипів на шкірі, які були представлені типовими еритематозно-набряклими вогнищами за типом «мішені (кокарди)» до 3 см у діаметрі. В їхньому центрі у більшості випадків формувалися пухирі з щільною покришкою, які в подальшому мали тенденцію до підсихання з формуванням корочок. Сип мав поліморфний характер, з еритематозно-набряклими та еритематозно-бульозними вогнищами, поодинокими папулами та пустулами. У двох осіб (2,6%) еритематозно-бульозні висипи поєднувалися з геморагічними елементами, які складали близько 30% від усіх елементів сипу. На СОПР прояви були також характерними для типової форми БЕЕ та проявлялися вираженою еритемою, на тлі якої домінували ерозивно-виразкові ураження з вираженими больовими відчуттями, геморагічні корки на червоній облямівці губ та шкірі навколоротової зони.

На СОПР та шкірі обличчя, навколоротової зони та губ відмічалось безперечне домінування еритематозно-бульозної та еритематозно-набрякових проявів над іншими формами (у випадках відсутності даних про вторинне бактеріальне інфікування, за його наявності кількість пустул на шкірі та виразкових елементів на СОПР значно зростала).

Як було зазначено, в процесі дослідження пацієнти І групи були розділені на 3 підгрупи за ступнем тяжкості. За частоти рецивів 2-4 рази на рік (21 пацієнт) тривалість рецидиву складала від 3 до 6 тижнів, з поступовим проявом сипу та спонтанним регресом у випадку відсутності лікування. Суб'єктивна симптоматика була виражена слабо та в основному полягала у неприємних відчуттях під час прийому їжі (100% локалізація елементів ураження на СОПР та червоній облямівці губ), легке нездужання. За ступнем тяжкості такий перебіг ГА БЕЕ ми оцінювали як легкий.

При рецидивуванні 5-6 разів на рік (46 пацієнтів) прояви ГА БЕЕ з еритематозно-папульозними та еритематозно-ерозивними проявами в порожнині рота та на губах відмічалась у 22 осіб і відрізнялась більш значним, у порівнянні з попередньою групою, залученням загальностоматичних проявів, зокрема, субфебрильною температурою, нездужанням, втратою працездатності в зв'язку з вираженим больовим синдромом в порожнині рота та косметичні дефекти на губах та шкірі навколоротової зони, 24 особи додатково відмічали наявний психологічний дискомфорт. Такий перебіг захворювання ми оцінювали як середній ступінь тяжкості ГА БЕЕ.

При тяжкому ступені ГА БЕЕ (10 осіб, як свідчать дані таблиці 3.2.) частота рецидивування була 6 та більше разів на рік, тобто прояви ГА БЕЕ мали перманентно рецидивуючий характер. На тлі неповного регресу старих елементів тривало утворення нових. У 7 осіб спостерігалися симптоми інтоксикації, слабкість, зниження апетиту, підвищення температури тіла до 37,8° С. В порожнині рота та на губах превалювали еритематозно-деструктивні прояви ГА БЕЕ – ерозії, виразки, з низькою потенцією до

епітелізації, що вкрай ускладнювало перебіг чергового рецидиву захворювання. В цілому такі пацієнти практично втрачали соціальний статус та потребували вивільнення від роботи. Деякі висловлювали думку про доцільність госпіталізації, навіть у дерматологічний або терапевтичний стаціонар. За наявності інтоксикаційного синдрому, особливо за умови вторинного бактеріального інфікування, що виражалося регіонарним лімфаденітом, пустулізацією сипу (на шкірі навколоротової зони та червоній облямівці губ), тяжкий стан пацієнтів потребував вивільнення від роботи.

Неоднорідність клінічного перебігу ГА БЕЕ та необхідність визначення критеріїв диференційної діагностики ГА БЕЕ та БЕЕ і ПРГ СОПР та губ спонукали нас до проведення порівняльного аналізу основних клінічних проявів захворювань в основній групі та групах порівняння.

При оцінці клінічної картини ГА БЕЕ були виявлені відмінності від токсико-алергічної форми БЕЕ у 18 пацієнтів II групи, в той час як інфекційно-алергічний різновид комбінованого ураження СОПР та шкіри у 37 пацієнтів цієї ж групи мав тотожні з ГАБЕЕ прояви.

Зокрема, нами було проаналізовано такі характеристики проявів, як локалізація, діаметр та колір елементів, тенденція до їх росту та злиття. Крім того, відмічали розбіжності в суб'єктивних відчуттях пацієнтів. Якщо для токсико-алергічної форми були характерні відчуття жару та свербіння в шкірі, червоній облямівці губ різного ступеню, які відмітили усі 18 пацієнтів (32,14% від загалу II групи), то при ГА БЕЕ подібні прояви спостерігалися значно рідше, а саме у 8 осіб (10,39%), та характеризувалися малою інтенсивністю. Тривалість існування ГА БЕЕ у пацієнтів варіювала від 3 місяців до 5 років. Частота рецидивування захворювання також була різною, від 2 разів на рік до щомісячної. Вираженість клінічної симптоматики у більшості випадків не залежала від частоти рецидивування.

Аналізуючи отримані анамнестичні дані хворих у досліджуваних групах нам вдалося виявити деякі особливості їх розвитку, зокрема найбільш

імовірний вік дебютування захворювань залежно від ступеня тяжкості (таблиця 3.6).

Таблиця 3.6

Залежність ступеня тяжкості ГА БЕЕ від строків виникнення первинних проявів ПРГ (абс., %)

Ступінь тяжкості ГА БЕЕ	Вік початку захворювання на ПРГ						Разом	
	6-8 років		10-12 років		18-20 років			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
легкий	2	2,6	13	16,88	6	7,79	21	27,27
середній	11	14,29	23	29,87	12	15,58	46	59,74
тяжкий	5	6,49	4	5,19	1	1,3	10	12,99
Всього	18	23,38	40	51,95	19	24,68	77	100

Аналіз початку захворювання на простий рецидивний герпес хворих на ГА БЕЕ показав, що у понад половини хворих (51,95%, 40 пацієнтів) дебют ПРГ припадав на 10-12 років, у ранньому ж віці, 6-8 років, та, навпаки, 18-20 років, початок захворювання відмітила практично однакова кількість пацієнтів – 18 осіб (23,38%) та 19 осіб (24,68%) відповідно. Наочно співвідношення ступеню тяжкості ГА БЕЕ від віку первинного встановлення діагнозу «простий рецидивуючий герпес» представлено на рис. 3.1.

Зазначимо, що аналізуючи вік первинного діагностування рецидивного герпесу ми відштовхувалися від попередніх досліджень Р.А.Регурецької (2008) щодо періодизації віку початку захворювання, яка показала, що чим раніше дебютує РПГ, тим тяжче перебіг захворювання хронічного рецидивуючого герпесу [123, 126].

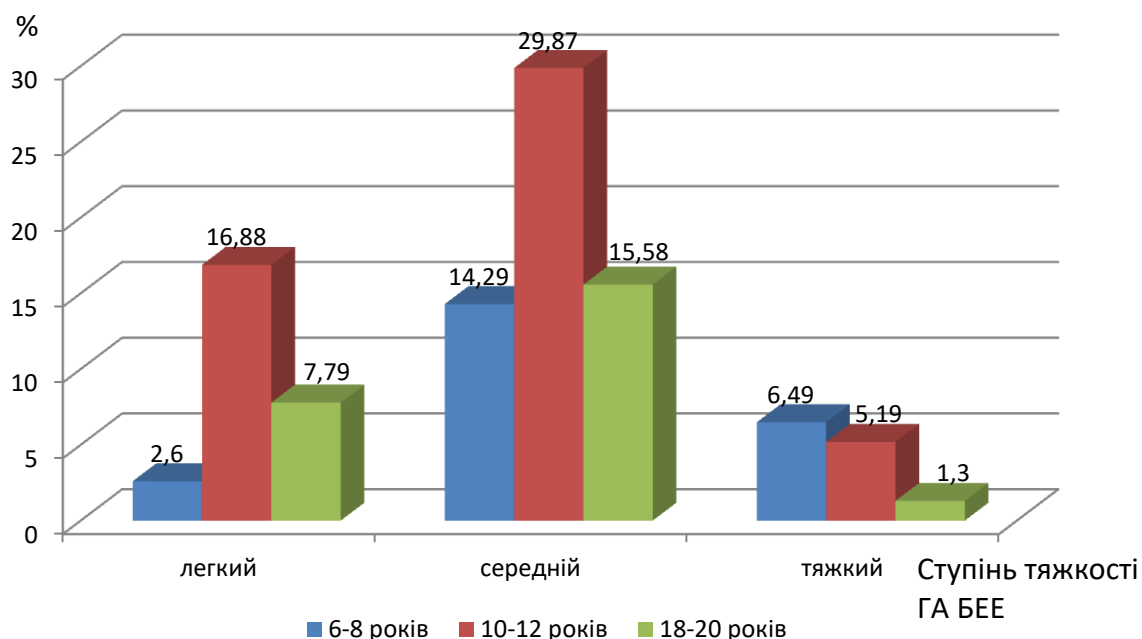


Рис. 3.1. Розподіл хворих на ГА БЕЕ за ступенем тяжкості в залежності від віку первинного встановлення діагнозу «простий рецидивуючий герпес» (%).

З діаграми рис.3.1. видно, що максимальна частота дебютування РПГ – 29,87% випадків, спостерігалася у віці 10-12 років, що в подальшому призвело до розвитку герпесасоційованої багатформної еритеми. У хворих із легким ступенем ГА БЕЕ вперше діагностовано РПГ переважно у такому ж віці, однак значну за кількістю групу складають пацієнти, у яких дебют РПГ відмічено у більш пізньому віці – 18-20 років. Такі випадки з частотою 7,79% та 15,58% притаманні відповідно легкому та середньому ступеню тяжкості. Звертає на себе увагу той факт, що хворі на тяжкий ступінь ГА БЕЕ відносно більшій кількості захворіли вперше на РПГ саме дитинстві - у ранньому віці від 6 до 8 років (6,49%) та 10-12 років (5,19%), а випадки більш пізнього захворювання – у віці 18-20 років частіше призводили до розвитку легкого (7,79%) або середнього (15,58%) ступеню тяжкості ГА БЕЕ.

Окрім терміну дебюту проявів РПГ у хворих I, основної, групи дослідження ми проаналізували стаж захворювання на ГА БЕЕ та відповідний розподіл пацієнтів за ступенем тяжкості. Результати представлені у таблиці 3.7.

Стаж захворювання на ГА БЕЕ в залежності від віку дебюту РПГ
(абс., %)

Ступінь тяжкості ГА БЕЕ	Вік початку захворювання на РПГ	Стаж захворювання на ГА БЕЕ (роки)						Разом	
		1-2		3-4		≥ 5			
		абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Легкий n=21	6-8 років	1	1,3	1	1,3	-	-	2	2,6
	10-12 років	3	3,9	7	9,09	3	3,9	13	16,88
	18-20 років	2	2,6	3	3,9	1	1,3	6	7,79
Середній n=46	6-8 років	3	3,9	4	5,19	4	5,19	11	14,29
	10-12 років	8	10,39	12	15,58	3	3,9	23	29,87
	18-20 років	5	6,49	4	5,19	3	3,9	12	15,58
Тяжкий n=10	6-8 років	2	2,6	2	2,6	1	1,3	5	6,49
	10-12 років	1	1,3	2	2,6	1	1,3	4	5,19
	18-20 років	1	1,3	-	-	-	-	1	1,3
Всього n=77		26	33,77	35	45,45	16	20,78	77	100

Було виявлено, що загальний стаж ГА БЕЕ (на момент нашого дослідження) не впливає на ступінь тяжкості, на відміну від віку дебюту РПГ, що зазначено вище. Так, у хворих із ГА БЕЕ середнього ступеню тяжкості, кількість яких, як було зазначено вище, була найчисленнішою в групі – 46 осіб (59,74%), де вік дебюту в більшості становив 10-12 років, тривалість захворювання на ГА БЕЕ коливалася від 1 до 2 років у 8 пацієнтів (10,39%), 3-4 роки – у 12 пацієнтів (15,58%), 5-6 років та більше – у 3 пацієнтів (3,9%%). Серед 12 пацієнтів із середнім ступенем тяжкості, у яких РПГ дебютував у віці 18-20 років, тривалість захворювання на ГА БЕЕ становив 1-2 роки у 5 осіб (6,49%). 3-4 роки – у 4 осіб (5,19%), а у решти 3 осіб (3,9%) 5 та більше років. Серед хворих на ГА БЕЕ з тяжким ступенем

перебігу захворювання ми не спостерігали випадків тривалістю понад 3 та більше років при дебюті РПГ у віці 18-20 років, що ж до перших проявів РПГ у дитинстві, що з часом привели до розвитку ГА БЕЕ, то в нашому дослідженні це були поодинокі випадки – чисельністю 1-2 особи тривалістю від 1 до 5 та більше років. Більш виразною в цьому сенсі категорією можна розглядати випадки первинного діагностування РПГ Г у віці 10-12 років, що призвели з часом до розвитку ГА БЕЕ легкого ступеню: формування хронічного вірусного захворювання у віці 10-12 років показало картину тривалого захворювання на ГА БЕЕ зі стажем від 3 та більше років (в цілому 10 осіб, що становить 12,99% від загальної кількості пацієнтів у групі.

Отже в цілому можна зауважити, що первинне захворювання пацієнта на РПГ у віці 10-12 років не тільки є найчастішим, як мінімум, у нашому дослідженні, але й призводить до тривалого перебігу герпесасоційованого стану – багатоформної ексудативної еритеми.

При цьому відповідний стаж РПГ, що спричинив розвиток ГА БЕЕ та тяжкість його перебігу під час рецидивів теж коливалися та не мали закономірностей - а ні щодо тяжкості клінічного перебігу, а ні, відповідно, і частоти рецидивів. Аналогічні закономірності простежено при легкому та тяжкому ступенях тяжкості перебігу ГА БЕЕ.

Розвиток багатоформної ексудативної еритеми у хворих II групи також відслідковували за даними анамнезу. Встановлено, що у випадках розвитку токсико-алергічної форми БЕЕ у 11 осіб початку захворювання передували прийом антибіотиків (амоксиклав, цефтріаксон), у 7 хворих – нестероїдних протизапальних препаратів (німесил, комбінації з парацетамолом) та сульфаніламідного препарату (1 хворий). Термін від початку прийому медикаментів до виникнення проявів, типових для БЕЕ складав 5-7 діб, при цьому слід зазначити, що прийом даних препаратів пацієнти здійснювали не вперше, а мали в анамнезі досвід лікування, не завжди контрольований лікарем, лікарських засобів, що містять зазначені діючі речовини. Дані про

тригерні чинники щодо розвитку БЕЕ у хворих II групи наведені у таблиці 3.8.

Таблиця 3.8

Тригерні чинники та фактори, що передували первинній маніфестації або рецидиву багатоформної ексудативної еритеми (абс., %)

Тригерні чинники	Кількість хворих	
	абс.	%
Токсико-алергічна форма БЕЕ (n=19; 33,93%)		
Прийом медикаментів	19	33,93
- антибіотики	11	19,64
- сульфаніламід	1	17,86
- нестероїдні протизапальні	7	
Інфекційно-алергічна форма БЕЕ (n=37; 66,07%)		
Рецидиви у вогнищах фокальної інфекції:	17	30,36
- хронічний тонзиліт	11	19,64
- хронічний обструктивний бронхіт	2	3,57
- хронічний пієлонефрит	3	5,36
- хронічний холецистит	7	8,93
ГРВІ	20	35,71
Багатоформна ексудативна еритема (n=56)		
Психоемоційні стреси (як провідний чинник)	22	39,29
Переохолодження (як провідний чинник)	18	32,14
Фізичне перенавантаження (як провідний чинник)	16	28,57
Комбінація чинників	52	92,86

Клінічні особливості БЕЕ токсико-алергічної форми у досліджуваних нами пацієнтів II групи відзначалися залученням до процесу не тільки СОПР, губ та шкіри навколоротової зон, значними проявами еритеми, поширенням як площі висипань, так і локалізації – на шкірі кінцівок, тулуба. У порожнині

рота типовою була поширена еритема з вираженим набряком та утворенням внутрішньо епітеліальних пухирів, які практично «не виживали» впродовж навіть короткого часу та швидко трансформувалися у вторинні елементи – ерозії, з різким больовим синдромом, швидким інфікування вторинною мікрофлорою порожнини рота та поглибленням запального процесу як по площі, так і з глибиною. В окремих випадках (у 2 хворих) спостерігали ерозивно-виразкові ураження на боковій поверхні язика, що провокувалося набряком та контактом з зубним рядом.

У 37 пацієнтів з БЕЕ, що віднесені до II групи, спостерігали інфекційно-алергічну форму захворювання. Типовою для цих випадків була можливість співставити початок розвитку БЕЕ з загостренням хронічного інфекційного процесу, який був притаманним таким хворим. До таких хронічних вогнищ бактеріальної або мікотичної інфекції можна було віднести наступні стани, причому в комбінації: хронічні пієлонефрити (3 особи), хронічний обструктивний бронхіт (2 особи), хронічний холецистит (7 осіб), хронічний тонзиліт (11 осіб), що було підтверджено висновками відповідних фахівців на підставі профільних клініко-лабораторних досліджень. У 20 пацієнтів перше проявлення БЕЕ було відмічено після ГРВІ та розвивалося у весняно-осінній період. У даній категорії пацієнтів можливість ПРГ була виключена методом ПЛР.

В цілому, аналізуючи анамнез БЕЕ у пацієнтів II групи слід зазначити, що на відміну від I групи з ГА БЕЕ, де кожний пацієнт мав дебют РПГ в дитинстві чи віці від 18 до 20 років, певний стаж захворювання на ПРГ і перехід в ГА БЕЕ та розвитком розгорнутої клінічної картини інфекційно-алергічного ураження різного ступеню тяжкості, виникненню захворювання на БЕЕ передували вплив конкретних чинників токсико – чи інфекційно-алергічного патогенної дії.

Аналіз анамнестичних даних щодо розвитку рецидивуючого простого герпесу СОПР та губ у пацієнтів III групи представлено у таблиці 3.9.)

Так, у 2 з 26 осіб захворювання тривало від 1 до 2 років (7,69%), у 5 осіб – 3-4 роки (19,23%), а решти 19 осіб – понад 5 років, що склало, відповідно, 73,08%, з них у 2 осіб термін захворювання на РПГ СОПР та губ складав близько 15 років (7,69%). При цьому в жодному випадку проявів БЕЕ не спостерігалось.

Таблиця 3.9

Стаж захворювання на рецидивуючий простий герпес СОПР та губ в залежності від віку дебюту РПГ (абс., %)

Ступінь тяжкості РПГ	Вік початку захворювання на РПГ	Стаж захворювання на РПГ СОПР та губ (роки)						Разом	
		1-2		3-4		≥ 5			
		абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
легкий	6-8 років	-	-	-	-	-	-	-	-
	10-12 років	-	-	-	-	9	34,62	9	34,62
	18-20 років	1	3,85	1	3,85	5	19,23	7	26,92
середній	6-8 років	-	-	-	-	-	-	-	-
	10-12 років	-	-	-	-	2	7,69	2	7,69
	18-20 років	1	3,85	1	3,85	3	11,54	5	19,23
тяжкий	6-8 років	-	-	-	-	-	-	-	-
	10-12 років	-	-	-	-	-	-	-	-
	18-20 років	-	-	3	11,54	-	-	3	11,54
Всього		2	7,69	5	19,23	19	73,08	26	100

Отже, щодо особливостей РПГ у хворих III групи, зазначимо, що всупереч даним інших дослідників [123, 146], які вказують на прямий зв'язок тяжкості клінічного перебігу РПГ від стажу захворювання, в нашому дослідженні ми не визначили такої закономірності. Чисельність осіб з легким ступенем перебігу РПГ СОПР та губ була найбільшою (16 осіб, 61,54%), при цьому стаж захворювання у більшості з них – 14 осіб, тобто 53,85% від

загальної чисельності дослідної групи, був понад 5 років, у решти 2 пацієнтів стаж захворювання був від 1 до 4 років.

Чисельність випадків РПГ середнього ступеню становила 7 осіб (26,92%), а тривалість захворювання понад 5 років була відмічена у 5 осіб (19,23%). Щодо тривалості захворювання на РПГ із тяжким ступенем клінічного перебігу можна зазначити, що лише 3 (11,54%) пацієнти відмітили перші прояви захворювання у 18-20 років та момент обстеження стаж хвороби складав 3-4 роки.

3.3 Аналіз медико-соціальних та загально-клінічних предикторів виникнення ГА БЕЕ

Метою даного етапу дослідження було визначення популяційних та індивідуальних предикторів розвитку ГА БЕЕ та проведення ситуаційного аналізу їх впливу щодо виникнення та розвитку даного захворювання [99].

Основою вивчення факторів ризику стало комплексне клініко-соціологічне дослідження, що включало стандартне клінічне, у тому числі стоматологічне, обстеження для виявлення ознак хронічного рецидивного герпесу та ГА БЕЕ та анкетування для виявлення прогностично значимих чинників ризику формування патології.

Реалізація даного етапу передбачала визначення медико-соціальних та загально-клінічних предикторів, як першого етапу в реалізації скринінгової програми по визначенню ризику розвитку ГА БЕЕ.

В узагальненому вигляді вищевказані елементи можна визначити як неспеціалізований (медико-соціальний та загально-клінічний) аспект скринінгової програми.

Загальний об'єм дослідження, що використано в нашому аналізі на даному етапі склав 450 осіб молодого віку, від 18 до 45 років, які зверталися за стоматологічною допомогою до університетської клініки ОдНМУ та Стоматологічного медичного центру НМУ імені О.О.Богомольця (відповідно до угоди про науково-практичне співробітництво) впродовж 2014-2017 років.

Фактично, медико-соціологічне дослідження проведено 586 хворим, проте на фінальному етапі в аналіз відібрано тільки хворих зі стоматологічними проявами на час обстеження або в анамнезі. Хворі, для яких була наявна повна клінічна інформація, але відсутні дані анкетування (чи навпаки) не були включені до досліджуваної групи для визначення чинників ризику розвитку ГА БЕЕ. Проте, всі пацієнти з повними клінічними даними були включені в аналіз на етапі визначення місцевих факторів ризику.

Контрольною групою були особи без ознак даної патології як на час обстеження, так і в анамнезі. Дана група сформована за принципом копії-пара, що дозволило сформувати співставимі ($p > 0,05$) за чисельністю (450 осіб) та статеві-віковими характеристиками групи.

Статистичний аналіз проводили за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel 2000 та пакету програм статистичної обробки «Statistica 6,0», метод оціночних індексів (коефіцієнтів). Вірогідність отриманих даних визначалась за допомогою коефіцієнтів – Стюдента, Фішера, χ^2 (за Ментел-Хензелом).

Отримані результати, наведені у таблиці 3.10., свідчать, що фактор статі є статистично значимим для прогностичної оцінки ГА БЕЕ ($\chi^2 = 16,0$, $p = 0,0001$). Чоловіки мають в 1,7 рази вищі шанси розвитку ГА БЕЕ, ніж жінки ($OR = 1,7$ (1,3-2,2)), що обумовлено вищою частотою шкідливих звичок та інших несприятливих факторів.

Незважаючи на молодий вік досліджуваної групи, фактор віку також є значимим для розвитку ГА БЕЕ, частота якої зростає в старших вікових групах $r = 0,404$ (0,29-0,52). Обстежена група старше 30 років виявляє значимий - у 2,4 (1,8-3,1; $p = 0,0001$), рази приріст шансів розвитку ГА БЕЕ у порівнянні з молодшими віковими групами. Це дозволяє прогнозувати приріст значимості даного чинника зі збільшенням віку.

На аналогічному прогностичному рівні виявляє свій вплив чинник обтяженої спадковості – при наявності даної патології у батьків та близьких

родичів вірогідність розвитку ХРГС та ГА БЕЕ в молодому віці зростає у 2,3 разу ($p=0,0001$).

Дещо меншу роль відіграють стресові фактори, підвищуючи ризик в 2,1 разу ($p=0,0001$).

Таблиця 3.10

**Прогностична оцінка медико-соціальних факторів ризику розвитку
ГА БЕЕ**

Параметри	Прогностична ефективність, % (ДІ)	Відношення шансів OR, (ДІ)	χ^2	Оцінка p
Тютюнопаління	70,0 (66,8-73,0)	5,8 (4,3-7,7)	147,6	0,0001
Вживання алкоголю (3 і > раз на тиждень)	63,7 (60,5-66,9)	3,1 (2,3-4,1)	68,7	0,0001
Вік (> 30/до 30)	60,6 (55,3-64,6)	2,4 (1,8-3,1)	40,1	0,0001
Обтяжена спадковість	60,0 (56,7-63,2)	2,3 (1,7-3,0)	35,6	0,0001
Стресові чинники	59,2 (55,9-62,5)	2,1 (1,6-2,7)	30,6	0,0001
Стать (чоловіки/жінки)	56,7 (53,4-60,0)	1,7 (1,3-2,2)	16,0	0,0001
Резус-фактор (+/-)	52,2 (48,9-55,3)	1,2 (0,9-1,3)	1,8	0,18
Виробничі несприятливі чинники (фізико-хімічні)	51,8 (47,6-54,3)	5,2 (1,7-15,3)	10,9	0,0009
Порушення режимів сну та харчування	48,3 (44,9-52,6)	0,95 (0,6-1,2)	1,7	0,20
Вища освіта	47,8 (44,4-51,1)	0,9 (0,6-1,1)	1,8	0,18

Вплив екологічних факторів в даному випадку оцінити неможливо в силу відсутності індивідуального моніторингу складу та тривалості дії факторів навколишнього середовища. Проте, наявність професійних шкідливих чинників на виробництві, які є більш сталою компонентою і зустрічаються переважно серед обстежених робітничих професій (робота на відкритому просторі – будівельники, ремонтники тощо), статистично

значимо впливають на частоту розвитку ГА БЕЕ ($\chi^2 = 16,0$ $p=0,0001$), підвищуючи вірогідність її розвитку у 5,2 разу.

Систематичні порушення режиму харчування, рівень освіти обстежених, резус-фактор є статистично не значимими чинниками для прогностичної оцінки ризику виникнення ГА БЕЕ.

Як тютюнопаління, так і вживання алкоголю є потенціюючими факторами ризику. Часте вживання алкоголю (3 і більше рази на тиждень) в 3,1 рази підвищує шанси розвитку патології проти групи з відсутністю чи епізодичним вживанням алкоголю ($p=0,0001$). Тютюнопаління підвищує шанси інфекційно-алергічного патологічного процесу в 5,8 рази ($p=0,0001$).

Але дана залежність проявляється не для всіх обстежених з даною шкідливою звичкою, а визначається інтенсивністю тютюнопаління – коефіцієнт кореляції $r=0,41$ (0,34-0,46). Зважаючи на це, нами проведено аналіз для визначення порогового прогностично несприятливого рівня (кількості сигарет на день) для вірогідності розвитку ГА БЕЕ. Зважаючи на наявний ризик розвитку ГА БЕЕ при збільшенні інтенсивності паління нами проведено аналіз для визначення критичних рівнів, що є пороговими з точки зору зростання ризику ускладнень. Для даної мети нами використано методику ROC – аналізу з поетапним визначенням чутливості та специфічності для окремих рівнів інтенсивності паління для прогнозування вірогідності ГА БЕЕ. Наведено діаграму (рис. 3.2), де точка перетину відповідає групі з критичним рівнем (максимальним значенням) прогностичної ефективності (чутливості та специфічності).

Встановлено, що максимальні рівні чутливості та специфічності притаманні групам, що випалюють 10-15 сигарет в день (від 78,8% до 84,6%). Оцінка даної моделі є статистично значимою з високим коефіцієнтом $AUC=0,84$ ($p=0,001$).

Отже, критичним прогностичним рівнем для оцінки ризику ГА БЕЕ є інтенсивність паління 10-15 сигарет на день. Менша інтенсивність паління не має достатнього прогностичного рівня оцінки.

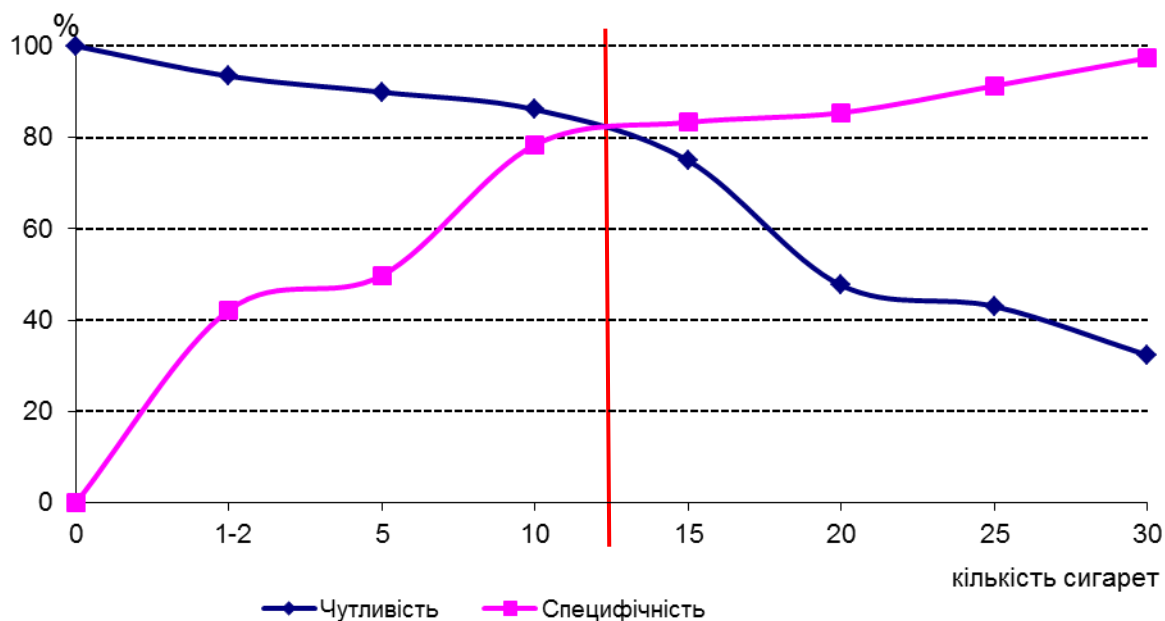


Рис. 3.2. Аналіз прогностичної ефективності за оцінкою чутливості та специфічності для досліджуваних груп з різною інтенсивністю паління для прогнозу ризику розвитку ГА БЕЕ.

Важливим аспектом в прогнозі розвитку ГА БЕЕ є загальна клінічна оцінка здоров'я людини, де першочергове значення має хронічна патологія. Проведений нами аналіз за даним аспектом дослідження наведено в таблиці 3.11.

В молодому віці частота виявлення більшості хронічних захворювань є незначною, тому в результати аналізу винесено тільки статистично значимі оцінки ($p < 0,05$). Встановлено, що найбільш значимим чинником, наявність якого підвищує ймовірність ГА БЕЕ, є хронічні захворювання органів шлунково-кишкового тракту – відношення шансів $OR=6,1$; $p=0,0001$, дещо меншу прогностичну значимість виявляє патологія щитоподібної залози - $OR=3,7$ (2,8-4,9) та часті простудні захворювання та хвороби органів дихально-легеневої системи (бронхіти, ларинготрахеїти) - $OR=2,6$ (2,0-4,3). Захворювання ЛОР органів також виявляють значимий прогностичний потенціюючий ефект - $OR=1,8$ (1,3-2,3); $p=0,0002$.

Таблиця 3.11

Прогностична оцінка клінічних факторів ризику розвитку ГА БЕЕ

Параметри	Прогностична ефективність, % (ДІ)	Відношення шансів OR, (ДІ)	χ^2	Оцінка p
Захворювання ШКТ	71,1 (68,0-74,1)	6,1 (4,5-8,1)	160,4	0,0001
Патологія щитоподібної залози	65,8 (62,3-68,9)	3,7 (2,8-4,9)	89,7	0,0001
Хвороби органів дихання	61,9 (58,6-65,1)	2,6 (2,0-4,3)	51,0	0,0001
Захворювання ЛОР органів	57,2 (53,9-60,2)	1,8 (1,3-2,3)	18,7	0,0002

Таблиця 3.12

Розподіл факторів ризику за рейтингом рівня значимості у розвитку ГА БЕЕ

Фактори, включені в рівняння регресії	Стандартизовані коефіцієнти регресії	Рівень значимості (p)
Захворювання ШКТ	0.253	0.0826
Патологія щитоподібної залози	0.353	0.0464
Порушення режимів сну та харчування	0.252	0.0394
Стресові чинники	0.214	0.0312
Захворювання ЛОР органів	0.184	0.0299
Обтяжена спадковість	0.298	0.0199
Виробничі несприятливі фізико-хімічні чинники	0.368	0.0191
Вживання алкоголю (3 і > раз на тиждень)	0.428	0.0099
Тютюнопаління	0.235	0.0062
Захворювання органів дихання	0.125	0.0001
Вік	0.094	0.0001

Визначення переліку прогностично значимих медико-соціальних та загально-клінічних факторів ризику виникнення ГА БЕЕ послужило основою розробки скринінгової моделі, побудованої на основі логістичної регресії. За допомогою методу бінарної логістичної регресії можна досліджувати залежність дихотомічних змінних (так/ні) від незалежних змінних, що представлені у вигляді будь-якої шкали. У випадку з дихотомічними ознаками мова йде про подію, яка може відбутися або не відбутися, і бінарна логістична регресія у такому разі розраховує вірогідність настання події залежно від значень досліджуваних чинників. Ймовірність віднесення до групи, де розвинеться ГА БЕЕ визначається за формулою:

$$p = e^{-z} / (1 + e^{-z}),$$

де $z = b_1 * x_1 + b_2 * x_2 + \dots + b_n * x_n$ – стандартизоване рівняння регресії,

X_1 - значення незалежних змінних,

b_1 - коефіцієнти, розрахунок яких є завданням бінарної логістичної регресії,

e – експонента (2,718282).

Якщо для p отримаємо значення менше 0,5, то можна припустити, що подія (розвиток ГА БЕЕ) не наступить. Інакше передбачається настання події з відповідним рівнем ймовірності (p). У таблиці 3.12. наведено перелік факторів за рейтингом рівня значимості у розвитку ГА БЕЕ.

Результат оцінки « z » при проведенні скринінгової оцінки за допомогою логістичної регресії для обстежуваного пацієнта віком 30 років, наявністю обтяженої спадковості, паління 1 пачка на день (20 сигарет) та наявності захворювань ШКТ матиме вигляд:

$$z = 0,094 * 30 + 0,298 * 1 + 0,235 * 20 + 0,378 * 1 = 0,820.$$

Підставивши значення z у формулу $p = e^{-z} / (1 + e^{-z})$ отримаємо ймовірність розвитку патології $p = 0,694$.

Отже, в ході дослідження встановлені медико-соціальні та загальні клінічні фактори ризику розвитку ГА БЕЕ.

Виявлено, що найбільш значимим чинником, наявність якого підвищує ймовірність ГА БЕЕ, є хронічні захворювання органів шлунково-кишкового тракту – відношення шансів $OR=6,1$; $p=0,0001$, дещо меншу прогностичну значимість виявляє патологія щитоподібної залози - $OR=3,7$ (2,8-4,9) та часті простудні захворювання та хвороби органів дихально-легеневої системи (бронхіти, ларинготрахеїти) - $OR=2,6$ (2,0-4,3). Захворювання ЛОР органів також виявляють значимий прогностичний потенціуючий ефект - $OR=1,8$ (1,3-2,3); $p=0,0002$. На підставі цих даних можна визначити критерії для формування груп високого ризику щодо розвитку ГА БЕЕ.

3.4 Генералізовані ураження пародонта як предиктор розвитку ГА БЕЕ

У аналітичному огляді літератури (р.1.2.) ми вже зазначили думку вагомої кількості дослідників щодо взаємозв'язку хронічних запальних чи запально-дистрофічних процесів в пародонті зі змінами резистентності слизової оболонки порожнини рота, місцевих та загальних факторів захисту та вірогідність впливу на ці процеси персистуючої інфекції вірусу простого герпесу та вірус-бактеріальних асоціацій. Останні дослідження в цьому напрямку [22, 26] присвячені розкриттю механізмів пародонтопатогенної ролі вірусу герпесу, які базуються на гіпотезі та доведених фактах щодо його розмноження в тканинах пародонта та слизової оболонки ясен із максимальним накопиченням у надясенних тканинах та підясенних ділянках. Таким чином автори підтверджують думку, що вірусно-бактеріальна колонізація не тільки запускає, а й підтримує процеси запалення тканин пародонта [189, 191].

Водночас, можна припустити, що в основі взаємодії герпесвірусної та бактеріальної флори лежить двонаправлений зв'язок, що базується на активації бактеріальних ферментів та інших чинників, що викликають запалення та зумовлюють включення до патогенетичного ланцюгу герпесвірусів. Так, зокрема, фундаментальними дослідженнями

Т.М.Волосовець (2013) [22] показано вірогідну участь вірусу герпесу у розвитку й перебігу різних форм герпесасоційованого генералізованого пародонтиту. Показано, що віруси герпесу можуть викликати захворювання тканин пародонта безпосередньо - як результат ураження вірусом і його реплікацією в організмі, так і в результаті опосередкованого впливу віріонів на систему захисту організму.

Разом з тим, проведені клінічні дослідження свідчать, що запальні захворювання тканин пародонта, асоційовані з персистуючою герпесвірусною інфекцією без профілактичного та поточного лікування препаратами противірусної спрямованості протікають досить важко і можуть провокувати маніфестні прояви герпесвірусної інфекції в порожнині рота [4, 100]. Крім того, будь-яке втручання, що супроводжується порушенням цілісності слизової оболонки порожнини рота у вірусоносіїв може викликати рецидив вірусної інфекції, що значно подовжує терміни лікування [147, 201].

Доведені факти щодо кореляції захворювань пародонта із зловживанням алкоголем, тютюнопалінням, станом нервової і гормональної систем [78, 121], погіршенням екології навколишнього середовища і характером трудової діяльності людини [58], а також результати наших попередніх досліджень, викладених у р.3.3., спонукали нас до визначення ролі та місця хронічних генералізованих захворювань пародонта (генералізованого пародонтиту) як йомоіврного предиктору розвитку ГА БЕЕ. Для виконання цього завдання ми провели дослідження стану гігієни порожнини рота та інших чинників місцевого патогенного впливу на тканини пародонта, та СОПР у цілому, а також дослідили нозологічну структуру та особливості клінічних проявів генералізованих уражень пародонта.

3.4.1. Дослідження впливу гігієни порожнини рота на особливості клінічного перебігу та інтенсифікацію ГА БЕЕ. Дослідження стану гігієни порожнини рота ми проводили у всіх хворих дослідних груп – основної та груп порівняння, всього обстежено 159

осіб. Слід зазначити, що обстеження – інструментальні та індексні оцінювання стоматологічного здоров'я - твердих тканин зубів, пародонта, визначення стану гігієни порожнини рота ми здійснювали під час ремісії у хворих усіх дослідних груп.

Комплекс стоматологічного обстеження щодо оцінки стану пародонта та твердих тканин зубів проводили за розробленою нами схемою, створеною на основі карти ВООЗ, у якій враховували: стан зубів (індекс КПВ), тканин пародонта (індекси РМА, СРІТН), стан гігієни порожнини рота (індекси Федорова-Володкіної, Green-Wermillion), слизової оболонки порожнини рота та червоної кайми губ.

Результати обстеження показали, що поширеність карієсу та його ускладнень у досліджуваних осіб основної групи та груп порівняння, є дуже високою і становить 93,08% (148 осіб). Кількість осіб з інтактним зубним рядом становить всього лише 6,92%. Середньогрупове значення КПВ – 5,44, що також є достатньо високим для осіб переважно молодого віку, які склали дослідні групи.

Ми проаналізували показники стоматологічного здоров'я в окремих групах, тобто хворих з ГА БЕЕ та хворих на БЕЕ і РПГ СОПР та губ.

Аналіз структури КПВ (рис. 3.3) свідчить, що 37,2% його складають зуби, що потребують лікування з приводу карієсу, 3,2% зубів втрачені (видалені зуби та зуби, що підлягають видаленню), а 59,6% - запломбовані.

Структура КПВ у хворих I групи, з ГА БЕЕ, (рис. 3.4.) мала відхилення від показників в цілому по загальному контингенту в бік достовірного збільшення частки зубів, що потребують лікування до 47,3%, вже видалені та підлягають видаленню ще 3,5%, а запломбовані – відповідно 49,2%.

У пацієнтів II групи (рис.3.5), хворих на БЕЕ, потребували лікування 36,9% зубів, втрачено 3,2% зубів, а запломбовані 59,9%.

У пацієнтів III групи (рис.3.6) привертає увагу той факт, що в структурі КПВ потребують лікування 42,8% зубів, вже втрачені на момент огляду 4,1% зубів, а запломбованих, відповідно, менше, ніж у загалі – 53,1%.

Ми не проводили детальний аналіз пломб, що потребували заміни, однак, навіть за попереднього огляду під час масового обстеження можна констатувати, що понад 20% наявних пломб потребують заміни. Найбільш поширеними причинами їх незадовільного стану та потреби заміни є відсутність контактного пункту та наявність нависаючих країв пломб при пломбуванні апроксимальних порожнин, невірний вибір пломбувального матеріалу, вторинний карієс та дефекти пломб

Особливу увагу приділяли обстеженню контактних поверхонь. Локалізацію каріозних порожнин обов'язково фіксували в карті. Запальні та дистрофічно-запальні захворювання пародонта виявляли клінічно за класичною схемою обстеження та результати також фіксували в карті обліку щодо кожного зуба. Одночасно визначали індекс РМА у поєднанні з пробою Шиллера-Пісарєва. На підставі отриманих даних визначали середню індивідуальну величину індексу РМА.

Результати обстеження 159 пацієнтів I-III груп щодо оцінки стану пародонта засвідчили, що ознаки захворювання пародонта наявні у 146 осіб, що становить 91,82%. Достовірної розбіжності в показниках оцінки стану пародонта за статтю в даному дослідженні не виявлено ($p>0,05$).

Щодо структури захворювань пародонта відносно загальної кількості виявлених випадків ураження пародонта, то дистрофічно-запальні (генералізований пародонтит) складають 94,52% (138 осіб), а запальні захворювання пародонта – 5,48% (8 осіб).

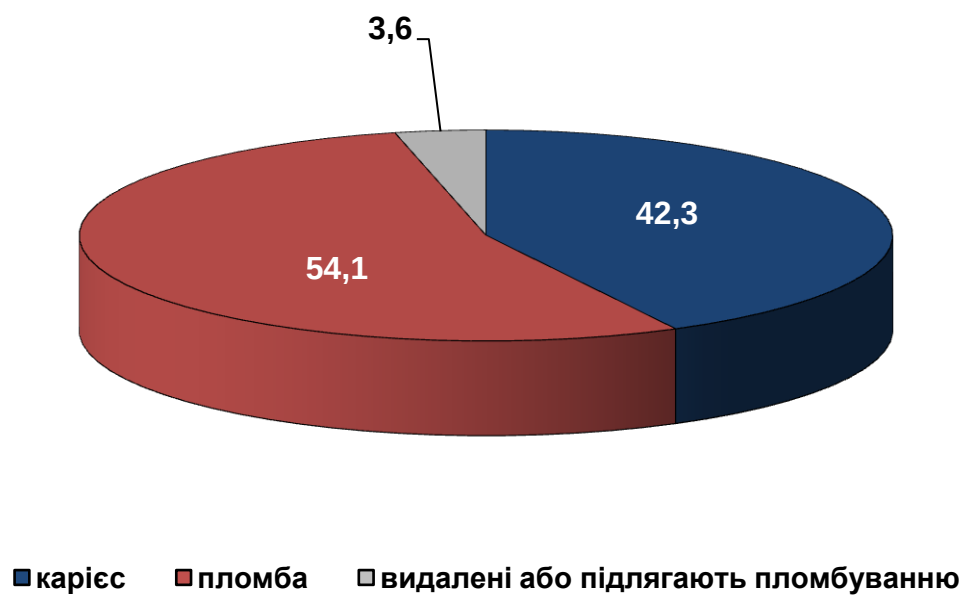


Рис. 3.3. Структура КПВ у дослідних групах (I+II+III), n=159.

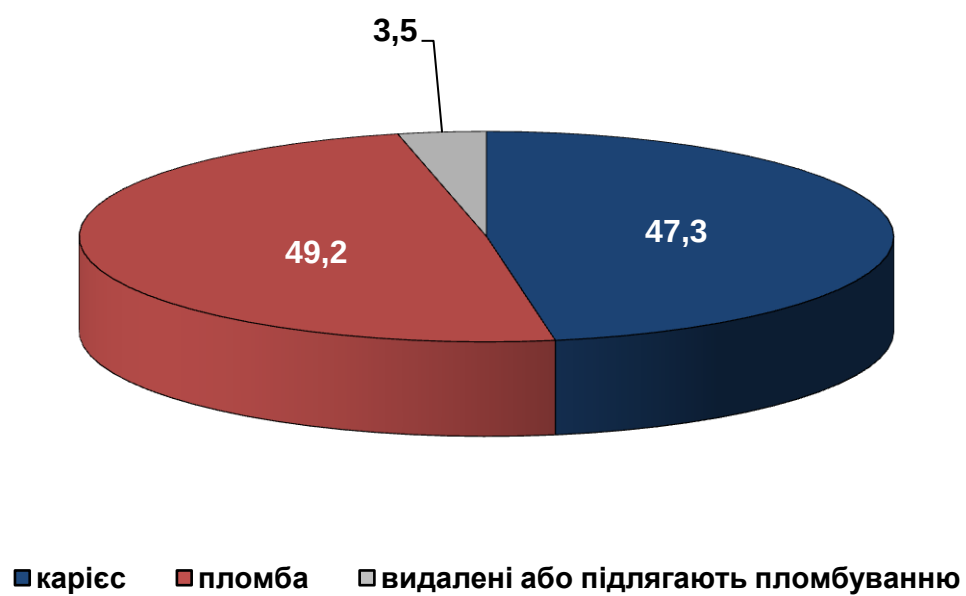


Рис.3.4. Структура КПВ у хворих I групи (Г А БЕЕ, n=77).

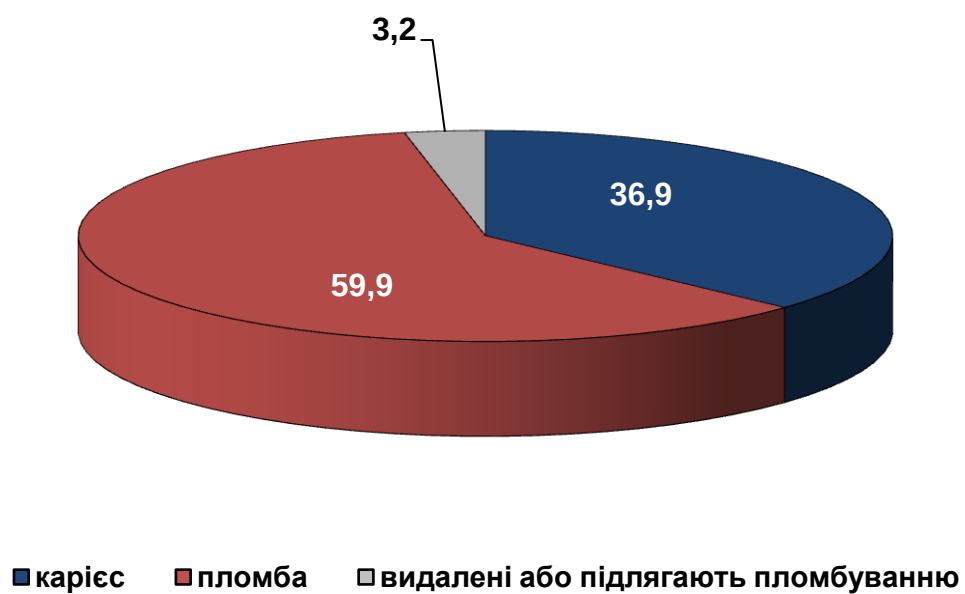


Рис. 3.5. Структура КПВ у хворих II групи (БЕЕ, n=56).

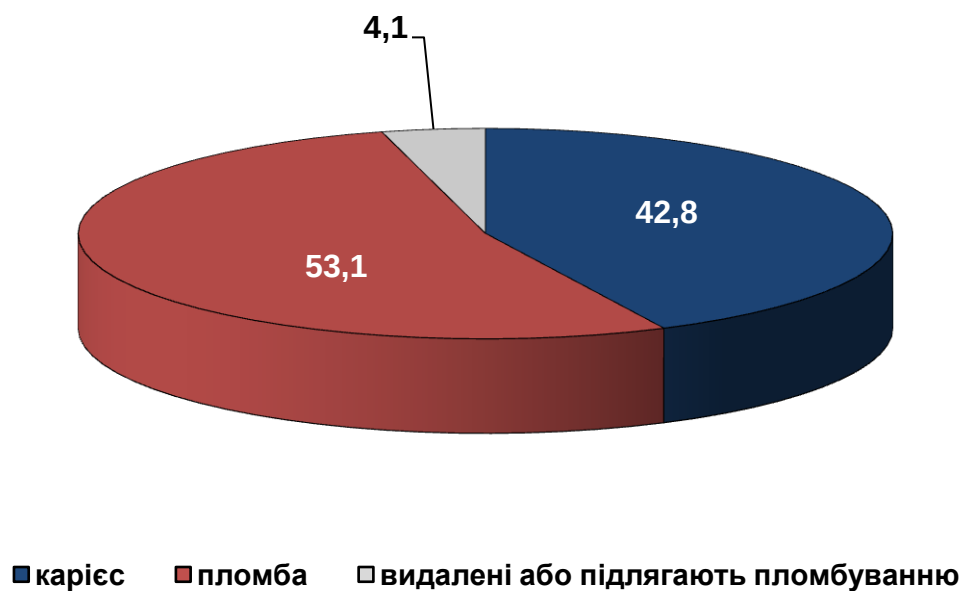


Рис. 3.6. Структура КПВ у хворих III групи (РПГ, n=26).

Деталізація нозологічних форм ураження пародонта у даного контингенту свідчить, що генералізований пародонтит початкового-I ступеню тяжкості виявлено у 11 осіб, що складає 13,01% від контингенту із хворобами пародонта та, відповідно, 11,95% з числа загальної кількості досліджуваних пацієнтів з ГА БЕЕ. БЕЕ та РПГ. Генералізований пародонтит I-II ступеню діагностовано у 62 осіб, що склало 38,99% від загальної кількості пацієнтів, а його частка в структурі захворювань пародонта у загалі досліджуваних становила 42,47%.

Виявлені висока поширеність та інтенсивність захворювань твердих тканин зубів – 93,08% та пародонта – 91,82% прямо корелюють з даними про високу поширеність цих захворювань в Україні та, що на наш погляд є принциповим з огляду до виконання нашого дослідження, цей контингент осіб має додаткові вогнища бактеріальної та вірусної інфекції, якими є пародонтальні кишені та безпосередньо тканини пародонта.

Ми проаналізували частоту генералізованих захворювань пародонта (генералізованого пародонтита) у хворих різних дослідних груп.

Найвищий показник частоти генералізованого пародонтиту виявлено у 94,81% пацієнтів із ГА БЕЕ (I група), тобто у 73 осіб, що достовірно перевищує показник по загалу дослідних груп ($p < 0,05$). У переважної більшості з них - 41 особи діагностовано I-II ступінь захворювання, тобто практично у половини пацієнтів з ГА БЕЕ (53,25%) виявлено активний запально-дистрофічний процес в пародонті.

Менш інтенсивне ураження пародонта спостерігали при БЕЕ у пацієнтів II групи, де генералізований пародонтит виявлено у 46 хворих, що склало 82,12%.

З 26 пацієнтів III групи генералізований пародонтит виявлено у 19 осіб, що склало 73,08%.

Таким чином, можна сформулювати уявлення, що на стан стоматологічного здоров'я хворих на ГА БЕЕ негативний вплив спричиняють такі фактори, як поширені каріозні ураження зубів та достатньо активний

запально-дистрофічний процес у пародонті, що підтверджується достовірно вищими за групі показниками структури індексу КПВ та частотою генералізованого пародонтиту, особливо I-II ступеню тяжкості.

У розвитку карієсу та захворювань пародонта, а також у особливостях їх клінічного перебігу важлива роль належить місцевим факторам травмування пародонта, у першу чергу, зубному нальоту. Тому було досліджено стан гігієни порожнини рота та її вплив на інтенсивність захворювань твердих тканин зубів (за індексом КПВ) та захворювань пародонта (за індексом РМА) у хворих на ГА БЕЕ.

В результаті проведено аналізу встановлено певний вплив гігієнічного стану порожнини рота хворих на ГА БЕЕ на інтенсивність ураження зубів та пародонта.

Було досліджено зміни величин індексу КПВ та РМА при «задовільній», «незадовільній» та «поганій» оцінці стану гігієни осіб основної групи, що страждали на ГА БЕЕ.

Так, виявлено, що у хворих на ГА БЕЕ із задовільним гігієнічним доглядом за порожниною рота КПВ у 2,2 разу нижче, ніж в осіб з незадовільним станом гігієни та у 2,8 разу нижче, ніж в осіб з поганим гігієнічним станом порожнини рота ($p < 0,05$). При цьому середнє по групі значення індексу КПВ дорівнює 5,44, що вдвічі перевищує величину КПВ при задовільній гігієні порожнини рота. Аналогічна закономірність, як видно спостерігається при оцінці гігієни порожнини рота за індексом Green-Wermillion (ONI-S).

При задовільному гігієнічному догляді за порожниною рота значення КПВ в групі хворих на ГА БЕЕ дорівнюють $2,58 \pm 0,76$, що вдвічі нижче за середній груповий показник $5,44 \pm 0,92$ та у 2,44 разу нижче аналогічного індексу при незадовільній гігієні ($6,28 \pm 0,93$), у 3 рази нижче – $7,46 \pm 0,81$ ніж за поганого гігієнічного догляду. Розбіжності у величинах КПВ при визначенні стану гігієни за двома способами (індексами) статистично не достовірні ($p > 0,05$).

Далі нами було визначено вплив гігієни порожнини рота на інтенсивність запального процесу в тканинах пародонта в осіб з ГА БЕЕ у періоді ремісії.

При задовільному рівні гігієни порожнини рота (індекс Федорова–Володкіної) частота легкого ступеня запалення становить 77,59%, середнього – 17,24%, а тяжкого – 5,17%.

Порівняння з аналогічними показниками в осіб із незадовільним рівнем гігієни свідчить про зниження частки легкого ступеня запалення на майже 45%, тобто з 77,59% до 33,33% (у 2,3 разу), зростання середнього ступеню запалення на 41%, з 17,24% до 58,33% (у 3,4 разу), та збільшення тяжкого ступеню запалення на 3,16%, з 5,17% до 8,33% (у 1,6 разу). Залежність запального процесу від гігієни порожнини рота є статистично значимою ($\chi^2=108,9$; $p<0,00001$).

За незадовільного стану гігієни порожнини рота спостерігається збільшення долі осіб з більш тяжким ступенем запалення до 41,37%. При цьому питома вага осіб з легким ступенем запалення знижується до 18,87%, що майже у 4 рази (4,1) менше, ніж при задовільному стані гігієни порожнини рота. Кількість осіб із середнім ступенем тяжкості запалення дорівнює 39,76%, що 2,3 разу більше за такий показник при задовільному стані гігієни та майже не відрізняється від частоти тяжкого ступеню запалення при поганій оцінці гігієни (39,76% проти 41,37%). Отже частота тяжкого стану запального процесу в яснах при незадовільному стані гігієни більше за аналогічний показник при задовільній гігієні у 8 разів.

Ще більш наочна динаміка індексу РМА у хворих на ГА БЕЕ в залежності від стану гігієни, що визначали за індексом Green-Wermillion ($\chi^2=110,4$; $p<0,00001$).

Питома вага осіб за ГА БЕЕ з тяжким ступенем запалення за РМА коливається від 0 при задовільній гігієні до 19,61% при незадовільній та 28,57% при поганому стані гігієни порожнини рота.

Паралельно з процесом погіршення стану гігієни порожнини рота частка осіб із середнім ступенем запалення зростає: при незадовільному стані у 2,9 разу, з 11,11% до 32,29%; при поганому рівні гігієни – у 5,2 разу, до 57,14%, при цьому доля осіб з легким ступенем запалення зменшується з 88,88% при незадовільному стані до 45,1% (у 1,9 разу) та до 14,1% (у 6,3 разу) при поганому гігієнічному стані.

Різні значення РМА при оцінці якості гігієни за двома індексами зберігають аналогічну закономірність та у значній мірі співпадають з клінічною оцінкою стану тканин пародонта у хворих на ГА БЕЕ.

Для урахування місцевих чинників у розвитку й перебігу генералізованого пародонтиту у 73 хворих з ГА БЕЕ нами було проведено аналіз клініко-рентгенологічних та лабораторних показників. Під час обстеження особливу увагу приділяли характеру запалення у яснах та деструктивним змінам у альвеолярній кістці та твердих тканинах зубів, першочергово на апроксимальних та пришійкових поверхнях.

Враховуючи високий відсоток ураження контактних поверхонь зубів та виявлену залежність між станом гігієни порожнини рота та інтенсивністю ураження зубів та пародонта під час обстеження пацієнтів особливу увагу приділяли стану гігієни міжзубних проміжків, як за індексом інтердентальної гігієни (API), так і за клінічними методами.

У результаті обстеження у 73 пацієнтів діагностовано 455 пародонтальних кишень (ПК) глибиною від 2 до 5 мм, які ми розглядали як додатковий чинник травмування – механічного й бактеріального – тканин пародонта та опосередкованого сенсibiliзуючого впливу на імунітет хворих на ГА БЕЕ, ротової порожнини, зокрема, та організму, в цілому.

Як було зазначено у р.3.4.1, окрім структури та рівня індексу КПВ, ми провели аналіз розподілу каріозних порожнин в залежності від інтенсивності перебігу ГП та кількості ПК. При цьому слід зазначити, що серед 247 каріозних порожнин у 73 пацієнтів з ГА БЕЕ тільки 95 (38,46%) були запломбовані та не потребували заміни пломб, тоді як у 61,54% (152 каріозні

порожнини) було виявлено потребу у різних видах втручань: ремінералізації та первинному пломбуванні – 32,24% (49 каріозних порожнин) та 67,76% (103) у відновному. Причому, з числа випадків, що потребують відновного лікування 65,05% (67) складають пломби, які підлягали повній заміні.

Проведений аналіз свідчить про високу потребу обстежених хворих з ГА БЕЕ у лікуванні генералізованого пародонтиту та у лікуванні зубів. Враховуючи, що каріозні ураження на апроксимальних поверхнях та пришийковій зоні є потужним подразнюючим чинником, який сприяє більш швидкому та агресивному перебігу генералізованого пародонтиту поч.-ІІ ст., ця проблема набуває підвищеної актуальності у контексті планування лікування таких хворих.

3.4.2. Місце генералізованого пародонтиту в розвитку ГА БЕЕ: аналіз клінічних спостережень. Отже наступним кроком було виявлення клініко-патогенетичних кореляцій між перебігом генералізованого пародонтиту та ступенем тяжкості ГА БЕЕ.

З метою дослідження ролі хронічного запально-дистрофічного процесу в тканинах пародонта, в патогенезі якого, як відомо, відіграє, окрім бактеріальної, й вірусна інфекція, у хворих з ГА БЕЕ ми проаналізували перебіг генералізованого пародонтиту у 77 хворих І групи в залежності від ступеню тяжкості.

Як було зазначено у р.2, для діагностики характеру перебігу та ступеню тяжкості ГП ми використовували стандартні методи діагностики. Зазначений віковий інтервал (18-45 років) дозволяє вважати, що запально-деструктивні ураження пародонта можна оцінювати вже як генералізований пародонтит із притаманним цьому захворюванню комплексом дистрофічно-запальних патологічних процесів у тканинах пародонта. Під час обстеження особливу увагу приділяли характеру запалення у яснах та деструктивним змінам у інших складових пародонтального комплексу. Стан пародонта оцінювали у період ремісії, коли ознаки рецидиву ГА БЕЕ на слизовій оболонці та яснах (в разі їх присутності) були відсутні.

Як показано вище, у більшості хворих на ГА БЕЕ було діагностовано ГП початкового-I та I-II ступеню, у хронічному перебігу. Під час обстеження та моніторингу стану хворих на ГА БЕЕ ми не діагностували виражених проявів загострення ГП. Це можна пояснити, на нашу думку, що в зв'язку із частими рецидивами ГА БЕЕ пацієнти отримували комплекс призначень (за даними анамнезу) загального та місцевого порядку, зокрема, протизапальні, антибіотики, антигістамінні препарати, а також засоби місцевої дії – антисептики, знеболюючі, кератопластичні препарати тощо.

Серед особливостей проявів ГП у хворих ГА БЕЕ зазначимо, що симптоматичний катаральний гінгівіт характеризувався помірною гіперемією, ціанозом, кровоточивістю ясен. Проявів інших клінічних форм симптоматичного гінгівіту – гіпертрофічного, виразково-некротичного – ми не фіксували.

Ми звернули увагу на те, що для пацієнтів з ГА БЕЕ був притаманним достатньо агресивний перебіг ГП, що проявлялося, по- перше, у наявності ГП у 94,81% осіб цієї групи (73 з 77), по-друге, у переважанні I-II ступеню запально-дистрофічних процесів у пародонті в порівнянні з групами II та III (таблиця 3.13.).

У хворих I групи з легким перебігом ГА БЕЕ генералізований пародонтит було виявлено у 15 осіб, що склало 88,24% від кількості хворих з легким ступенем у основній групі дослідження. При середньому ступені тяжкості ГА БЕЕ генералізований пародонтит діагностували у 44 з 46 осіб (95,65%), а при тяжкому перебігу ГА БЕЕ – у всіх пацієнтів цієї категорії. Розподіл хворих на ГА БЕЕ за ступенем тяжкості генералізованого пародонтиту не є рівномірним, достовірне превалювання I-II ст. над початковим-I ст. виражалося у співвідношенні 56,16% проти 43,84% ($p < 0,05$). При цьому при середньому ступені тяжкості ГА БЕЕ розподіл хворих за ступенем тяжкості ГП був рівномірним (по 32,88%), а при легкому та тяжкому перебігу ГА БЕЕ більше пацієнтів було з розвинутим ураженням пародонта I-II ступеню

тяжкості (12,33% проти 8,22% при легкому та 10,95% проти 2,74% при тяжкому ступені, ($p < 0,05$)).

Генералізований пародонтит у II групі було виявлено у 46 хворих з 56 (82,14%), що значно менше за хворих із ГА БЕЕ ($p < 0,05$). Звертаємо увагу на превалювання помірного, відносно стабільного перебігу генералізованого пародонтиту у цієї категорії хворих, про що, на нашу думку свідчить переважання кількості початкового-першого ступеню тяжкості ГП у групі в цілому – 63,04% проти 36,96%, $p < 0,05$. Така тенденція прослідковується при легкому та середньому перебігу БЕЕ, але при тяжкому ступені БЕЕ і ураження пародонта протікають більш агресивно: з 11 хворих з тяжким ступенем БЕЕ I-II ступні ГП було у 10 осіб, що у відносних показниках відображено як 21,74% проти 2,17% ($p < 0,05$).

Для пацієнтів III групи, де генералізований пародонтит діагностовано у 19 осіб з 26 (73.08%), спостерігається така ж тенденція щодо розподілу за ступенем тяжкості ураження пародонта на користь I-II ступеню, що і у хворих I групи. Але при легкому перебігу РПГ частіше генералізований пародонтит протікає у початковому-I ст. (26,32% проти 8,22% у хворих I групи з аналогічною тяжкістю генералізованого пародонтиту).

Отже, враховуючи більш агресивний перебіг ГП у хворих на ГА БЕЕ, високу частоту ураження пародонта та наявність значної кількості факторів місцевого подразнення на тканини пародонта з відповідним бактеріально-інфекційними чинниками можна припустити, що генералізований пародонтит у досліджуваних хворих I групи відіграє роль предиктора розвитку ГА БЕЕ та є фактором, що обтяжує перебіг цього захворювання, спричиняючи додаткове напруження імунітету.

Резюме до розділу:

Таким чином, можна зробити висновки, що для ГАБЕЕ є характерними наступні клінічні особливості.

Таблиця 3.13

Розподіл хворих основної групи та груп порівняння за ступенем тяжкості генералізованого пародонтиту (абс., %)

Ступінь тяжкості основного захворювання			легкий		середній		тяжкий		Разом	
Ступінь тяжкості ГП			поч.-I	I-II ст.	поч.-I	I-II ст.	поч.-I	I-II ст.	поч.-I	I-II ст.
Групи досліджуваних	I група, ГА БЕЕ+ГП n=73	абс.	6	9	24	24	2	8	32	41
		%	8,22	12,33	32,88	32,88	2,74	10,95	43,84	56,16
	II група, БЕЕ+ГП n=46	абс.	6	3	22	4	1	10	29	17
		%	13,04	6,52	47,83	8,7	2,17	21,74	63,04	36,96
	III група, ПРГ+ГП n=19	абс.	5	4	2	5	1	2	8	11
		%	26,32	21,05	10,53	26,32	5,26	10,53	42,11	57,89

У переважної кількості випадків ГА БЕЕ розвивається на тлі змінення перебігу рецидивів простого герпесу: збільшення частоти та тривалості рецидивів, зростання діаметру та/або розширення зон герпетичного вогнища, формування резистентності до раніше ефективної терапії. Напередодні розвитку ГА БЕЕ більш ніж у 50% випадків має місце місцева екзематизація та імпетигінізація простого герпесу. Такі ознаки є прогностичними в контексті спостереження хворих на простий герпес щодо виникнення ГА БЕЕ.

Простий герпес, що спричиняє розвиток ГА БЕЕ, локалізується в області обличчя, хоча не завжди проявляється саме в порожнині рота. ГА БЕЕ, що розвивається на тлі такого герпесу, практично у 100% має прояви в порожнині рота.

ГА БЕЕ спостерігається вдвічі частіше у чоловіків, ніж у жінок. У чоловіків в молодому віці, у жінок – приблизно з однаковою частотою в молодому та старих категоріях віку (за ВООЗ).

Для ГА БЕЕ є характерним поєднане ураження шкіри та слизових оболонок, насамперед, СОПР. Тенденція до злиття елементів ураження та периферичного росту не виражена, на відміну від токсико-алергічної форми БЕЕ. ГА БЕЕ притаманна висока частота рецидивів – від 5 до 12 разів на рік.

Тяжкість перебігу клінічних проявів ГАБЕЕ залежить від наявності вторинного бактеріального інфікування, роль якого може відігравати генералізований пародонтит переважно I-II ступеню тяжкості.

Проведений аналіз свідчить про високу потребу обстежених хворих з ГА БЕЕ у лікуванні генералізованого пародонтиту та у лікуванні зубів. Враховуючи, що каріозні ураження на апроксимальних поверхнях та пришийковій зоні є потужним подразнюючим чинником, який сприяє більш швидкому та агресивному перебігу генералізованого пародонтиту поч.-II ст., ця проблема набуває підвищеної актуальності у контексті планування лікування таких хворих.

РОЗДІЛ 4

СТАН ІМУННОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ГА БЕЕ

Питання герпесасоційованої патології посідає значне місце в колі наукових інтересів фахівців різних спеціальностей, у більшості, підходи до вирішення проблеми патогенезу та адекватної діагностики, ефективного обґрунтованого лікування вирішуються крізь призму імунологічних процесів, обумовлених реактивністю організму, особливостями його взаємодії з вірусним та асоційованим бактеріальним контекстом та низкою інших детермінант. Водночас, відсутність системного підходу до контентного аналізу стану місцевого імунітету порожнини рота та показників імунної системи в цілому пояснює відсутність методів ефективного лікування ГА БЕЕ, її ранньої діагностики та профілактики на тлі високої поширеності РПГ, особливо в осіб молодого, соціально значущого, працездатного віку.

Враховуючи вищевикладене, нами було проведене поглиблене вивчення особливостей змін клітинної та гуморальної ланки імунітету, а також цитокінового профілю у хворих на ГА БЕЕ в залежності від ступеня тяжкості перебігу захворювання, під час рецидиву та ремісії, здійснено оцінку стану імунокомпетентної резистентності епітелію ротової порожнини як локусу реалізації патологічного процесу – розвитку ГА БЕЕ.

4.1 Стан гуморального імунітету у пацієнтів з герпесасоційованою багатоформною ексудативною еритемою

У розділі 2.2. вже було зазначено, щов процесі виконання роботи обстежено 159 осіб (101 чол. та 58 жін.) , віком від 18 до 45 років, які були розподілені на групи за нозологічними формами ураження СОПР та губ. При цьому I група є основною. До неї увійшли 77 осіб з ГА БЕЕ. II та III групи – групи дослідного порівняння. Контрольну групу було визначено у репрезентативній кількості 30 осіб.

Для визначення найбільш характерних патологічних змін імунного статусу у хворих на ГА БЕЕ було проведено порівняльний аналіз показників сироваткових імуноглобулінів в залежності від ступеня тяжкості перебігу захворювання, порівнюючи отримані значення з аналогічними показниками груп порівняння II та III, а також контрольної групи (таблиця 4.1.). Наведено результати досліджень, що були здійснені підчас рецидиву.

Аналіз показників гуморального імунітету показав, що у всіх дослідних групах є достовірне ($p \leq 0,5$) відхилення від контрольних значень за обраними критеріями. Міжгрупове порівняння виявило низку особливостей.

У всіх пацієнтів прослідковується динаміка показників в залежності від ступеню тяжкості. Рівень IgA у хворих на ГА БЕЕ був найнижчим при тяжкому ступені ($1,11 \pm 0,07$ г/л) в той час, як для середнього та легкого ступенів значення концентрації IgA у сироватці крові був достовірно вищим – відповідно $1,17 \pm 0,14$ г/л та $1,23 \pm 0,05$ г/л при контролі $2,67 \pm 0,11$ г/л ($p < 0,05$). В групах порівняння цей показник коливався в залежності від ступеню тяжкості БЕЕ та РПГ, достовірно відрізнявся від контролю. Цікаво зазначити, що достовірної різниці в цих групах між собою не визначено ($p > 0,05$).

Рівень IgM у хворих на ГА БЕЕ достовірно нижче за контрольні значення – від $0,87 \pm 0,01$ г/л при легкому ступені до $0,79 \pm 0,11$ г/л при тяжкому, порівняно з контролем $1,15 \pm 0,08$ г/л ($p < 0,05$). Однак достовірної різниці між показниками при ГА БЕЕ та БЕЕ не виявлено ($p > 0,05$). А значення концентрації IgM у сироватці хворих на РПГ (III група) максимально наближені до контрольних, хоча й достовірно різняться з ними ($p < 0,05$), адже дорівнюють від $0,99 \pm 0,01$ г/л при легкому ступені до $0,92 \pm 0,03$ г/л при тяжкому ступені.

Щодо рівня IgG в сироватці крові хворих усіх груп, вони були найвищими у хворих на ГА БЕЕ при тяжкому ступені перебігу захворювання – $9,12 \pm 0,22$ г/л, достовірно знижувалися при середньому та легкому ступенях ГА БЕЕ - $8,93 \pm 0,31$ та $8,67 \pm 0,43$ г/л, але значно перевищували контроль - $8,08 \pm 0,61$ г/л.

Таблиця 4.1

Показники гуморального імунітету у хворих на ГА БЄЄ в залежності від ступеня тяжкості

Група	Ступінь тяжкості	показники			
		IgA г/л	IgM г/л	IgG г/л	ЦІК од. опт. щільності
І ГА БЄЄ (n=77)	Легкий(n=21)	1,23±0,05	0,87±0,01	8,97±0,43	0,07±0,019
	Середній (n=46)	1,17±0,14	0,82±0,05	9,41±0,31	0,071±0,022
	Тяжкий (n=10)	1,11±0,07	0,79±0,11	9,96±0,22	0,074±0,009
ІІ БЄЄ (n=56)	Легкий(n=11)	1,29±0,10	0,86±0,18	8,34±0,21	0,068±0,002
	Середній (n=34)	1,23±0,14	0,83±0,16	8,32±0,19	0,068±0,014
	Тяжкий (n=11)	1,24±0,13	0,83±0,18	8,41±0,11	0,071±0,017
ІІІ РПГ (n=26)	Легкий(n=16)	1,29±0,10	0,99±0,01	8,13±0,60	0,052±0,001
	Середній (n=7)	1,21±0,23	0,98±0,01	8,32±0,21	0,065±0,002
	Тяжкий (n=3)	1,22±0,14	0,92±0,03	8,42±0,67	0,069±0,003
К(n=30)		2,67±0,11	1,15±0,08	8,08±0,61	0,051±0,001

У хворих на БЕЕ (II група) та РПГ (III група) цей показник гуморального імунітету коливався в залежності від ступеню тяжкості, але між групової достовірної різниці не виявлено.

Оцінка рівня ЦІК засвідчила достовірне підвищення показника у хворих на ГА БЕЕ (від $0,07 \pm 0,019$ од. опт. щільності при легкому ступені до $0,074 \pm 0,009$ од. опт. щільності при тяжкому ступені, порівняно з контролем $0,051 \pm 0,001$ од. опт. щільності ($p < 0,05$) та іншими групами, однак залежності від ступеню тяжкості в межах групи хворих на ГА БЕЕ не визначено ($p > 0,05$).

Таким чином, результати проведених досліджень засвідчили, що у хворих на ГА БЕЕ зі збільшенням ступеню тяжкості перебігу патологічного процесу змінюються показники гуморального імунітету, а саме розвивається дизімуноглобулінемія внаслідок зниження концентрації IgA та підвищення рівня IgG в сироватці крові, а також підвищенні рівня ЦІК.

Для хворих на БЕЕ та РПГ, що увійшли до груп порівняння, подібні процеси також мають місце, але ступінь їх проявів достовірно нижче.

Далі ми прослідкували динаміку концентрації основних класів імуноглобулінів у хворих на ГА БЕЕ під час рецидиву та ремісії захворювання (таблиця 4.2.).

Показовою є тенденція до нормалізації рівня основних класів імуноглобулінів у сироватці крові в періодах рецидиву та ремісії. Насамперед, це стосується рівня IgA, коли значне зниження показника під час рецидиву – до $1,17 \pm 0,09$ г/л в порівнянні з контролем ($2,67 \pm 0,11$ г/л) зростає до рівня $1,99 \pm 0,13$ г/л, тобто збільшився на 41,21%.

Рівень IgM під час ремісії не достовірно відрізнявся від контролю – $0,91 \pm 0,04$ г/л при контролі $1,15 \pm 0,08$, а розбіжності між рецидивом та ремісією склали 8,79%.

Найменшими були коливання з боку IgG, де різниця між рецидивом та ремісією склала 4,33%, хоча розбіжність у значеннях в рецидиві та ремісії є достовірною ($p < 0,05$) як при порівнянні між собою, так і з контролем:

9,45±0,12 г/л під час рецидиву, 8,84±0,14 г/л під час ремісії при контрольному показнику 8,08±0,61 г/л.

Коливання рівню ЦК в періодах рецидиву та ремісії сягали 20,55% при абсолютних показниках 0,073±0,016 та 0,058±0,007 при контролі 0,05±0,01 од.опт.щільності. Практично можна вважати, що цей показник виявив максимальну тенденцію до нормалізації під час ремісії, адже різниця з контролем не є достовірною ($p>0,05$).

Таблиця 4.2

**Показники гуморального імунітету у хворих на ГА БЕЕ у
періодах рецидиву та ремісії захворювання**

Імунологічні показники	Контрольна група	Рецидив ГА БЕЕ	Ремісія ГА БЕЕ	Δ %
IgA, г/л	2,67±0,11	1,17±0,09 $p<0,05$	1,99±0,13 $p<0,05$	41,21
IgM, г/л	1,15±0,08	0,83±0,02 $p<0,05$	0,91±0,04 $p>0,05$	8,79
IgG, г/л	8,08±0,61	9,45±0,12 $p<0,05$	8,84±0,14 $p<0,05$	4,33
ЦК, од.опт.щільн.	0,05±0,01	0,073±0,016 $p<0,05$	0,058±0,007 $p>0,05$	20,55

Примітка: $p<0,05$ вірогідно в порівнянні з контрольною групою.

Отже, під час рецидиву ГА БЕЕ, у порівнянні з періодом ремісії, спостерігається достовірне збільшення рівня IgG на 14,36% в середньому, хоча і в період ремісії значення не досягають контрольних показників.

Динаміка вмісту IgA у сироватці крові під час рецидиву та ремісії є достовірною, але навіть за ремісії цей показник значно, у 1,3 разу менший за контроль. При тяжкому ступені ГА БЕЕ вміст IgA зменшується у 2,4 разу, вміст IgM- у 1,5 разу, а IgG – збільшується у 1,2 разу.

У порівнянні з БЕЕ та РПГ динаміка IgM та IgG при ГА БЕЕ від рецидиву до ремісії є менш виразною та складає, відповідно, 8,79% та 4,33%. При цьому порівняння показників рівня IgM при тяжкому ступені БЕЕ у рецидиві констатує зменшення, порівняно з контролем, у 1,4 разу та аналогічно РПГ – у 1,25 разу, а IgA відповідно однаково, у 2,2 разу.

Таким чином, порівняння середніх показників різних класів сироваткових імуноглобулінів периферійної крові хворих на ГА БЕЕ під час рецидиву захворювання з відповідними показниками дослідження в стадії ремісії та в контрольній групі дає підстави стверджувати про розвиток дизімуноглобулінемії внаслідок зниження концентрації IgA та підвищення рівня IgG в сироватці крові, а також підвищенні рівня ЦІК. При цьому слід зазначити, що показник ЦІК є найбільш лабільним з точки зору тенденції до нормалізації значень у період ремісії.

4.2 Особливості порушень клітинного імунітету у хворих на ГА БЕЕ

Для оцінки стану клітинної ланки імунітету хворих на ГА БЕЕ використовували дослідження периферійної крові методом лазерної проточної цитофлуориметрії.

Порівняльний аналіз показників популяцій лімфоцитів в залежності від ступеню тяжкості перебігу захворювання виявив низку характерних патологічних змін клітинного імунітету у хворих на ГА БЕЕ. Найбільш значними виявилися зміни досліджуваних показників при тяжкому ступені захворювання. Дані представлені у таблиці 2.3.

У хворих з ГА БЕЕ середні значення CD3+клітин значною мірою відрізнялися від контрольних та аналогічних показників у групах порівняння – хворих з БЕЕ та РПГ. Так, частка CD3+клітин при ГА БЕЕ складала від $73,41 \pm 2,22\%$ при легкому ступені до $78,26 \pm 3,31\%$ при тяжкому, що перевищувало контрольні показники відповідно у 1,3 та 1,4 разу.

Таблиця 4.3

Показники клітинного імунітету у хворих на ГА БЕЕ в залежності від ступеня тяжкості

Група	Ступінь тяжкості	Показники					
		CD3(%)	CD4(%)	CD8(%)	CD19(%)	CD16(%)	CD4/CD8
I ГА БЕЕ (n=77)	Легкий (n=21)	73,41±2,22	18,21±1,69	40,82±1,81	41,41±1,53	3,91±0,62	0,45±0,06
	Середній (n=46)	76,13±3,11	17,44±2,13	41,73±1,91	42,82±1,23	3,56±0,72	0,42±0,01
	Тяжкий (n=10)	78,26±3,31	16,31±1,97	42,37±2,34	43,52±1,68	3,36±0,62	0,39±0,01
II БЕЕ (n=56)	Легкий (n=11)	63,25±1,14	20,44±2,66	29,05±2,23	31,75±1,91	5,03±0,41	0,70±0,02
	Середній (n=34)	66,79±2,42	20,18±1,91	29,27±2,31	32,22±2,21	4,99±0,32	0,69±0,01
	Тяжкий (n=11)	66,83±2,63	19,82±2,13	30,42±1,71	34,47±1,73	4,94±0,17	0,65±0,04
III РПГ (n=26)	Легкий (n=16)	58,39±2,58	25,97±1,26	20,21±1,51	27,84±0,42	5,58±0,29	1,28±0,03
	Середній (n=7)	65,22±1,28	23,23±1,41	32,53±1,36	29,13±0,19	5,24±0,25	0,71±0,06
	Тяжкий (n=3)	67,17±3,64	21,21±1,62	35,33±1,31	31,53±1,48	5,19±0,11	0,60±0,01
K (n=30)		57,12±2,57	39,15±1,63	19,66±1,92	17,43±2,11	9,81±1,28	1,99±0,02

Примітка: $p < 0,05$ вірогідно в порівнянні з контрольною групою.

У хворих груп порівняння кількість CD3+клітин також була достовірно вищою за контроль, але менш значними в порівнянні з ГА БЕЕ. Коливання вмісту CD3+клітин при БЕЕ та РПГ меншою мірою різнилися від контролю: при тяжкому ступені БЕЕ кількість CD3+клітин була у 1,1 разу, а при РПГ такого ж ступеню – у 1,2 разу.

Середні значення CD4+клітин у хворих усіх досліджуваних груп достовірно були достовірно меншими за контроль, але у групі хворих з ГА БЕЕ їх вміст був практично удвічі менше за контрольні показники. Так, коливання CD4+клітин у хворих I групи були від $18,21 \pm 1,69\%$ при легкому ступені до $16,31 \pm 1,97\%$ при тяжкому ступені, що відповідно у 2,1 та 2,4 разу менше за контрольні показники. Слід зазначити, що у хворих з РПГ (III група) значення CD4+клітин найменше відхилялися від контрольних та були від $25,97 \pm 1,26\%$ при легкому ступені до $21,21 \pm 1,63\%$ при тяжкому, що наближувалося до аналогічного показника у хворих з БЕЕ ($20,44 \pm 2,66\%$ та $19,82 \pm 2,13\%$ відповідно).

Середні показники CD8+клітин в периферійній крові у всіх групах був значно підвищений у порівнянні з контролем, причому максимальне підвищення спостерігалось при ГА БЕЕ – від $40,82 \pm 1,81\%$ до $42,37 \pm 2,34\%$ в залежності від ступеню тяжкості, тобто при тяжкому ступені ГА БЕЕ показник CD8+клітин перевищував контроль у 2,2 разу. Відхилення від контрольних значень CD8+клітин у групі хворих з БЕЕ були найменшими, та при значеннях від $29,05 \pm 2,23\%$ до $30,42 \pm 1,71\%$ (різниця за тяжкістю процесу недостовірна, $p > 0,05$) в середньому перевищували контроль у 1,5 разу.

Паралельно з цим виявлено достовірне підвищення кількості CD19+клітин у кожній дослідній групі, максимально виражене при ГА БЕЕ з достовірною різницею за ступенем тяжкості (від $41,41 \pm 1,53\%$ при легкому до $43,52 \pm 1,68\%$ при тяжкому ступені) та достовірному перевищенні в порівнянні з I та II групами та контролем.

Показник CD16+клітин виявив виражену тенденцію до зменшення при ГА БЕЕ – у 3 рази при тяжкому ступені порівняно з контролем ($3,31 \pm 0,62\%$

проти $9,81 \pm 1,28\%$ відповідно). Середню позицію посідають результати, отримані у хворих з БЕЕ – від $4,94 \pm 0,17\%$ при тяжкому ступені до $5,03 \pm 0,41\%$ при легкому (розбіжність показника за ступенем тяжкості не достовірна, $p > 0,05$).

Середнє значення імунорегуляторного індексу, Т-хелперно/супресорного співвідношення ($CD4+/CD8+$), у пацієнтів з ГА БЕЕ зареєстровано на низькому рівні у порівнянні з контролем та іншими групами, у хворих в періоді рецидиву при тяжкому перебігу процесу його значення сягає $0,39 \pm 0,01$. У хворих з середнім та легким ступенем тяжкості цей показник вище - $0,42 \pm 0,01$ та $0,45 \pm 0,06$, але значно знижений у порівнянні з контролем ($1,99 \pm 0,02$). Для хворих інших дослідних груп така тенденція є також характерною, але відхилення від контрольних значень менше. Максимально наближені до контролю значення імунорегуляторного індексу у хворих з РПГ – від $0,60 \pm 0,01$ при тяжкому ступені до $1,28 \pm 0,03$ при легкому. У хворих з БЕЕ діапазон коливань цього показника в межах, наближених до хворих з РПГ середнього та тяжкого ступеню, від $0,65 \pm 0,04$ до $0,70 \pm 0,02$, $p > 0,05$.

Зміни показників клітинної ланки імунітету хворих на ГА БЕЕ під час рецидиву та ремісії захворювання представлені в таблиці 4.4.

Під час ремісії показники клітинного імунітету у хворих на ГА БЕЕ змінювалися в напрямі нормалізації, але інтенсивність цих змін та відносні результати зсувів були різними. Максимальне покращення зареєстровано з боку показника $CD4+$ клітин різниця між періодом рецидиву та станом ремісії становить $62,02\%$, з боку $CD16+$ клітин – $45,94\%$, менше змінюється частка $CD8+$ клітин – $24,76\%$ та $CD19+$ клітин – $21,07\%$. Імунорегуляторний індекс в порівнянні з рецидивом зростає у 2,3 рази, однак до контрольного значення достовірно не наближається. Разом з тим, в літературі присутні дані про достатньо широкий діапазон нормальних значень цього індексу – від 0,75 до 2,39 [53]. Отже, можна припустити виражену тенденцію до нормалізації

показника Т-хелперно/супресорного співвідношення (CD4+/CD8+) у хворих на ГА БЕЕ в ремісії.

Таблиця 4.4

Показники клітинного імунітету у хворих на ГА БЕЕ у періодах рецидиву та ремісії захворювання

Імунологічні показники	Контрольна група	Рецидив ГА БЕЕ	Ремісія ГА БЕЕ	Δ %
CD3	57,12±2,57	75,91±1,54	66,54±2,11	12,38
CD4	39,15±1,63	17,32±2,61	28,03±1,31	62,02
CD8	19,66±1,92	41,65±1,82	31,32±2,17	24,76
CD19	17,43±2,11	42,57±2,12	33,63±2,64	21,07
CD16	9,81±1,28	3,57±0,15	5,21±0,73	45,94
CD4/CD8	1,99±0,02	0,42±0,05	0,96±0,11	129,57

Примітка: $p < 0,05$ вірогідно в порівнянні з контрольною групою.

Середнє значення загальної кількості Т-лімфоцитів, які визначаються як CD3+клітини у обстежених хворих з ГА БЕЕ під час рецидиву знаходилося на рівні 75,91±1,54%, що достовірно вище аналогічних показників практично здорових 57,12±2,57%. Під час ремісії визначається незначне зниження цього показника - 66,54±2,11%. Кількісні показники CD4+позитивних клітин, що описані як Т-лімфоцити з індукторними властивостями та CD16+популяція натуральних кілерів (НК-клітини) у хворих під час рецидиву мали знижені показники (17,32±2,61%) і (3,57±0,15%) в порівнянні з ремісією захворювання (28,03±1,31%) і (5,21±0,73%), а особливо з контрольною групою (39,15±1,63% і 9,81±1,28%).

Середній показник CD8+ (Т-лімфоцитів) в периферійній крові хворих з рецидивом ГА БЕЕ знаходився на рівні 41,65±1,82%, що вірогідно вище середніх показників здорових осіб контрольної групи (19,66±1,92%) та вище показників під час ремісії (31,32±2,17%).

Значне зниження середніх значень CD4+клітин в період рецидиву і зниження в період ремісії та збільшення кількості CD8+клітин знаходить своє відображення відповідно в зниженні індексу співвідношень (CD4+/CD8+). У хворих з ГА БЕЕ спостерігалось достовірне збільшення середньої загальної кількості CD19+лімфоцитів під час рецидиву ($42,57 \pm 2,12\%$) і меншою мірою під час ремісії ($33,63 \pm 2,64\%$), в порівнянні з контрольною групою ($17,43 \pm 2,11\%$).

Таким чином,

- у хворих підчас рецидиву ГА БЕЕ на відміну від періоду ремісії захворювання спостерігається достовірне збільшення в крові кількості CD3+, CD8+ і CD19+ лімфоцитів, відповідно значення в рецидиві – $75,91 \pm 1,54$, $41,65 \pm 1,82$, $42,57 \pm 2,12$ та в ремісії захворювання – $66,54 \pm 2,11\%$, $31,32 \pm 2,17\%$, $33,63 \pm 2,64\%$;

- період рецидиву захворювання на відміну від ремісії характеризується стійким збільшенням кількості CD19+B-лімфоцитів ($42,57 \pm 2,12\%$) в 1,3разу, зменшенням CD16+кілерних клітин ($3,57 \pm 0,15$) в 1,5 разу та CD4+Тхелперів ($17,32 \pm 2,61\%$) в 1,6 разу;

- у хворих з тяжким ступенем перебігу ГА БЕЕ під час рецидиву захворювання спостерігається достовірне збільшення в крові кількості CD3+ у 1,1 рази, CD8+ у 1,3 рази, CD19+ у 1,3 разу та зменшення CD16-клітин лімфоцитів в порівнянні з легким ступенем перебігу у 1,5 разу.

4.3 Цитокіновий профіль периферійної крові як предиктор розвитку ГА БЕЕ

Дані літератури, наведені у розділі 1, свідчать, що прояви рецидивного простого герпесу, який передував розвитку герпесасоційованої багато формної ексудативної еритеми, зазвичай характеризуються певною стадійністю перебігу патологічного процесу з наявністю характерних фаз ремісії та рецидиву захворювання. За даними [109, 111, 112, 113] щодо аналізу підкласів Т-хелперів (Th) у хворих на рецидивний простий герпес

відомо, що Т-хелпери 2 типу (Th2) відіграють провідну роль в початковій і гострій стадії запального процесу, тоді як функція Т-хелперів 1-го типу (Th1) проявляється в пізній фазі запалення та в ремісії захворювання. Тому можна припустити, що зміни перебігу рецидивного простого герпесу, що детермінує розвиток ГА БЕЕ, пов'язані зі зміною цитокінового профілю хворих, що визначається переключенням синтезу цитокінів з Th2 на Th1 типу і має відношення до продукції IgG. Це припущення слугує підґрунтям для визначення характеру порушень стану цитокінової мережі периферійної крові у хворих ГА БЕЕ під час рецидиву та ремісії в порівнянні з групою хворих з РПГ.

Рівень сироваткових цитокінів Th1 типу (IFN- γ , TNF- α) і Th2 типу (IL-4, IL-10) визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) (розділ 2.3.2.).

Результати дослідження цитокінового профілю периферійної крові хворих з ГА БЕЕ представлені в табл.4.5.

Таблиця 4.5

**Показники Th1 і Th2 цитокінового фону у сироватці хворих з ГА БЕЕ
під час рецидиву**

Цитокіни pg/ml	Контрольна група (n=30)	ГА БЕЕ рецидив (n=77)	РПГ рецидив (n=26)	P
IFN- γ	2,41 $\pm$ 0,84	0,54 $\pm$ 0,16	0,61 $\pm$ 0,27	<0,05
TNF- α	1,21 $\pm$ 0,15	0,17 $\pm$ 0,08	0,29 $\pm$ 0,19	<0,05
IL-4	19,22 $\pm$ 1,75	65,76 $\pm$ 1,98	51,39 $\pm$ 0,82	<0,05
IL-10	57,12 $\pm$ 2,97	79,22 $\pm$ 2,24	71,22 $\pm$ 1,89	<0,05

Примітка. $p < 0,05$ – достовірна відмінність щодо показників контрольної групи.

Як видно з таблиці 4.5. під час рецидиву у хворих з ГА БЕЕ спостерігається значне збільшення концентрації цитокінів, що виробляються Th 2 –го типу (IL-4, IL-10) - 65,76 $\pm$ 1,98pg/ml та 79,22 $\pm$ 2,24pg/ml відповідно у

порівнянні з контрольною групою, де кількість IL-4 дорівнювала $19,22 \pm 1,75 \text{ pg/ml}$, а IL-10 - $57,12 \pm 2,97 \text{ pg/ml}$. При цьому ці показники також вище за аналогічні у хворих на РПГ - $51,39 \pm 0,82 \text{ pg/ml}$ та $71,22 \pm 1,89 \text{ pg/ml}$ ($p < 0,05$).

При рецидиві ГА БЕЕ виявлено зменшення цитокінів, що продукуються Th 1-го типу - IFN- γ , TNF- α . Так, якщо вміст IFN- γ у периферичній крові в контролі дорівнював $2,41 \pm 0,84 \text{ pg/ml}$, то при рецидиві ГА БЕЕ - $0,54 \pm 0,16 \text{ pg/ml}$, і це достовірно менше за хворих з РПГ у рецидиві ($0,61 \pm 0,27 \text{ pg/ml}$), ($p < 0,05$). Аналогічна тенденція з цитокіном TNF- α - $0,17 \pm 0,08 \text{ pg/ml}$ при рецидиві ГА БЕЕ, в порівнянні з контролем - $1,21 \pm 0,15 \text{ pg/ml}$ та РПГ у рецидиві - $0,29 \pm 0,19 \text{ pg/ml}$ ($p < 0,05$).

У більшості пацієнтів I групи, з проявами ГА БЕЕ, спостерігалось підвищення концентрації специфічного IgG в периферійній крові не тільки під час рецидиву, але і в ремісії. Отже, враховуючи ключову роль деяких цитокінів в механізмі продукції IgG, ми вирішили визначити їх різницю в період рецидиву та ремісії захворювання. Результати досліджень рівня сироваткових цитокінів у хворих на ГА БЕЕс під час ремісії захворювання представлені в табл.4.6.

Таблиця 4.6

Показники Th1 і Th2 цитокінового профілю у хворих з ГА БЕЕ під час ремісії

Цитокіни pg/ml	Контрольна група (n=30)	ГА БЕЕ ремісія (n=77)	РПГ ремісія (n=26)	P
IFN- γ	$2,41 \pm 0,84$	$1,52 \pm 0,12$	$1,93 \pm 0,21$	$< 0,05$
TNF- α	$1,21 \pm 0,15$	$0,69 \pm 0,06$	$0,76 \pm 0,19$	$< 0,05$
IL-4	$19,22 \pm 1,75$	$32,43 \pm 1,29$	$25,12 \pm 0,37$	$< 0,05$
IL-10	$57,12 \pm 2,97$	$68,22 \pm 2,34$	$56,01 \pm 0,33$	$< 0,05$

Примітка. Показники вірогідно відрізняються від контрольної групи ($p < 0,05$)

Динаміка показників Th1 і Th2 цитокінового профілю у періоді ремісії достовірно проявилася стосовно як хворих на ГА БЕЕ, так і РПГ, хоча можна було б сказати, що вираженість відхилень цих показників від контролю при герпесасоційованій еритемі є більш значною. Рівень цитокінів, що продукуються Th 1-го типу - IFN- γ , TNF- α , при контрольному показникові $2,41 \pm 0,84 \text{ pg/ml}$ та $1,21 \pm 0,15 \text{ pg/ml}$ відповідно становили при ГА БЕЕ $1,52 \pm 0,12 \text{ pg/ml}$ та $0,69 \pm 0,06 \text{ pg/ml}$ та були нижче за такі ж при ремісії РПГ - $1,93 \pm 0,21 \text{ pg/ml}$ та $0,76 \pm 0,19 \text{ pg/ml}$ відповідно ($p < 0,05$). Рівень збільшення цитокінів, що виробляються Th 2 –го типу (IL-4, IL-10), був менший за аналогічні показники при рецидиві як ГА БЕЕ, так і РПГ. За ремісії IL-4 у хворих на ГА БЕЕ впав до $32,43 \pm 1,29 \text{ pg/ml}$, але був більше за контроль у 1,7 разу, щодо РПГ – співвідношення до контролю – 1,3 разу. Рівень цитокіну IL-10 практично нормалізувався у хворих на РПГ у періоді ремісії, а у хворих на ГА БЕЕ залишався достовірно підвищеним $-68,22 \pm 2,34 \text{ pg/ml}$ проти $57,12 \pm 2,97 \text{ pg/ml}$, або 1,2 разу.

Отримані нами результати дозволяють стверджувати, що зменшення синтезу цитокінів Th1 типу під час ремісії ГА БЕЕ може свідчити про наближення рецидиву захворювання.

Th1 лімфоцити продукують IFN- γ та TNF- α , активують макрофаги, а Th2 лімфоцити продукують IL-4 та IL-10, якими подається сигнал В-лімфоцитам до початку синтезу IgG. Цитокіни, що продукуються Th2 лімфоцитами, стимулюють проліферацію та диференціювання В-лімфоцитів, а також пригнічують активність Th1 клітин.

Проведене нами дослідження показує, що така модель Th1/Th2 рівноваги зі зрушенням імунної відповіді у бік Th2 типу значною мірою пояснює механізми імунологічних процесів при герпесасоційованій еритемі. Хворі з ГА БЕЕ проявляють виражений двофазний тип Th-залежної імунної відповіді. При цьому домінуюча Th2-залежна імунна відповідь проявляє себе в рецидиві захворювання, а Th1 – в ремісії. Враховуючи ці значення, можна

більш коректно впливати на стан імунної системи, а відповідно і лікування хворих на ГА БЕЕ.

Отже,

- під час рецидиву ГА БЕЕ спостерігається збільшення показників концентрації цитокінів IL-4 у 3,4 разу та IL-10 у 1,4 разу та зменшення рівня IFN- γ у 4,5 разу, TNF- α у 7,1 разу в сироватці крові хворих в порівнянні з контрольною групою;

- під час ремісії захворювання спостерігається достовірне зменшення концентрації IFN- γ у 1,6 разу, TNF- α у 1,8 разу до контролю та збільшення рівня IL-4 у 1,7 разу та IL-10 у 1,2 разу.

- виявлена наочна відмінність у цитокіновому профілі хворих на ГА БЕЕ від хворих з РПГ, яка може свідчити про роль цитокінів у формуванні герпесасоційованої багатформної еритеми.

4.4 Особливості місцевого імунітету порожнини рота у хворих на ГА БЕЕ

Стан неспецифічної резистентності слизової оболонки порожнини рота у хворих з ГА БЕЕ відображає реакція адсорбції мікроорганізмів (РАМ). Результати порівняльного аналізу наведені у таблиці 4.7.

Дані таблиця наочно демонструють достовірне зниження неспецифічної імунологічної резистентності епітелію слизової оболонки порожнини рота при розвитку ГА БЕЕ, що підтверджується зменшенням активності адсорбції мікроорганізмів епітеліальними клітинами порожнини рота у цієї групи хворих. Причому, привертає увагу той факт, що в порівнянні з хворими на РПГ (ІІІ група), де рівень РАМ-позитивних клітин варіює в залежності від ступеню тяжкості захворювання (від $64,16 \pm 1,76\%$ при легкому ступені до $26,94 \pm 0,20\%$ при тяжкому в порівнянні з контролем - $75,01 \pm 4,93\%$), у хворих на ГА БЕЕ кількість РАМ позитивних клітин достовірно зменшується, але динаміка за ступенями є менш виразною, а різниця не достовірною.

Показники РАМ-позитивних клітин у хворих на ГА БЕЕ в залежності відступення тяжкості (%)

Група	Ступінь тяжкості	Показники РАМ
I ГА БЕЕ (n=77)	Легкий (n=21)	22,16±2,19*
	Середній (n=46)	19,21±1,78*
	Тяжкий (n=10)	14,27±3,32*
II БЕЕ (n=56)	Легкий (n=11)	31,24±2,34
	Середній (n=34)	25,84±0,31
	Тяжкий (n=11)	23,46±0,32
III РПГ (n=26)	Легкий (n=16)	64,16±1,76
	Середній (n=7)	37,48±2,05
	Тяжкий (n=3)	26,94±0,20
К (n=30)		75,01±4,93

Примітка: $p < 0,05$ вірогідно в порівнянні з контрольною групою,

* $p > 0,05$ в порівнянні по групі.

Так, при легкому ступені кількість РАМ – позитивних клітин становить 22,16±2,19, при середньому - 19,21±1,78%, а при тяжкому ступені - 14,27±3,32% ($p > 0,05$). Отже, у хворих з ГА БЕЕ є характерною відсутність пропорційної залежності РАМ як показника неспецифічної імунологічної резистентності епітелію СОПР від ступеню тяжкості захворювання. Це може свідчити, на нашу думку, про критичне зниження локальної резистентності слизової оболонки порожнини рота під впливом ВПГ, що детермінував розвиток ГА БЕЕ.

Для підтвердження діагнозу рецидивного простого герпесу порожнини рота та губ у хворих усіх дослідних груп крім анамнестичних та клінічних даних проводили ряд лабораторних досліджень, а саме: цитологічне дослідження, ПЛР та ІФА.

Для цитологічного дослідження брали клітини епітелію слизової, отримані способом зішкрібання та мазка-відбитка з поверхні елементів уражень – безпосередньо з герметичних везикул та з вмісту бульозних елементів при ГА БЕЕ. Препарати забарвлювали гематоксилин-еозином за Романовським-Гімза.

Для аналізу стану ерозивної поверхні виділяли наступні цитологічні критерії.

- слабо виражені зміни (слабкі запальні зміни):

в мазку – розрізнено розміщені клітини плоского епітелію, невелика кількість нейтрофілів, серед яких переважають незмінні форми над зруйнованими, виражені явища фагоцитозу, поодинокі незмінні лімфоцити та вільні макрофагоцити.

- помірно виражені зміни:

в мазку – крім клітин плоского епітелію – значна кількість нейтрофілів, серед яких переважають зруйновані, явища фагоцитозу мало виражені, поодинокі дистрофічно-змінні лімфоцити.

- різко виражені зміни:

в мазку – багато клітинних елементів зі значною кількістю нейтрофілів, серед яких малий відсоток незмінених, відсутні явища фагоцитозу. Часто зустрічається кокова флора.

Склад мазків-відбитків відображає особливості локального запального процесу в утвореній ерозії: на його склад впливає давність запалення, його інтенсивність, обумовлена комплексом вегетуючих збудників, лікувальні заходи.

При гістологічному дослідженні спостерігали руйнування структурних компонентів базальної мембрани, цитоліз у шиповатому шарі епітелію з утворенням субепітеліальних або внутрішньо епітеліальних пухирів. Руйнування базально-епітеліальних структур пов'язане зі здатністю слизової сорбувати імунні комплекси з метою їх наступної елімінації. І саме тут накопичуються найбільша кількість цитотоксичних субстанцій при

автоімунних процесах. Клінічно підвищення автоімунної агресії у зоні базальної мембрани супроводжується характерними гістологічними змінами [178].

У цитологічних препаратах (мазках-відбитках) з ерозивних поверхонь у хворих при всіх ступенях тяжкості перебігу ГА БЕЕ в перші три дні визначались гігантські багатоядерні клітини балануючої дистрофії, хоча клітинний склад до лікування був досить неоднорідним, та в значній кількості був представлений поліморфноядерними нейтрофільними лейкоцитами, незміненими або на різних стадіях дегенерації. Протоплазма останніх вакуолізована, чітко прослідковується гіперсегментація ядер. Деякі лейкоцити знаходились в стані лізису, місцями – аглютинації. В полях зору видно частини клітинних елементів, фрагменти їх ядер.

До лікування в препаратах-відбитках співвідношення між незміненими лейкоцитами та зруйнованими було різним в залежності від ступеню тяжкості процесу. Так, якщо при легкій формі перебігу незмінених форм нейтрофільних лейкоцитів було $64,27 \pm 1,22\%$, а зруйнованих лише $18,31 \pm 1,99\%$, то при середній – навпаки – відсоток зруйнованих нейтрофільних лейкоцитів збільшувався до $37,21 \pm 3,02\%$, в той час, як кількість незмінених лейкоцитів зменшувалась до $51,19 \pm 2,75\%$. Така ж тенденція до збільшення кількості зруйнованих ($59,29 \pm 2,74\%$) і зменшення незмінених нейтрофільних лейкоцитів ($27,41 \pm 2,96\%$) просліджувалась і при тяжкій формі перебігу захворювання.

Таким чином, із збільшенням ступеня тяжкості патологічного процесу кількість незмінених форм нейтрофільних лейкоцитів зменшується поряд із збільшенням нейтрофільних лейкоцитів, які перебувають в стані дегенерації та розпаду. Явища фагоцитозу були виражені недостатньо ($8,02 \pm 0,54\%$ і $3,2 \pm 0,71\%$) відповідно до середнього і важкого ступеня тяжкості перебігу ГА БЕЕ. Лише при легкому ступені він був більше вираженим ($9,16 \pm 0,82\%$). Високий відсоток нейтрофільних лейкоцитів в стані дегенерації, слабо виражений фагоцитоз при значному бактеріальному обсіменінні свідчать про

низьку реактивність хворих із середнім та тяжким ступенем ГА БЕЕ. Поряд з нейтрофільними лейкоцитами в препаратах-відбитках зустрічались в незначній кількості лімфоцити ($3,18 \pm 0,21\%$, $3,41 \pm 0,32\%$, $2,59 \pm 0,69\%$) відповідно легкому, середньому та тяжкому ступеню перебігу. Але в більшості із них протоплазма погано фарбувалась, а ядро перебувало в стадії розпаду. Незначний відсоток вільних макрофагоцитів ($2,57 \pm 0,22\%$, $3,17 \pm 0,18\%$, $2,47 \pm 0,36\%$) та епітеліальних клітин ($3,86 \pm 0,84\%$, $4,88 \pm 0,81\%$, $10,02 \pm 1,39\%$) відповідно до легкого, середнього та тяжкого ступеня перебігу свідчать про низькі регенераторні можливості слизової рота у цих хворих.

При співставленні клінічних спостережень та цитологічних досліджень можна виявити повну їх кореляцію. У більшості хворих з легким ступенем перебігу ГА БЕЕ динаміка клітинних співвідношень віддзеркалює достатньо високу захисну реакцію слизової рота (високий відсоток незмінених нейтрофільних лейкоцитів, значний фагоцитоз), а при тяжкому ступені перебігу переважали дистрофічно-змінені нейтрофільні лейкоцити, а фагоцитоз був маловираженим.

Зважаючи на те, що багатоядерні гігантські клітини в препаратах хворих зустрічались тільки у 54,26%, для уточнення діагнозу було проведено ПЛР-дослідження із ділянки ураження, яке підтвердило 100% точність у виникненні захворювання ВПГ-збудника першого типу. По визначенні рівнів специфічних високоавідних IgG в сироватці крові методом ІФА був підтверджений діагноз рецидивного простого герпесу – у хворих з ГА БЕЕ (І група) та з РПГ СОПР та губ (ІІІ група). У хворих ІІ групи з БЕЕ результати верифікації ВПГ були негативні.

У комплексній оцінці місцевого імунітету у патогенезі ГА БЕЕ ми дослідили показники sIgA, лізоциму, рН ротової рідини у хворих основної груп та груп порівняння. Результати, що наведені у таблиці 4.8., демонструють значні порушення місцевого імунного статусу, які характеризуються дефіцитом sIgA, лізоциму та зниженням рН практично у всіх хворих. Максимальної вираженості вони набувають при ГА БЕЕ.

Таблиця 4.8

Показники місцевого імунітету у хворих ГА БЕЕ та груп порівняння під час рецидиву та ремісії

Показники	Контрольна група (n=30)	ГА БЕЕ (n=77)		БЕЕ (n=56)		РПГ (n=26)	
		рецидив	ремісія	рецидив	ремісія	рецидив	ремісія
sIgA, г/л	0,15±0,01	0,021±0,04 p<0,05	0,091±0,01 p<0,05	0,028±0,01 p<0,05	0,089±0,05 p<0,05	0,052±0,04 p<0,05	0,076±0,01 p<0,05
Лізоцим, мг/г білка	17,05±0,32	11,36±0,25 p<0,05	13,03±0,17 p<0,05	15,34±0,27 p<0,05	16,79±0,29 p<0,05	12,05±0,31 p<0,05	13,54±0,53 p<0,05
pH	7,21±0,05	6,87±0,51 p>0,05	7,17±0,2 p>0,05	6,89±0,5 p>0,05	7,11±0,2 p>0,05	6,92±0,33 p>0,05	7,14±0,25 p>0,05

Примітка: p<0,05 – вірогідність розходжень, порівняно з контрольною групою.

Резюме до розділу:

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

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

Виявлена наочна відмінність у цитокиновому профілі хворих на ГА БЕЕ від хворих з РПГ, яка може свідчити про роль цитокінів у формуванні герпесасоційованої багатоформної еритеми. Під час рецидиву ГА БЕЕ спостерігається збільшення показників концентрації цитокінів IL-4 у 3,4 разу та IL-10 у 1,4 разу та зменшення рівня IFN- γ у 4,5 разу, TNF- α у 7,1 разу в сироватці крові хворих в порівнянні з контрольною групою, а період ремісії ГА БЕЕ характеризується достовірним зменшенням концентрації IFN- γ у 1,6 рази, TNF- α у 1,8 рази до контролю та збільшення рівня IL-4 у 1,7 разу та IL-10 у 1,2 рази.

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

РОЗДІЛ 5

ОЦІНКА ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ОРГАНІЗМУ У ХВОРИХ НА ГЕРПЕСАСОЦІЙОВАНУ БАГАТОФОРМНУ ЕКСУДАТИВНУ ЕРИТЕМУ

Як було наголошено в аналітичному огляді літератури, розвиток ГА БЕЕ тісно пов'язаний з хронічними захворювання пацієнта, які не тільки спричиняють зниження реактивності організму в цілому, а й підвищують рівень мікробної сенсibiliзації, обтяжують перебіг ГА БЕЕ. У свою чергу, хронічні вогнища запалення, притаманні даному захворюванню, є джерелом аутоінфекції та аутосенсibiliзації, що вірогідно призводить до збільшення рівня ендотоксикації організму із низкою закономірних патологічних процесів токсичного впливу на стан слизової оболонки порожнини рота, у тому числі спричиняють порушення клітинного обміну, мікроциркуляції, місцевої інтоксикації СОПР та розвитку синдрому ендогенної інтоксикації. Логічним кроком у пошуку патогенетично спрямованої терапії ГА БЕЕ ми вважаємо визначення показників ендогенної інтоксикації організму хворих у контексті тяжкості захворювання та його патоморфозу.

Для оцінки рівня ендогенної інтоксикації організму ми використали найбільш простий та поширений спосіб, який базується на визначенні рівня молекул пептидів середньої маси (МСМ) або середньо молекулярних пептидів (СМП). У розділі 2.5 детально описано сутність методу.

Наголосимо, що, як свідчать численні дослідження щодо ендотоксикації організму та її діагностики, найбільший токсичний ефект пов'язаний саме з фракцією «середньомолекулярних пептидів» - речовин білкової природи з молекулярною масою від 300 до 5000 дальтон (Д) [87]. Вони утворюються при запальних процесах в тканинах та біологічних рідинах та, шляхом впливу на клітинному та молекулярному рівні, обумовлюють гемоліз еритроцитів, порушують синтез та розпад молекул АТФ, синтез білку, активують процеси вільно радикального окислення

ліпідів та гальмують систему антиоксидантного захисту, руйнують клітинну мембрану. Істотна особливість СМП полягає в їх значній біологічній активності. Накопичення середньомолекулярних пептидів є не тільки маркером ендоінтоксикації, в подальшому вони погіршують перебіг патологічного процесу, набуваючи роль вторинних токсинів, впливаючи на життєдіяльність всіх систем та органів. В результаті досліджень МСМ було встановлено підвищення їх рівня в біологічних рідинах (кров, слина, сеча) при патологічних станах різного ступеня тяжкості [87, 94].

Отже, з метою діагностики ендогенної інтоксикації при ГА БЕЕ нами використаний метод визначення рівня показника МСМ в ротовій рідині хворих. Метод ґрунтується на прямій спектрографії депротейнізованої ротової рідини, отриманої після зсідання білків трихлороцтовою кислотою (розділ 2).

При вивченні літератури нами не знайдені роботи з визначення рівня показника МСМ в ротовій рідині у відносно здорових осіб. Відсутність таких даних не дозволяла судити про рівень МСМ як в нормі так і при ГА БЕЕ.

Нами визначено розподіл рівня МСМ у 100 практично здорових осіб віком від 19 до 35 років, з яких 30 увійшли до контрольної групи нашого дослідження. Діаграма розподілу осіб контрольної групи залежно від рівня МСМ наведено на рис.5.1.

Як видно з наведеної діаграми, у 54% обстежених умовно здорових осіб рівень МСМ знаходився в межах від 268 до 335 опт.од., що свідчило про наявність правобічної асиметрії. Ця відмінність від графіка нормального розподілу також підтверджувалась вирахуванням статистичних характеристик групи умовно здорових осіб, що досліджувалися (табл. 5.1).

За умови нормального розподілу величина Медіани та середнє значення тотожні. В нашому випадку була відмінність, в зв'язку з чим розрахунок нормативів проводився методом персентилей, а не методом сигмальних відхилень. В якості середнього значення використовували

Медіану. Такий підхід дозволив отримати більш точні дані норми рівня МСМ в ротовій рідині практично здорових осіб.

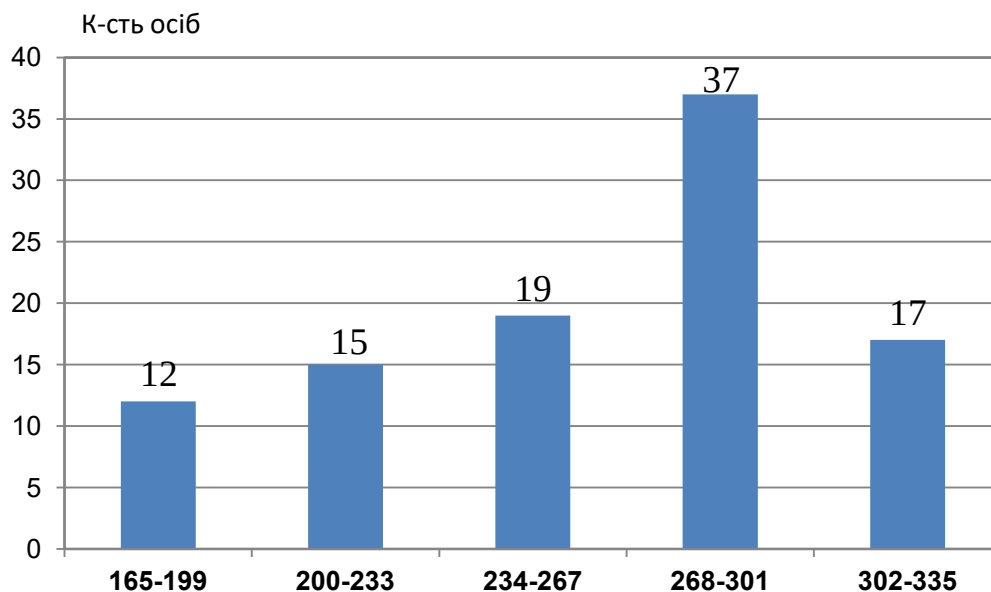
При розробці норм за допомогою персентилей нами використані тільки деякі з них P_3 , P_{05} , P_{25} , P_{75} , P_{90} , P_{97} . Вирахування персентилей проводилось за програмою «Statistica.6.0».

Вважається, що якщо індивідуально наведений показник (в нашому випадку, рівень МСМ) знаходиться в межах від P_{25} до P_{75} , то його величина відповідає нормі. Відповідно, в норму входило 50% всіх випадків. Якщо ж він знаходиться в межах від P_{10} до P_{25} та від P_{75} до P_{90} , то його оцінка відповідно вища та нижча за середню (відповідно 15% всіх випадків отримали оцінку нижче середньої та 15% - оцінку вище середньої). Якщо величина ознаки, що розглядається, знаходиться в межах від P_3 до P_{10} та від P_{90} до P_{97} , то оцінка відповідно буде низькою або високою (відповідно по 7% всіх випадків отримали відповідно низьку та високу оцінку). Якщо величина ознаки, що розглядається, буде нижче P_3 або вище P_{97} , то оцінка буде дуже низька - 3% або дуже висока також 3%.

Результати дослідження рівня МСМ в ротовій рідині хворих на ГА БЕЕ наведений на в таблиці 5.2.

Для об'єктивної оцінки рівня ендогенної інтоксикації хворих на ГА БЕЕ ми провели порівняльне дослідження показника СМС в ротовій рідині також в групах хворих на БЕЕ та РПГ. Результати наведені у таблиці 5.3.

На основі проведеного аналізу визначено відмінність рівня МСМ в ротовій рідині практично здорових осіб та хворих на ГА БЕЕ. Водночас, слід зазначити, що співставлення показників ендогенної інтоксикації за рівнем СМС в ротовій рідині демонструє достовірну розбіжність в групах дослідження та в залежності від ступеню тяжкості захворювання.



опт.од.

Рис. 5.1. Розподіл осіб контрольної групи (n=100) залежно від рівня МСМ в ротовій рідині.

Таблиця 5.1

Статистичні характеристики дослідження рівня МСМ у ротовій рідині

Кількість обстежених	Середнє значення рівня МСМ (опт.од.)	Стандартне відхилення $\pm\sigma$	Стандартне відхилення середньої $\pm m$	Значення медіани М (опт.од.)
100	259,6	$\pm 49,23$	$\pm 5,50$	269,0

Таблиця 5.2

Показники рівня МСМ в ротовій рідині хворих на ГА БЕЕ

Показники	Рівень МСМ в ротовій рідині, опт. од.			
	174-294	295-320	321-332	333 $\leq$
Ступінь ендогенної інтоксикації	Дуже низький	Низький	Середній	Високий
Ризик ускладнень	Мінімальний	Низький	Високий	Дуже високий

Показники рівня ендогенної інтоксикації за СМС у хворих на ГА БЕЕ в залежності від ступеня тяжкості

Група	Ступінь тяжкості	Показники			
		середнє значення рівня СМС	стандартне відхилення	стандартне відхилення середньої	Медіана М
		опт.од.	$\pm\sigma$	$\pm m$	опт.од.
І ГА БЕЕ (n=77)	Легкий(n=21)	287,3	$\pm 40,71$	$\pm 4,32$	298,0
	Середній (n=46)	331,7	$\pm 46,84$	$\pm 4,76$	336,0
	Тяжкий (n=10)	357,3	$\pm 68,53$	$\pm 7,62$	361,0
ІІ БЕЕ (n=56)	Легкий(n=11)	257,7	$\pm 32,73$	$\pm 7,71$	251,0
	Середній (n=34)	268,2	$\pm 41,76$	$\pm 6,91$	261,0
	Тяжкий (n=11)	301,1	$\pm 39,42$	$\pm 5,31$	300,0
ІІІ РПГ (n=26)	Легкий(n=16)	256,9	$\pm 30,11$	$\pm 6,21$	252,0
	Середній (n=7)	269,4	$\pm 21,25$	$\pm 7,32$	265,0
	Тяжкий (n=3)	289,3	$\pm 34,42$	$\pm 5,91$	296,0
К (n=100)		259,6	$\pm 49,23$	$\pm 5,50$	269,0

Так, при ГА БЕЕ рівень ендогенної інтоксикації коливається від $287,3 \pm 4,32$ опт.од. при легкому ступені тяжкості при Медіані 298,0, що відповідає низькому ступеню, а зростання тяжкості перебігу ГА БЕЕ призводить до чіткого переходу в категорію середнього та високого ступенів ендогенної інтоксикації, коли показники рівня СМС сягають $331,7 \pm 4,76$ опт.од. при середньому ступені тяжкості та $357,3 \pm 4,76$ опт.од. при тяжкому ступені відповідно.

Результати наших досліджень щодо стану гігієни порожнини рота у хворих на ГА БЕЕ, а також ураження тканин пародонта, які засвідчили достатньо агресивний перебіг ГП, його високу частоту та наявність значної кількості факторів місцевого подразнення на тканини пародонта з відповідним бактеріально-інфекційними чинниками надали можливість припустити, що генералізований пародонтит у хворих на ГА БЕЕ відіграє роль предиктору та є фактором, що обтяжує перебіг цього захворювання, спричиняючи додаткове напруження імунітету.

Слід зазначити, що у 95,65% хворих із середнім та у 100% хворих із тяжким ступенем тяжкості ГА БЕЕ ураження пародонта були у переважній більшості I-II ступеню загостреного перебігу, а стан гігієни порожнини рота відповідав оцінкам незадовільно та задовільно навіть у періоді інтермісії.

Ці факти свідчать про наявність синергізму чинників ендогенної інтоксикації у хворих на ГА БЕЕ, що потребує спеціальних методів детоксикаційної терапії не тільки на рівні організму в цілому, а й безпосереднього впливу на тканини пародонта як низки тригерних чинників тканинної інтоксикації.

Щодо коливань рівня ендогенної інтоксикації за показником СМС в ротовій рідині хворих в групах порівняння – з БЕЕ та РПГ, зберігається тенденція до погіршення стану інтоксикації в залежності від ступеню тяжкості перебігу захворювань, але в цілому коливання значень рівня СМС реєструються в межах низького рівня.

Резюме до розділу:

Таким чином, можна стверджувати, що хворі на ГА БЕЕ порожнини рота страждають вираженим ступенем ендогенної інтоксикації, який прямо корелює зі ступенем тяжкості захворювання. Коефіцієнт кореляції становить $r=0,84$.

Отримані результати дають підставу для включення в схеми комплексного лікування хворих на ГА БЕЕ методів детоксикаційної терапії - як загального впливу, так і безпосередньої дії на тканини пародонта та слизової оболонки порожнини рота на тлі професійної та індивідуальної гігієни порожнини рота.

РОЗДІЛ 6

ОБГРУНТУВАННЯ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ПІДХОДУ ДО ЛІКУВАННЯ ГЕРПЕСАСОЦІЙОВАНОЇ БАГАТОФОРМНОЇ ЕКСУДАТИВНОЇ ЕРИТЕМИ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ РОТА ТА ГУБ ТА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ

Підхід до лікування ГА БЕЕ включає як купірування рецидиву, так і профілактику подальших загострень.

Аналізуючи дані літератури та васні спостереження, ми вважаємо, що підхід до терапії загострення ГА БЕЕ має бути обумовлений низкою факторів, серед яких, безумовно, тяжкість клінічного перебігу захворювання з урахуванням стадій РПГ, який обумовив чи спричинив розвиток ГА БЕЕ, та вираженістю клінічних проявів поліморфізму ураження слизової оболонки порожнини рота і губ, загальносоматичним станом пацієнта. Отже, тими факторами, які обумовлюють тяжкість рецидиву.

Водночас, представлені в у попередніх розділах факти щодо значних змін імунної системи хворих на ГА БЕЕ, вираженої різною мірою ендогенної інтоксикації, яка є, з одного боку, відзеркаленням системних порушень метаболічних процесів в організмі хворого і, з іншого, водночас відіграє роль патогенетичного фактору, склали основу побудови диференційованих схем лікування та профілактики рецидування ГА БЕЕ.

6.1 Обґрунтування диференційованої терапії та диспансеризації хворих на герпесасоційовану багатформну еритему слизової оболонки рота та губ

Виявлені нами клінічні та імунологічні особливості перебігу ГА БЕЕ, із урахуванням анамнезу перебігу простого герпесу перед дебютом ГА БЕЕ, рецидиву простого герпесу в маніфестації ГА БЕЕ, а також кількісної та якісної імунної недостатності, загальної оцінки стану хворого дозволили нам інтерпретувати отримані дані для визначення варіантів імунопатогенезу

ГА БЕЕ, зокрема, за характеристикою дододобютних проявів простого герпесу та типу імунних порушень (табл.6.1).

Виділення різних варіантів імунопатогенезу ГА БЕЕ має доцільність з точки зору подальшого планування диференційованого підходу до вибору тактики лікування, спрямованого на корекцію виявлених імунологічних порушень, притаманних даному захворюванню, передбачення ефективності та прогнозу реабілітації.

Імунологічні компоненти патогенезу ГА БЕЕ, складність взаємодії різних ланок імунітету і особливостей їх реагування на вірус потребують розглянути це питання з точки зору клінічної імунології. Одним із фундаментальних її засад є вплив лікарських засобів на чітко визначені точки патогенезу захворювання, що дозволяє запропонувати диференційний підхід до лікування хворих на ГА БЕЕ з урахуванням саме залежності від перебігу простого герпесу та герпес-залежних чи герпес-обумовлених імуномодуючих процесів [184, 185].

Актуальна парадигма ефективного лікування хронічних захворювань передбачає скорочення термінів лікування та профілактику рецидивів захворювання. Це в рівній мірі стосується лікування герпетичної інфекції та асоційованих з нею захворювань. Комплексні схеми лікування включають різні засоби патогенетичної спрямованості, однак їх ефективність не є безперечною. А препарати етіотропної дії не мають профілактичного впливу, тому доцільним є використання технологій, які базуються на сутності змін імунного статусу.

Для вибору оптимального підходу до методу лікування ми адаптували уніфіковану оцінку статусу пацієнта, яка базується на визначенні клінічного індексу терапевтичної тактики (ІТТ) та клініко-імунологічного індексу етіопатогенетичної терапії (ІЕПТ) [123. 130].

**Варіанти імунопатогенезу рецидивів ГА БЕЕ за характеристикою
дододебютних проявів простого герпесу та типу імунних порушень (за
Р.А.Регурецькою, 2009)**

Клінічний перебіг ГА БЕЕ	Типи імунних порушень
Рідкі рецидиви простого герпесу (1-2 р. на рік) перед дебютом ГА БЕЕ, 1-2 рецидиви ГА БЕЕ протягом 1 року	I – транзиторні порушення
Часті рецидиви простого герпесу (5 разів і більше) перед дебютом ГА БЕЕ, більше 5 рецидивів за 1 рік чи перманентний перебіг	II А – імунодефіцит з переважанням гуморальної відповіді (фонові концентрації IL-4, IL-10) II В – імунодефіцит з переважанням Т-клітинної відповіді (фонові концентрації IFN-γ, TNF-α) II С – імунодефіцит недиференційованого типу
Помірні рецидиви простого герпесу (3-4 рази на рік) до дебюту ГА БЕЕ, 3-4 рецидиви ГА БЕЕ на рік	Поєднання декількох типів імунопатогенезу (I, II А, II В)

ІТТ (індекс терапевтичної тактики) – оцінює клінічні складові захворювання та дозволяє розробити підхід до ведення хворого на ГА БЕЕ. При цьому можливо зосередитись тільки на лікуванні кожного конкретного рецидиву або системного лікування з метою профілактики наступних загострень.

Формула для розрахунку ІТТ:

$$ИТТ = \frac{(a-1) \cdot (3a+2b+c+2d-9,14)}{3,66a-3,62},$$

де: a – значення по шкалі частоти рецидивів;

b – значення по шкалі їх тривалості;

c – значення по шкалі тривалості захворювання;

d – значення по шкалі схильності до наростання частоти рецидивів.

У таблицях 6.2.- 6.5. наведено шкали для розрахунку даного індексу для хворих на ГА БЕЕ.

Отримані в результаті розрахунку індексу значення відповідають адекватному об'єму лікування хворого на ГА БЕЕ порожнини рота (табл. 6.6).

Досліджувані клінічні показники та індекси прямо пов'язані зі ступенем повноцінності функціонування системи імунітету. Тому, якщо ІТТ вказує на транзиторний характер порушень (значення 0,5-1,5), то будь-яке вторгнення в імунну систему є протипоказаним, так як може призвести до непередбачуваних результатів.

Коли значення ІТТ вказує на необхідність профілактики рецидивів, індекс ІЕПТ дозволяє визначити етіопатогенетичну спрямованість лікування. Він враховує основні кількісні і якісні різновиди варіантів порушень противірусного захисту та визначає шлях їх корекції.

Розрахунок індексу ІЕПТ (за М.А.Самгіним та А.А.Халдіним, 2002) базується на введенні в формулу значень імунологічних показників у вигляді відповідних шкал, де за одиницю імунологічних показників прийнято значення норми [130].

Таблиця 6.2

Шкала частоти рецидивів ГА БЕЕ

Частота рецидивів	1-2 рази на рік	3-4 рази на рік	більше 5 разів на рік
значення a	2	3	4

Таблиця 6.3

Шкала тривалості рецидивів ГА БЕЕ

Тривалість рецидиву	до 7 днів	8-14 днів	понад 14 днів
значення <i>b</i>	1	2	3

Таблиця 6.4

Шкала загальної тривалості захворювання на ГА БЕЕ

Тривалість захворювання	до 5 років	6-10 років	понад 10 років
значення <i>c</i>	1	2	3

Таблиця 6.5

Шкала схильності до зростання частоти рецидивів ГА БЕЕ

Схильність до зростання частоти рецидивів	Є схильність	Немає схильності
значення <i>d</i>	2	1

Таблиця 6.6

Відповідність значень ІТТ і тактики лікування хворих на ГА БЕЕ

Значення ІТТ	Тактика лікування хворого
0,5-1,5	Лікування кожного конкретного рецидиву
1,6-2,0	Погранична ситуація, що потребує додаткової оцінки імунного статусу і визначення ІЕПТ
від 2,1 і вище	Етіотропна і імунна терапія залежно від значення ІЕПТ

З урахуванням змін показників імунного статусу хворих на ГА БЕЕ під час рецидиву та ремісії захворювання, розраховували індекси етіопатогенетичної терапії - для характеристики продукції цитокінів Th₁ (Т-хелперами 1 типу) та Th₂ (Т-хелперами 2 типу):

$$IEPT_{Th1} = \frac{\left[ITT + \sqrt{i^2 + f^2} \right] \cdot (1-t) + 1}{2},$$

$$IEPT_{Th2} = \frac{\left[ITT + \sqrt{n^2 + k^2} \right] \cdot (1-t) + 1}{2},$$

де i – значення по шкалі IFN- γ ;

f - значення по шкалі TNF- α ;

n - значення по шкалі IL-10;

k - значення по шкалі IL-4;

t - значення по шкалі співвідношення функціональної активності CD4+/CD8+ лімфоцитів.

У таблицях 6.7 - 6.11 наведено шкали значень окремих показників клітинного імунітету у хворих на ГА БЕЕ (за М.А.Самгіним та А.А.Халдіним, 2002).

Значення індексів та періоди клінічного перебігу ГА БЕЕ слугували підґрунтям до визначення диференційованих схем етіотропної та імунокорегуючої терапії (табл. 6.12).

Таблиця 6.7

Шкала значень IFN- γ

Рівень продукції IFN- γ	<<1	<1	=1	>1
Значення шкали i	-2	-1	0	1

Таблиця 6.8

Шкала значень TNF- α

Рівень продукції TNF- α	<<1	<1	=1	>1
Значення шкали f	-2	-1	0	1

Таблиця 6.9

Шкала значень IL-4

Рівень продукції IL-4	<<1	<1	=1	>1	>2
Значення шкали k	-2	-1	0	1	2

Таблиця 6.10

Шкала значень IL-10

Рівень продукції IL-10	<<1	<1	=1	>1	>2
Значення шкали n	-2	-1	0	1	2

Таблиця 6.11

Шкала індексу співвідношення функціональної активності CD4⁺/CD8⁺ лімфоцитів

Значення індексу співвідношення	<<1	<1	=1
Значення шкали t	-2	-1	0

Співвідношення показників ІЕПТ_{Th1} і ІЕПТ_{Th2} та спрямування базової етіопатогенетичної терапії ГА БЕЕ слизової оболонки рота та губ

Значення ІЕПТ _{Th1} і ІЕПТ _{Th2}	Рівень ендогенної інтоксикації	Спрямування терапії
1,0 - 2,0	дуже низький	Імуномодуюча терапія (індуктор інтерферону I рівень)+сорбційна терапія місцево
2,1 - 3,0	низький	Імуномодуюча терапія (індуктор інтерферону I рівень)+сорбційна терапія
3,1 - 4,0	середній	Етіотропна терапія (синтетичні нуклеозиди) + сорбційна терапія
4,1 - 5,0	середній	Етіотропна терапія (синтетичні нуклеозиди) + індуктор інтерферону (II рівень)+сорбційна терапія
5,1 - 8,0	високий	Етіотропна терапія (синтетичні нуклеозиди)+імуномодулятори (індуктор інтерферону II рівень)+сорбційна терапія
8,1 і більше	високий	Імунозамісна терапія (препарати інтерферону)+сорбційна терапія

Доцільність проведення етіотропного лікування у випадку розвитку рецидиву при транзиторних порушеннях в імунній системі є очевидною. Найбільш ефективними будуть у даному випадку ациклічні синтетичні нуклеозиди: фамвір, валтрекс по 500 мг 2 рази на добу протягом 5-7 днів, або

«золотого стандарту» ацикловіру по 200мг 5 разів на добу протягом 5-7 днів [123]. Такі дози препаратів швидко гасять клінічні прояви рецидиву. Однак використання етіотропних антивірусних препаратів доцільно у ранні терміни (в перші 1-2 дні) рецидиву, що значно підвищує ефективність лікування.

Так, для базової протівірусної терапії кожного конкретного рецидиву у відповідності до визначеного співвідношення індексів $IEPT_{Th1}$ і $IEPT_{Th2}$ використовували Ацикловір – протівірусний препарат специфічної спрямованості щодо вірусу простого герпесу шкіри та слизових, аналог пуринового нуклеозиду дезоксигуаніду, нормального компоненту ДНК. Його взаємодія з вірусними ферментами блокує розмноження вірусу, а саме внаслідок перетворення його в результаті взаємодії з тимідинкіназою вірусу в ацикловір-монофосфат, далі ацикловір-дифосфат, а вже потім в активну форму ацикловір-трифосфат, який блокує реплікацію вірусної ДНК. При цьому на реплікацію клітини людини ацикловір-трифосфат не впливає [_____]. Препарат призначали за стандартним протоколом лікування РПГ по 200 мг 5 разів на добу протягом 5 днів.

Вибір імуноотропних препаратів для лікування ГА БББ припав на імуномодулятор Лікопід, який дозволений для медичного використання як у дорослих, так і у дітей. За своєю структурою Лікопід є синтетичним аналогом основного фрагменту пептидоглікану клітинної стінки усіх відомих бактерій (мурамілпептиду), який поєднує відсутність токсичності з високою імуномодельною активністю [2, 114]

Численними клініко-імунологічними дослідженнями доведено, що Лікопід підвищує активність фагоцитів (макрофагів та нейтрофілів), стимулює синтез специфічних антитіл та цитокінів (інтерлейкінів та інтерферонів) [11].

Головним спрямуванням дії Лікопиду є система моноцитів/макрофагів [101], при цьому активність його трьома основними механізмами: активацією лейкоцитів, змінami спектру поверхневих антигенів клітин [104] та підсиленням продукції $TNF-\alpha$ макрофагами [142]. Діючи на макрофагальну

ланку імунокомпетентних клітин, глюкозамінілмурамілпептид Лікопід підсилює продукцію су пероксид-аніону, значно стимулює завершеність фагоцитарного акту [142].

Дозування Лікопиду залежить від стану імунної системи пацієнтів і становить від 1 до 10 мг на прийом від 1 до 2-3 разів на добу. Як свідчать офіційні рекомендації щодо застосування препарату, при гнійно-септичних ураженнях шкіри та м'яких тканин Лікопід призначають, як правило, в дозі 2 мг двічі чи тричі на добу, збільшуючи дозу до 10 мг при тяжких гнійно-септичних ураженнях, тривалість – 10 днів. При вірусних інфекціях – простого герпесу, папіломавірусі по 1-2 мг 1-чи 2 рази на добу тривалістю до 6 днів. Існують варіанти призначення по 1 мг тричі на добу до 20 днів, про загальну лікувальну дозу препарату до 120 мг. При цьому слід зазначити, що усі дані про використання Лікопиду свідчать про добру переносимість препарату хворими, практично відсутність ускладнень, окрім поодиноких зазначень про прояви гіпертермії, які не потребували відміни глюкозамінілмурамілпептиду [2].

Отже, в процесі виконання даного дослідження ми визначили два рівні дозування лікопиду в залежності від визначеного співвідношення індексів $IEPT_{Th1}$ і $IEPT_{Th2}$: I рівень – по 1 мг сублінгвально 1 раз на добу протягом 10 днів, II рівень – по 2 мг сублінгвально 2 рази на добу протягом 6 днів.

Слід зазначити, що фактично клінічно-імунологічні показники за оціночними індексами клітинної та гуморальної ланки імунітету за своїми значеннями відображають той ступінь тяжкості захворювання на ГА БЕЕ, який було описано в розділі 3 щодо деталізації клінічної характеристики хворих.

Як було показано у розділі 5, усі хворі на ГА БЕЕ мали прояви ендогенної інтоксикації, які корелювали зі ступенем тяжкості захворювання.

Наші дослідження щодо стану гігієни порожнини рота у хворих на ГА БЕЕ, а також ураження тканин пародонта, виявили достатньо агресивний перебіг ГП, його високу частоту та наявність значної кількості факторів

місцевого подразнення на тканини пародонта з відповідним бактеріально-інфекційними чинниками. Ми вважаємо, що генералізований пародонтит у хворих на ГА БЕЕ відіграє роль предиктору та є фактором, що обтяжує перебіг цього захворювання, спричиняючи додаткове напруження імунітету. Адже у 95,65% хворих із середнім та у 100% хворих із тяжким ступенем тяжкості ГА БЕЕ ураження пародонта діагностовані переважно I-II ступеню, загостреного перебігу, а стан гігієни порожнини рота відповідає оцінкам незадовільно та задовільно навіть у міжрецидивному періоді. Це дозволяє стверджувати про наявність синергізму чинників ендогенної інтоксикації у хворих на ГА БЕЕ, що потребує спеціальних методів сорбційної детоксикаційної терапії - на рівні організму в цілому та безпосередньо на тканини пародонта та слизову оболонку порожнини рота як місцеві тригери ендогенної інтоксикації.

Відомо, що сорбційна терапія є різновидом еферентних методів медицини, що спрямовані на вивід з організму ендо- та екзотоксинів. Одним з консервативних методів детоксикаційної терапії є ентеросорбція. Вона отримала широке поширення в клінічній практиці в зв'язку із розвитком резистентності мікроорганізмів до антибактеріальної терапії, а також в зв'язку із суттєвими обмеженнями використання лікарських засобів щодо спричинення ними численних проявів алергічних реакцій, іншими побічними ефектами [34.]

Значну роль в ентеросорбції має хімічна природа поверхні, відповідно до якої сорбенти поділяються на вугільні, полімерні, кремнієві та комбіновані, завдяки чому забезпечується детоксикаційна, дегідратаційна, імуностимулююча, ензимоподібно-каталітична та бактеріостатична дія. Окрім того, сорбенти спроможні підвищувати рН середовища та депонувати лікарські засоби з їх наступним виділенням [102].

Нашу увагу привернули сорбенти на основі високодисперсного кремнію (ВДК), які мають низку позитивних якостей: 1) гідрофільність; 2) висока здатність сорбувати білок, що пояснюється певною відповідністю

електронної структури фрагменту поверхні SiO_2 та електронної структури білка; 3) адсорбція мікроорганізмів, за якої величина зв'язування становить до 3 млрд мікробних тіл на 1 г сорбенту. Такий високий зв'язувальний ефект обумовлений феноменом аглютинації мікроорганізмів частинками сорбенту, які за розміром (4-40 нм) значно менше за мікроорганізми (1-10 нм), та саме частинки сорбенту адсорбуються на мікробних тілах, а не утворюють конгломерати з мікробних тіл [103.].

Експериментальними та клінічними дослідженнями виявлено, що сам по собі ВДК не тільки має виражену детоксикаційну дію, але й сприяє підвищенню біологічної активності лікарських засобів. Це надало підстави для розробки нових композиційних матеріалів на основі ВДК та адсорбційно закріплених на їх поверхні (шляхом імпрегнації) антимікробних фізіологічно активних речовин.

Для лікування хворих на ГА БЕЕ ми обрали препарат Ентеросгель ПрАО «ЕОФ «Креома-Фарм» (Україна). Препарат відноситься до ентеросорбентів, має детоксикаційну дію при внутрішньому застосуванні. Кремнійорганічна матриця гідро гелю метил кремнієвої кислоти ефективно сорбує з крові (за рахунок дії через мембрани ворсинок клітин слизової оболонки кишківника) та з середовища кишкового вмісту продукти незавершених метаболічних реакцій, середньо молекулярні токсичні речовини (з молекулярною масою 70-1000) та інкорпоровані радіонукліди, а також зв'язує та виводить мікроорганізми (умовно патогенні та патогенні), не пригнічує колі-, лакто- та біфідобактерії за рахунок зниженої спроможності до адгезії нормальної кишкової мікрофлори. Проявляє властивості ліквідувати прояви токсикозу, нормалізує лабораторні показники сечі та крові, покращує функціонування печінки, нирок та кишківника. Попереджає розвиток ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки шлунково-кишкового тракту під впливом агресивних зовнішніх факторів за рахунок обволікаючої дії. Покращує пристінкове травлення, не абсорбується в

системний кровообіг Стабілізує імунні реакції завдяки ефективній детоксикації [<http://kreoma-pharm.com/ru/stati/57-enterosgel>].

Таким чином, отримані у попередніх етапах дослідження дані дозволили нам скласти диференційовані схеми лікування хворих на ГА БЕЕ з урахуванням ступеню тяжкості захворювання, клініко-імунологічних характеристик та рівня ендогенної інтоксикації.

Побудова схем лікування мала принципові позиції, які стосувалися, насамперед, залежності від періоду перебігу захворювання – рецидивний чи період ремісії.

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

Стандартна схема лікування хворих із ГА БЕЕ у стадії загострення, тобто рецидивному періоді, яка, насамперед, має за мету зняти прояви запально-деструктивних процесів на слизовій оболонці порожнини рота та губ, включала наступні етапи:

- первинна обробка порожнини рота та губ Ентеросгелем у вигляді розчину у дистилірованій воді (зрошення, полоскання, аерозольні інгаляції),
- некректомія — видалення некротичних тканин з поверхні деструктивних уражень – ерозій, афт, виразок (за наявності - стандартними для слизової оболонки порожнини рота методами з використанням кисень-виділяючих засобів),
- щадна гігієна та усунення травматичних подразників (за можливості) – гострих країв пломб, зубів, зубних відкладень, що травмують слизову (у перші відвідування);

- детоксикаційна терапія — обробка порожнини рота та губ Ентеросгелем, розведеним у дистилірованій воді (аплікації на слизову оболонку порожнини рота та губ, інсталяції Ентеросгелю в пародонтальні кишені на з експозицією до 10 хв);
- для імунокорекції та стимуляції репаративних процесів призначали Лікопід – по 1 мг від 1 до 3 разів разів на день сублінгвально (в залежності від типу клініко-імунологічного варіанту перебігу ГА БЕЕ).

Після розрахунків індексів ІТТ та ІЕПТ_{Th1} і ІЕПТ_{Th2} хворі ГА БЕЕ були розподілені (згідно клінічної картини, значень індексів та рівня ендотоксикації) на групи (табл.6.13) щодо диференційованого підходу до вибору комплексного лікування.

Основними критеріями оцінки достовірності індексів та показників ендотоксикації при виборі методу лікування було тривале спостереження за хворими (не менше одного року) та лабораторне тестування після проведеного курсу лікування та в ремісії.

У всіх пацієнтів спостерігалась нормалізація імунного статусу та показників ендогенної інтоксикації. При такому вибіркового підході до методу лікування спостерігався значний клінічний ефект у всіх хворих, чого не спроможні були досягти при призначенні лікування без врахування зазначених особливостей захворювання.

Таблиця 6.13

Розподіл хворих на ГА БЕЕ на групи за методами лікування

Метод лікування	ІЕПТ _{Th1}	ІЕПТ _{Th2}	Рівень ендогенної інтоксикації	Групи хворих			
				рецидив			ремісія
				I n=25	II n=35	III n=16	n=77
1	2	3	4	5	6	7	8
- етіотропна терапія (ацикловір 200 мг 5 разів на добу протягом 5 днів); - сорбційна терапія(Ентеросгель - аерозольні інгаляції/зрошення, аплікації)	3,1 - 4,0	3,1 - 4,0	низький	+	—	—	—
- етіотропна терапія (ацикловір 200 мг 5 разів на добу протягом 5 днів); - сорбційна терапія(Ентеросгель - аерозольні інгаляції/зрошення, аплікації; внутрішньо – по 15 г 1 раз на добу 10 днів; - імуномодулятор Лікопід по 1 мг під язик 1 раз на добу протягом 10 днів,	3,1 - 4,0	4,1 - 5,0	середній	—	+	—	—

1	2	3	4	5	6	7	8
- етіотропна терапія (ацикловір 200 мг 5 разів на добу протягом 5 днів); - сорбційна терапія (Ентеросгель - аерозольні інгаляції/зрошення, аплікації; внутрішньо – по 15 г 2-3 рази на добу 10 днів; - імуномодулятор Лікопід по 2 мг під язик 2 рази на добу протягом 6 днів,	3,1 - 4,0	5,1 - 8,0	високий	—	—	+	—
- імуномодулювальна терапія (Лікопід по 1 мг під язик протягом 10 днів) - сорбційна терапія (Ентеросгель по 15 мг 1 раз на день протягом 7 днів	1,0 - 2,0	1,0 - 2,0	дуже низький	—	—	—	+
- імуномодулювальна терапія (Лікопід по 2 мг під язик протягом 10 днів) - сорбційна терапія (Ентеросгель по 15 мг 1 раз на день протягом 7 днів	2,1 - 3,0	2,1 - 3,0	дуже низький	—	—	—	+

Оскільки хворі на ГА БЕЕ слизової рота і губ потребують диспансерного спостереження, а також з метою розробки карти диспансерного моніторингу ми модифікували метод Р.А. Регурецької (2009) для прогнозування тривалості ремісії після проведеного лікування. Для цього використали індекс прогнозування тривалості ремісії (ІПТР), який визначали за формулою:

$$ІПТР = \frac{ІЕПТ_{Th2a} - ІЕПТ_{Th2n}}{ІЕПТ_{Th1a} - ІЕПТ_{Th1n}};$$

де $ІЕПТ_{Th2a}$ і $ІЕПТ_{Th1a}$ - до лікування

$ІЕПТ_{Th2n}$ і $ІЕПТ_{Th1n}$ - після лікування

Формули $ІЕПТ_{Th1a}$ і $ІЕПТ_{Th2a}$ та $ІЕПТ_{Th1n}$ і $ІЕПТ_{Th2n}$ дають можливість прослідкувати баланс продукції цитокінів IFN- γ і TNF- α та протилежних їх супресорних IL-4 та IL-10 до та після лікування і визначити, по якому шляху: клітинному чи гуморальному буде спрямована імунна відповідь, а значить від цього напряму залежить тривалість ремісії і наближення періоду рецидиву (табл.6.14).

Таблиця 6.14

Шкала значень індексу прогнозування тривалості ремісії у хворих на ГА БЕЕ слизової оболонки рота та губ

Тривалість ремісії (міс.)	3	6	9	12
ІПТР (бали)	3,1-4,0 і вище	2,1 - 3,0	1,6 - 2,0	0,5 - 1,5
Диспансерне спостереження (кількість викликів)	1 раз кожні 3 міс.	1 раз на 6 міс.	1 раз за 9 міс.	1 раз на рік

За даними таблиці можна визначити, якщо індекс ПТР складає від 0,5 до 1,5 балів, то ремісія буде найдовшою, а при значеннях цього індексу від 3,1 до 4,0 і більше тривалість ремісії буде найкоротшою. Відповідно, при найдовшій ремісії кількість викликів для диспансерного спостереження буде найменшою (1 раз протягом року), а при найкоротшій ремісії – кількість диспансерних відвідувань збільшується до 1 разу кожні три місяці.

6.2 Клінічна ефективність лікування ГА БЕЕ слизової оболонки порожнини рота та губ

Після розподілу 77 хворих на три дослідні групи за визначеними клінічними, імунологічними критеріями, рівнем ендогенної інтоксикації та значеннями індексів терапевтичної тактики і етіопатогенетичної терапії проводили лікування під час рецидиву та ремісії захворювання.

Основними критеріями оцінки достовірності індексів при виборі методу лікування слугувало тривале, не менше одного року, клінічне спостереження за хворими та моніторинг імунологічних показників після проведеного лікування.

При підході до вибору методу лікування на основі розрахунку розроблених індексів та показників рівня ендогенної інтоксикації, у всіх хворих спостерігалась або нормалізація імунного статусу, або визначалась тенденція до нормалізації в результаті переключення гуморальної відповіді на клітинну, що дозволяє під час ремісії захворювання проводити підтримуючу тільки імунокорегувальну та профілактичну сорбційну терапію і тим самим збільшити тривалість міжрецидивних проміжків та запобігати розвитку можливих ускладнень.

Як наслідок такого диференційованого підходу до вибору методу лікування визначався клінічний ефект у всіх хворих, чого не вдавалося досягнути при призначенні лікування без врахування типів імунопатогенезу захворювання.

Таким чином першу дослідну групу склали 25 хворих на ГА БЕЕ слизової рота і губ. Значення індексів $IEPT_{Th1}$ і $IEPT_{Th2}$ відповідно становили від 3,1 до 4,0 балів та від 3,1 до 4,0 балів, що свідчить про транзиторний імунодефіцит з переважанням гуморальної відповіді (фонові концентрації IL-4 і IL-10) під час рецидиву захворювання. Цим хворим призначали тільки етіотропну терапію для лікування кожного конкретного рецидиву. Із етіотропних препаратів був обраний Ацикловір – «золотий стандарт» лікування герпесвірусних інфекцій. Його призначали по 200мг 5 разів на добу протягом 5 діб. Детоксикаційну терапію Ентеросгелем проводили шляхом зрошення або аерозольних інгаляцій порожнини рота та аплікацій на зони ураження 4-5 разів на добу впродовж курсу лікування. Як правило, тривалість такого лікування не перевищувала 5 днів.

Другу дослідну групу склали 35 хворих на ГА БЕЕ. Значення індексів $IEPT_{Th1}$ і $IEPT_{Th2}$ були відповідно від 3,1 до 4,0 і від 4,1 до 5,0 балів, що свідчить про більш глибокі зміни в імунній системі із значним переважання гуморальної відповіді під час рецидиву. Тому в цій групі, крім етіотропної терапії ацикловіром – за схемою по 200 мг 5 разів на добу протягом 5 днів призначали імуномодулювальний препарат Лікопід по 1 мг під язик 1 раз на добу протягом 10 днів. Детоксикаційну сорбційну терапію здійснювали Ентеросгелем – місцево, як зазначено вище, а також внутрішньо – по 15 г (1 столова ложка) 1 раз на добу 10 днів.

В третій дослідній групі, що складалася з 17 хворих на ГА БЕЕ, значення індексів $IEPT_{Th1}$ і $IEPT_{Th2}$ відповідали розмаху від 3,1 до 4,0 та від 5,1 до 8,0 і вище. Високі значення балів індексу $IEPT_{Th2}$ свідчать про досить значне переважання гуморальної відповіді в рецидиві захворювання, що потребує застосування для корекції таких змін препарату із вираженою інтерфероноіндукувальною здатністю, противірусною активністю та репаративними можливостями. Лікопід по 2 мг 2 рази на добу застосовували впродовж 6 днів на фоні прийому Ацикловіру за попередньою схемою (по 200мг 5 разів на добу протягом 5 днів). Сорбційно-детоксикаційну терапію

Ербісолом підсилювали збільшенням дози до 45 г на добу за три прийоми 7 - 10 днів. Місцеву обробку вогнищ ураження поводити як було зазначено вище.

Динаміку клінічних проявів ГА БЕЕ в процесі лікування аналізували диференційовано в кожній групі хворих за строками повного або часткового регресу об'єктивних та суб'єктивних симптомів захворювання. Клінічні результати лікування ГА БЕЕ під час рецидиву представлені в таблиці 6.15.

Таблиця 6.15

Клінічна ефективність лікування ГА БЕЕ слизової рота і губ

Дослідні групи хворих за типом лікування	Результати лікування								Разом	
	Клінічне одужання (відсутність рецидивів протягом року)		Значне покращення (скорочення частоти рецидивів в 3-4р.)		Незначне покращення (зменшення частоти рецидивів в 2р.)		Відносна ефективність (відсутність наростання частоти рецидивів)			
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Група 1	-	-	-	-	-	-	25	100	25	100
Група 2	13	37,2	11	31,4	11	31,4	-	-	35	100
Група 3	8	47,1	6	35,3	3	17,6	-	-	17	100
Всього	21	27,2	17	22,1	14	18,2	25	32,5	77	100

Аналіз терапевтичної ефективності методів лікування, що були застосовані і мали патогенетичне спрямування, демонструє достатньо високу результативність, тобто клінічне одужання, в 2 і 3 групах, які отримували імуномодельюючий препарат Лікопід. Такі показники, зокрема, спостерігалися у 13 осіб з 35 (37,2%) та у 8 осіб з 17 (47,1%) відповідно.

Значне покращення, яке виражалося у скороченні рецидивів в 3-4 рази) при використанні Лікопиду в обох групах було практично з однаковою частотою – 31,4% та 35,3% відповідно.

Незначне покращення, зменшення частоти рецидивів у 2 рази, у пацієнтів 2 групи спостерігалось майже у третини – 31,4%, а у пацієнтів 3 групи – значно менше, а саме у 17,6% спостережень.

Отже, включення імунодулюючого препарату Лікопід в комплексну терапію хворих на ГА БЕЕ продемонструвало доцільність його використання при глибоких змінах в імунній системі хворих на ГА БЕЕ із значним переважання гуморальної відповіді під час рецидиву.

Клінічним результатом лікування в першій дослідній групі, де використовували етіотропний препарат Ацикловір за схемою та детоксикаційну терапію Ентеросгелем шляхом зрошення або аерозольних інгаляцій порожнини рота та аплікацій на зони ураження 4-5 разів на добу впродовж курсу лікування, була відсутність наростання частоти загострень захворювання протягом року.

Підсумовуючи клінічні результати лікування загалом в трьох дослідних групах, визначаємо високу ефективність при комплексному застосуванні препарату Лікопід за розробленими схемами – клінічне одужання (відсутність рецидивів протягом року) спостерігалось у 21 (27,2%), а значне покращення – у 17 (22,1%) хворих на ГА БЕЕ. Зменшення частоти рецидивів вдвічі (незначне покращення) зареєстровано у 14 хворих (18,2%). Водночас, у всіх хворих, яким Лікопід не призначали, а обмежувалися етіотропною терапією Ацикловіром на фоні детоксикаційної терапії, відмічено відсутність наростання частоти рецидивів, що можна роцінювати як відносну ефективність лікування.

Про клінічну ефективність проведеного лікування, певною мірою, можна судити не тільки за зменшенням частоти виникнення рецидивів, але й за тривалістю наступних періодів рецидиву та ремісії (табл. 6.16).

Як видно з таблиці 6.16, тривалість рецидиву до лікування в другій та третій дослідних групах становила $9,6 \pm 0,2$ та $13,1 \pm 0,4$ днів, що значно перевищувало значення в першій групі $7,2 \pm 0,7$, де тривалість рецидиву наближалась до класичної (до 7 днів тривалості гострого процесу).

Результати клінічного лікування за тривалістю наступних рецидивів

Дослідні групи хворих	Тривалість рецидивів (дні)		К _{еф.} тр. рец. (%)
	до лікування	після лікування	
Група 1 n =25	7,2±0,7	6,7±0,8	9,1±0,6
Група 2 n =35	9,6±0,2	7,4±0,8	26,5±0,4
Група 3 n =17	13,1±0,4	8,6±0,2	36,5±0,7

Після проведеного курсу лікування за розробленими схемами в першій дослідній групі, де використовували ацикловір на фоні детоксикаційної терапії, тривалість рецидиву практично не змінилась і становила 6,7±0,8 днів, а в другій і третій групах відмічалось скорочення в 1,3 рази (7,14±0,8 днів) та в 1,5 разів (8,6±0,2 днів) порівняно з тривалістю до лікування.

Відповідно, прослідкувати зміни в перебігу періоду ремісії можна за даними таблиці 6.17

Таблиця 6.17

Результати клінічного лікування за тривалістю ремісії

Дослідні групи хворих	Тривалість ремісії (дні)		К _{еф.} тр. рем. (%)
	до лікування	після лікування	
Група 1 n =25	89,2±0,7	91,2±0,3	92,2±0,2
Група 2 n =35	71,4±0,5	123,2±0,7	67,2±0,4
Група 3 n =17	66,7±0,3	179,6±0,	183,8±0,3

Якщо в першій дослідній групі в середньому тривалість ремісії складала 89,2±0,7днів, тобто рецидиви спостерігались майже 4 рази в рік, то після проведеного лікування ацикловіром на фоні детоксикаційної терапії, практично змін в динаміці не відбулося – рецидиви виникали з попередньою частотою (4 рази протягом року), і період ремісії залишився незмінним

(91,2±0,3 днів). В другій і третій дослідних групах до лікування тривалість ремісії складала 71,4±0,5 днів (5 рецидивів в рік) і 66,7±0,3 днів (рецидив виникав 6 разів в рік), а після лікування відповідно 123,2±0,7 днів і 179,6±0, днів, що продовжило період ремісії в 1,7 разів та 2,7 разів. Ці дані можна розцінювати як ознаку достатньо високої ефективності розроблених схем лікування ГА БЕЕ із застосуванням комплексу препаратів – противірусної, імуномодуючої та детоксикаційної дії.

Більше детально оцінку ефективності апробованих схем лікування хворих на ГА БЕЕ можна розглянути за динамікою клінічних проявів захворювання. Після проведеного курсу медикаментозного лікування у всіх хворих відзначалось зникнення основних симптомів захворювання: свербіння, пощипування, гіперемії, набряку, болю та явищ загальної інтоксикації. Ерозовані поверхні швидко епітелізувались (табл.6.18).

Як демонструють дані таблиці 6.18 щодо клінічних результатів лікування ГА БЕЕ за трьома різними схемами етіопатогенетичної терапії, максимального ефекту було досягнуто у пацієнтів 2 та 3 дослідних груп, де було застосовано комплексний вплив на різні ланки патогенезу захворювання. Так, зменшення гіперемії та набряку вже після 1-го дня лікування було визначено у 54,3% хворих 2 групи та 82,4% хворих 3 групи, в порівнянні з 1 групою, де лише у третини хворих (32,0%) було зафіксовано цей критерій. Після 2-3 доби лікування ці показники значно зростали, сягаючи 71,4% та 94,1% спостережень відповідно у 2 та 3 групах.

Аналогічна тенденція спостерігається й з терміном початку епітелізації як після 2-3 днів лікування, так і після 4-6 днів. Повна епітелізація максимально виражена у 3 групі вже на 5-6 день від початку лікування та становить 94,1%, а вже після 7-8 днів – 100%. Дещо менше – відповідно 80,0% та 94,3% - відзначено частоту повної епітелізації в 2 групі. Без імуномодуючої терапії Лікопідом в 1 групі показник повної епітелізації в різні терміни був відповідно 64,0% та 84,0%, що достовірно менше, ніж у 2 та 3 групах.

Таблиця 6.18

Клінічні результати лікування ГА БЕЕ (абс, %)

Групи хворих	Зменшення гіперемії, набряку болю, %				Початок епітелізації, %				Повна епітелізація, %				Разом	
	після 1-го дня		після 2-3 днів		після 2-3 днів		після 4-6 днів		після 5-6 днів		після 7-8 днів			
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Група 1	8	32,0	12	48,0	7	28,0	14	56,0	16	64,0	21	84,0	25	32,5
Група 2	19	54,3	25	71,4	16	45,7	26	74,3	28	80,0	33	94,3	35	45,5
Група 3	14	82,4	16	94,1	15	88,2	17	100,0	16	94,1	17	100,0	17	22,0
Всього	41	53,2	53	68,8	38	49,4	57	74,0	60	77,9	71	92,2	77	100

Про високу терапевтичну ефективність запропонованих схем лікування герпесасоційованої багато формної ексудативної еритеми з індивідуальним етіопатогенетичним спрямуванням свідчать проведені в динаміці лабораторні методи досліджень: цитологічне дослідження клітинного складу ерозивної поверхні, реакції адсорбції мікроорганізмів клітинами плоского епітелію ротової порожнини (РАМ), вмісту лізоциму, секреторного sIgA та pH ротової рідини.

Динаміка змін клітинного складу ерозивних поверхонь при ГА БЕЕ представлена в табл. 6.19. Результати цитологічного аналізу оцінювались за кількістю клітинних елементів на початку, через 2-3 дні і через 3-4 дні від початку лікування.

Аналізуючи одержані результати, можна визначити деякі закономірності змін клітинного складу ерозивних поверхонь під час комплексного лікування ГА БЕЕ за розробленими схемами.

У всіх хворих в препаратах-відбитках до лікування клітинний склад був неоднорідним і головним чином був представлений поліморфноядерними нейтрофільними лейкоцитами – незміненими або в різних стадіях дегенерації. Протоплазма останніх вакуолізована, чітко прослідковується гіперсегментація ядер.

У 42 осіб (54,5%) хворих на ГА БЕЕ тільки в перший день висипань до лікування визначалися гігантські багатоядерні клітини балонуючої дистрофії, що є маркерами вірусного ураження. На третій день після лікування в усіх групах хворих в препаратах-відбитках жодної такої клітини в полі зору не було зафіксовано. Ці дані свідчать про вірогідно низьку діагностичну точність цитологічного методу дослідження для діагностики ГА БЕЕ, водночас, для оцінки регенераторних можливостей слизової оболонки він є інформативним. До лікування в препаратах-відбитках співвідношення між незміненими нейтрофільними лейкоцитами і зруйнованими було різним в залежності від сформованих груп за спрямованим етіопатогенетичним лікуванням. Так, в першій дослідній групі, де проводили лікування етіотропним препаратом

ацикловір та детоксикаційну терапію Ентеросгелем, клінічні прояви захворювання були менш вираженими.

В першій дослідній групі до лікування незмінених форм нейтрофільних лейкоцитів було $66,7 \pm 2,3\%$, а зруйнованих лише $16,23 \pm 2,93\%$; в другій групі, навпаки, відсоток зруйнованих нейтрофільних лейкоцитів збільшувався до $34,15 \pm 2,76\%$, в той час, як кількість незмінених лейкоцитів зменшувалась до $47,21 \pm 2,81\%$. Така ж тенденція до збільшення кількості зруйнованих – $57,36 \pm 3,85\%$ і зменшення незмінених нейтрофільних лейкоцитів – до $25,36 \pm 3,23\%$ прослідковувалась в третій дослідній групі.

Незважаючи на те, що в препаратах-відбитках поле зору було рясно засіяне мікроорганізмами (переважно кокова флора) фагоцитоз був виражений недостатньо – $7,0 \pm 0,69\%$ і $2,6 \pm 0,5\%$ відповідно в другій і третій групах. Тільки в першій групі він був дещо вищий і складав $8,0 \pm 1,1\%$. Значний відсоток нейтрофільних лейкоцитів в стані дегенерації, слабо виражений фагоцитоз при значному бактеріальному обсіменінні свідчить про низьку реактивність хворих, особливо другої і третьої дослідних груп.

Поряд з нейтрофільними лейкоцитами в препаратах-відбитках зустрічались в незначній кількості лімфоцити ($3,2 \pm 0,3\%$, $3,2 \pm 0,26\%$, $2,6 \pm 0,49\%$), також, незначний відсоток вільних макрофагоцитів ($2,6 \pm 0,26\%$, $3,14 \pm 0,29\%$, $2,5 \pm 0,23\%$) та епітеліальних клітин ($3,9 \pm 0,9\%$, $4,9 \pm 0,76\%$, $9,3 \pm 1,4\%$) відповідно до першої, другої, третьої дослідних груп, що свідчить про низькі регенераторні можливості слизової оболонки порожнини рота у цих хворих. Особливо в другій і третій групах патологічний процес протікав на фоні зниженої реактивності з порушенням загального стану організму, інтоксикацією. Регенераторні можливості організму і слизової оболонки рота були виражені слабо, що знайшло підтвердження в цитологічній картині ерозивних поверхонь.

Під впливом лікування в усіх дослідних групах вже через 2-3 дні в препаратах-відбитках відмічались різкі зміни як в складі, так і в співвідношенні клітинних елементів.

Таблиця 6.19

Клітинний склад ерозивних поверхонь при лікуванні рецидивного простого герпесу (%)

Клітини	Дослідні групи хворих								
	Група 1 (n=25)			Група 2 (n=35)			Група 3 (n=17)		
	до лікування	через 2-3 дні	в кінці лікування	до лікування	через 2-3 дні	в кінці лікування	до лікування	через 2-3 дні	в кінці лікування
Нейтрофільні лейкоцити незмінені	66,7±2,3 9	15,77±3,5 5	5,0±1,61	47,21±2,8 1	15,86±0,7 5	4,5±0,55	25,36±3,2 3	20,36±0,8 3	12,03±0,3
Нейтрофільні лейкоцити зруйновані	16,2±2,9 3	9,3±1,96	1,31±0,3	34,13±2,7 6	10,29±0,6 8	3,3±0,71	57,36±3,8 5	28,0±1,84	18,0±0,6 2
Фагоцити	8,08±1,1 2	2,46±0,18	-	7,0±0,69	4,07±0,29	0,7±0,19	2,57±0,5	2,07±0,13	1,1±0,13
Лімфоцити	3,23±0,3	0,77±0,12	-	3,21±0,26	1,71±0,16	0,4±0,2	2,62±0,49	2,36±0,2	1,29±0,1 3
Вільні макрофагоцити	2,69±0,2 6	0,85±0,15	-	3,14±0,29	1,07±0,16	0,1±0,07	2,5±0,23	2,96±0,25	1,3±0,13
Епітеліальні клітини	3,92±0,8 6	70,0±5,25	93,69±1, 9	4,93±0,76	67,29±1,7 2	91,0±1,2 9	9,36±1,46	44,9±2,94	65,79±1, 4

Помітно зменшилась кількість зруйнованих нейтрофілів до $9,8 \pm 1,36\%$, $10,3 \pm 0,6\%$ і $28,0 \pm 1,8\%$ в порівнянні з такими до лікування, а кількість незмінених склала $15,8 \pm 3,5\%$, $15,9 \pm 0,75\%$, $20,3 \pm 0,8\%$ відповідно до першої, другої, третьої дослідних груп. Значне збільшення молодих епітеліальних клітин до $70,0 \pm 5,2\%$, $67,3 \pm 1,7\%$ і $44,9 \pm 2,9\%$ відповідно до розподілу груп, свідчать про значну активацію регенераторних можливостей слизової рота під впливом лікування.

Зі збільшенням кількості клітин плоского епітелію, який заповнював більшу частину поля зору в препараті-відбитку, кількість вільних макрофагоцитів і лімфоцитів поступово знижувалась. Ерозивні поверхні зменшувались в розмірі за рахунок процесу епітелізації, який починався з периферії.

Через 3-4 дні після лікування в усіх групах в препаратах-відбитках знаходили поодинокі незмінені нейтрофільні лейкоцити ($5,0 \pm 1,6\%$, $4,5 \pm 0,5\%$, $12,0 \pm 0,3\%$) відповідно, поодинокі макрофагоцити та лімфоцити. В основному все поле зору заповнювали епітеліальні клітини у вигляді значних скупчень і пластів.

Кількість епітеліальних клітин була $93,6 \pm 1,87\%$, $91,0 \pm 1,2\%$, $65,8 \pm 1,4\%$ відповідно до першої, другої, третьої груп.

Таким чином, на основі проведених цитологічних досліджень вмісту ерозивних поверхонь в динаміці лікування за запропонованими схемами, а особливо із застосуванням в другій і третій групі препарату Лікопід, а в третій – за інтенсивною схемою, важливо відмітити підвищення захисної реакції слизової оболонки порожнини рота, що сприяє швидкій епітелізації.

В комплексі методів дослідження реакцію адсорбції мікроорганізмів (РАМ) використовували для оцінки неспецифічної резистентності слизової рота в динаміці лікування.

Зміна показників реакції адсорбції мікроорганізмів клітинами епітелію слизової рота в процесі лікування рецидивного простого герпесу за різними схемами представлена в табл.6.20.

Динаміка показників РАМ при лікуванні ГА БЕЕ (%)

Групи хворих	до лікування		через 1-2 дні		в кінці лікування	
	РАМ-позитивні клітини	РАМ-негативні клітини	РАМ-позитивні клітини	РАМ-негативні клітини	РАМ-позитивні клітини	РАМ-негативні клітини
Група 1 (n=25)	56,6±5,3	43,4±5,3	60,7±3,4	39,3±3,2	69,1±2,8	30,9±2,5
Група 2 (n=35)	38,7±5,2	61,2±5,2	58,2±4,6	41,8±4,7	64,7±3,2	35,3±3,1
Група 3 (n=17)	37,5±4,0	62,5±3,8	52,8±2,7	47,2±2,7	65,7±2,3	34,3±2,3

Примітка. $p < 0,05$ – різниця у вірогідності даних на початку та в кінці лікування

Як видно з таблиці 6.20, реакція адсорбції мікроорганізмів клітинами епітелію слизової рота при ГА БЕЕ знижена в усіх дослідних групах до початку лікування (перший день рецидиву), що вказує на зниження її неспецифічної резистентності. Так, відповідно в першій, другій та третій дослідних групах кількість РАМ-позитивних клітин складала 56,6±5,3%, 38,7±5,2% і 37,5±4,0%. В процесі лікування кількість РАМ-позитивних клітин збільшується до 60,7±3,4%, 58,2±4,6%, 52,8±2,7% відповідно до розподілу груп. а значить тяжкості клінічного перебігу патологічного процесу. В кінці лікування в усіх дослідних групах спостерігається зростання кількості РАМ-позитивних клітин до 69,1±2,8%, 64,7±3,2%, 65,7±2,3% відповідно, що свідчить про підвищення неспецифічної резистентності слизової рота під впливом лікування.

Для оцінки неспецифічної резистентності слизової оболонки порожнини рота визначали вміст лізоциму та рН ротової рідини, а специфічний імунітет оцінювали за кількістю секреторного sIgA до та після проведеного лікування (табл.6.21). Як свідчать результати дослідження, вміст лізоциму, sIgA, рН ротової рідини до лікування в усіх групах був зниженим, зокрема, рівень зниження зворотно пропорційний залежності ступеню тяжкості клінічного перебігу патологічного процесу.

Показники резистентності слизової рота при ГА БЕЕ

Групи хворих	лізоцим (мг/г білка)		секреторний sIgA (г/л)		рН	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Група 1 (n=25)	6,9±0,8	8,3±0,7	0,080 ±0,005	0,083 ±0,003	6,8±0,1	6,9±0,2
Група 2 (n=35)	4,6±0,2	10,4±0,9*	0,073 ±0,00	0,085 ±0,003*	6,9±0,1	7,1±0,1
Група 3 (n=17)	2,9±0,8	12,4±0,4*	0,069 ±0,01	0,089 ±0,001*	6,9±0,2	7,2±0,1

Примітка. * $p < 0,05$ вірогідність розходження до та після лікування

Відповідно групам вміст лізоциму становив 6,9±0,8 мг/г білка, 4,6±0,2 мг/г і 2,9±0,8 мг/г білка. В процесі лікування кількість лізоциму в ротовій рідині поступово збільшується в усіх групах, але не досягає нормальних величин, що свідчить про знижену реактивність слизової – 8,3±0,7 мг/г, 10,4±0,9 мг/г, 12,4±0,4.

Для хворих на ГА БЕЕ є характерним прямо пропорційне зниження рівня лізоциму в ротовій рідині в кореляції із секреторним sIgA, який теж після проведеного лікування не досягає норми: до лікування – 0,080±0,005 г/л, 0,073±0,007 г/л, 0,069±0,012 г/л, а після лікування – 0,083±0,003 г/л, 0,085±0,003 г/л, 0,089±0,001 г/л.

Рівень рН до лікування в усіх дослідних групах знаходиться в межах 6,8±0,1, 6,9±0,1, 6,9±0,2, а після проведеного курсу лікування дещо змінюється в лужну сторону, та складає 6,9±0,2, 7,1±0,1, 7,2±0,1 відповідно.

Коливання усіх вище досліджуваних показників - лізоциму, секреторного sIgA, рН ротової рідини свідчать про низьку бар'єрну функцію слизової оболонки порожнини рота, яка не відновлюється повністю навіть після проведеного комплексного етіопатогенетично спрямованого лікування,

але слід зазначити, що найбільша тенденція до вирівнювання цих показників спостерігається в третій дослідній групі, де застосовували інтенсивну терапію Лікопідом із активною детоксикаційною терапією на тлі етіотропного базового препарату із противірусною дією. Отже, в третій дослідній групі кількість лізоциму після лікування збільшилася в 4,3 рази; sIgA – в 1,3 рази, рН змінилась незначно – в 1,04 рази по відношенню до показників визначених до лікування. В другій групі, де застосовували в комплексному лікуванні препарат Лікопід за щадною схемою, кількість лізоциму збільшилася в 2,3 рази, sIgA – в 1,2 рази, рН – в 1,03 рази відносно цих показників до лікування. Найменші зміни відбулися в першій дослідній групі, де лікування проводилося тільки етіотропним препаратом та місцевою детоксикаційною терапією – кількість лізоциму збільшилася в 1,2 рази, sIgA – в 1,04 рази, рН – в 1,01 рази по відношенню до лікування. Тобто найменша тенденція до збільшення значень показників була в першій групі, де застосовували тільки етіотропний препарат, що фактично не впливає на стан резистентності слизової рота і не підвищує її бар'єрної функції.

Отже порівняння загальних змін показників лізоциму, sIgA, рН ротової рідини до і після лікування загалом по групах свідчить про збільшення рівня лізоциму в 2,2 рази, sIgA - у 1,2 рази та рН - в 1,03 рази, що свідчить про важливість комплексного застосування (загального і місцевого) лікарських засобів з етіотропною, імуномодулювальною та детоксикаційною дією в лікуванні хворих на ГА БЕЕ слизової оболонки порожнини рота та губ і підтверджує потребу лікування і диспансерного спостереження за цим контингентом хворих.

Резюме:

1. Висока клінічна ефективність лікування досягається при комплексному застосуванні препаратів Лікопід із детоксикаційною терапією Ентеросгелем на загальному та місцевому рівнях за розробленими схемами та індивідуальним підбором цих схем:

- клінічне одужання (відсутність рецидивів протягом двох років) у 21 хворого (27,2%);
- значне покращення (скорочення частоти рецидивів у 3-4 рази) у 17 хворих (22,1%);
- незначне покращення (зменшення частоти рецидивів у 2 рази) у 14 хворих (18,2%).

2. Відносна ефективність (відсутність наростання частоти рецидивів) у 25 хворих (32,5%) при лікуванні тільки етіотропним препаратом ацикловір на фоні місцевої детоксикаційної терапії Ентеросгелем

3. Тривалість рецидиву після лікування з препаратом Лікопід за щадною схемою на фоні місцевої детоксикаційної терапії Ентеросгелем зменшилась у 1,4 рази, а застосування інтенсивної схеми лікування Лікопідом на фоні внутрішнього прийому Ентерсгелю та його місцевого застосування в порожнини рота – в 1,6 рази, а тривалість ремісії продовжилась в 1,7 рази і в 2,7 разів відповідно.

4. При лікуванні етіотропним препаратом ацикловір на фоні місцевої детоксикаційної терапії Ентеросгелем частота рецидивів, їх тривалість та тривалість періоду ремісії практично не змінювались, їх наростання теж не спостерігалось.

5. У жодній із досліджуваних груп після лікування побічних ефектів та клінічного погіршення не спостерігалось.

6. У всіх досліджуваних групах хворих на ГА БЕЕ до лікування спостерігається зниження бар'єрної функції слизової, про що свідчить низькі значення лізоциму, sIgA, рН ротової рідини.

7. Після проведеного лікування значення показників лізоциму, sIgA, рН збільшилися в 2,2 рази, в 1,2 рази, в 1,3 рази відповідно по відношенню цих значень до лікування, але не досягали норми, що підтверджує потребу лікування і диспансерного спостереження за хворими на рецидивний простий герпес слизової рота і губ.

6.3. Імунний статус хворих на герпесасоційовану багатобачну еритему після проведеного лікування

6.3.1. Стан клітинної ланки імунітету хворих на ГА БЕЕ після лікування. Для визначення терапевтичної ефективності лікування ГА БЕЕ із застосуванням засобів патогенетичного спрямування Лікопиду та Ентеросгелю на фоні етіотропної терапії Ацикловіром нами було проведено дослідження динаміки показників імунологічної реактивності (див. розділ 2).

При вивченні стану лімфоцитарних популяцій і субпопуляцій периферійної крові хворих на ГА БЕЕ після лікування були отримані наступні результати (табл.6.22).

Таблиця 6.22

Показники клітинної ланки імунітету у хворих на ГА БЕЕ після лікування (%)

Імунологічні показники, %	Дослідні групи		
	група 1 (n=25)	група 2 (n=35)	група 3 (n=17)
CD3	57,2±0,9	55,1±1,5	54,4±1,2
CD4	31,9±0,9*	31,9±1,2	32,1±4,0*
CD8	24,2±1,0*	21,1±1,3	22,6±1,5*
CD19	29,1±0,8	22,2±1,3	21,2±1,3
CD16	5,5±0,1*	6,21±0,1	6,45±0,42*
CD4/CD8	1,37±0,06	1,1±0,1	1,15±0,42

Примітка. $p < 0,05$ – відмінності достовірні між дослідними групами.

Середній вміст загальної кількості CD3+Т-лімфоцитів у обстежених хворих 2-ої групи знаходився на рівні 55,1±1,5%. Це нижче показників у хворих до проведеного лікування – 61,5±1,2%, та достовірно нижче рівня 1-ої групи – 57,2±0,9%. Середній показник CD3+клітин у пацієнтів 3-ої дослідної групи становив 54,4±4,2%, що достовірно нижче рівня хворих до лікування –

66,1±4,2% і осіб 2-ої дослідної групи – 55,1±1,5% та може бути порівняний з відповідними показниками контрольної групи.

Кількісні показники CD4+позитивних клітин у пацієнтів 2-ої групи склали 31,9±1,2%, у хворих 3-ої дослідної групи знаходились на рівні 32,1±4,0%. Це достовірно відрізняється від показників хворих до лікування – 24,3±1,7%, та 1-ої групи – 31,9±0,9%. Середній показник CD8+ в периферійній крові хворих на ГА БЕЕ 2-ої та 3-ої дослідних груп знаходився на рівні 21,1±1,3% та 22,6±1,5%. Це значно нижче середніх показників хворих до лікування – 27,2±1,1% і 28,4±2,6% відповідно, та показників 1-ої групи – 24,2±1,0%. У 2-ій дослідній групі хворих середні показники CD19+клітин становили 22,2±1,3%, у 3-ій дослідній групі – 21,2±1,3%. Це достовірно відрізняється від 1-ої групи – 29,1±0,8% і від показників до лікування 36,1±1,2% і 37,3±4,2% відповідно.

Показник CD16+клітин у хворих на ГА БЕЕ 2-ої дослідної групи знаходився на рівні 6,21±0,1%, що достовірно відрізняється від значень хворих до лікування 5,0±0,2% та контрольної дослідної групи – 5,5±0,1%. У хворих 3-ої групи показник CD16+клітин становив 6,45±0,1%, що достовірно вище рівня хворих до лікування 4,9±0,1% та може бути порівняним з хворими 1-ої групи – 5,5±0,1%. Середній показник співвідношення (CD4+/CD8+) у хворих 2-ої та 3-ої дослідних груп після лікування був достовірно вище рівня цих значень до лікування – 1,0±0,2% і 0,9±0,2% відповідно та відрізнявся від середніх значень хворих 1-ої групи – 1,37±0,06%. Між цими показниками спостерігається достовірна відмінність ($p<0,05$).

6.3.2. Стан гуморальної ланки імунітету у хворих на ГА БЕЕ після лікування. Характер змін гуморальної ланки імунної системи у хворих на герпесасоційовану багато формну ертему після проведеного лікування представлені в табл.6.23.

Показники гуморальної ланки імунітету у хворих на ГА БЕЕ після лікування

Імунологічні показники	Дослідні групи		
	група 1 (n=30)	група 2 (n=38)	група 3 (n=37)
IgA, г/л	1,67±0,05*	1,4±0,12	1,5±0,14*
IgM, г/л	1,57±0,6	1,36±0,2	1,38±0,16
IgG, г/л	14,4±0,33*	11,0±0,1	12,5±1,64*
ЦІК, од.опт.щільн.	0,15±0,01*	0,12±0,01	0,10±0,02*

Примітка. * $p < 0,05$ – відмінності достовірні між дослідними групами.

Середні показники сироваткового IgA у обстежених хворих 2-ої дослідної групи знаходилось на рівні (1,4±0,12г/л), що достовірно вище порівняно з хворими до проведеного лікування (1,3±0,1 г/л). У пацієнтів 3-ої дослідної групи середній рівень сироваткового IgA складав (1,5±0,14 г/л), і був нижчим рівня хворих 1-ої дослідної групи.

Середнє значення сироваткового IgM у обстежених хворих 2-ої терапевтичної групи знаходилося на рівні 1,36±0,2 г/л і практично не змінювалось із показниками у хворих до лікування – 1,35±0,2 г/л але не досягає рівня значень 1-ої групи – 1,57±0,6 г/л. У хворих 3-ої дослідної групи вказаний показник становить 1,38±0,16 г/л, що відрізняється від хворих до проведеного лікування 1,37±0,3 г/л та 1-ої групи - 1,57±0,6 г/л.

Середнє значення показників IgG в 2-ій і 3-ій групах складає 11,0±0,1г/л і 12,5±1,6 г/л та істотно не відрізняється від середніх показників хворих до проведеного лікування – 12,1±0,5 г/л і 13,04±1,3 г/л та достовірно відрізняється від показників 1-ої групи – 14,4±0,33 г/л ($p < 0,05$). В 2-ій дослідній групі рівень IgG становив 11,0±0,1г/л, у пацієнтів 3-ої групи – 12,5±1,6 г/л, що не значно відрізняється між собою.

Середнє значення рівня ЦІК у сироватці крові хворих на ГА БЕЕ після проведеного лікування у 2-ій дослідній групі становило $0,12 \pm 0,01$ од.опт.щ., в хворих 3-ої дослідної групи – $0,10 \pm 0,02$ од.опт.щ. Це достовірно відрізняється від аналогічних показників у хворих до проведеного лікування $0,14 \pm 0,02$ од.опт.щ. та 1-ої групи – $0,15 \pm 0,01$ од.опт.щ. і можуть бути порівняні між собою.

Отже, вищенаведені результати досліджень дають можливість зробити висновок, що включення до комплексного лікування рецидивів ГА БЕЕ імуномодулювального препарату Лікопід на фоні системної детоксикаційної терапії Ентеросгелем дає можливість більш ефективно досягти позитивної динаміки в регуляції клітинних та гуморальних ланок імунітету. Це дає підставу до включення їх в комплексну патогенетичну терапію герпесасоційованої багатформної ексудативної еритеми.

Резюме.

1. Під дією препарату Лікопід на фоні системної детоксикаційної терапії Ентеросгелем у хворих на ГА БЕЕ збільшується в 1,3 рази кількість CD4+клітин в порівнянні з показниками до лікування, а в 1-ій дослідній групі – збільшується тільки в 1,1 рази.

2. Також в другій і третій дослідних групах в 1,2 рази і в 1,3 рази відповідно зменшується кількість CD8+клітин, а в 1-ій групі – тільки в 1,04 рази, тобто мало змінюється.

3. Кількість CD16+NK-клітин в 1-ій дослідній групі, де лікування проводилось виключно ацикловіром, практично не змінилась, а в 2-ій і 3-ій групах після лікування збільшилась в 1,2 рази і в 1,3 рази.

4. Вміст IgG незначно зменшувався в усіх трьох дослідних групах, після проведеного курсу лікування – в 1,04 рази, в 1,1 рази, в 1,2 рази відповідно.

5. За даними проведеного дослідження можна відмітити значний імунокорегувальний ефект саме препарату Лікопід за інтенсивною схемою на

фоні системної детоксикаційної терапії Ентеросгелем, які застосовувалися в комплексному етіопатогенетичному лікуванні хворих на ГА БЕЕ.

6. Підтверджено, що під дією терапії з використанням виключно тільки етіотропного препарату ацикловір, імунологічні показники практично не змінювались. Тобто ацикловір не має протирецидивного впливу у хворих на ГА БЕЕ.

6.3.3. Стан цитокінового фону периферійної крові хворих на ГА БЕЕ після лікування. Питання доцільності використання імуномодуляторів в комплексному лікуванні ГА БЕЕ в поєднанні з системною детоксикаційною терапією може бути розкрито шляхом дослідження динаміки цитокінового фону периферійної крові хворих, адже саме ці показники слугують критерієм протизапальної та імуномодельюючої активності [43, 60].

З огляду на важливу роль функціональної активності лімфоцитів в імунопатогенезі герпесасоційованої багато формної ексудативної еритеми, ми зважили на доцільне визначити вплив імуномодулюючої терапії Лікопідом, комбінованої із системною детоксикаційною терапією Ентеросгелем на вміст у крові, у хворих на ГА БЕЕ деяких ключових цитокінів, порушення рівня яких, як було нами визначено на попередніх етапах виконання роботи. Це, насамперед, стосується зниження продукції IFN- γ , TNF- α , при гіперпродукції IL-4 і IL-10.

Отримані раніше результати, які свідчили про девіацію функціональної активності Т-хелперів 1 і 2 типів, пов'язану з підвищенням продукції IL-4 і IL-10 другими і зниженням IFN- γ та TNF- α першими – дозволили виявити деякі характерні риси імунопатогенезу герпесасоційованої багатоформної ексудативної еритеми, тим більше, що подібні зміни меншою мірою, але наявні при простому герпесі [123]. В умовах високої продукції IL-4 та IL-10 у хворих на ГА БЕЕ пригнічується функція клітин моноцитарно-макрофагального ряду та Т-хелперів 1-го типу. Найчастіше страждає продукція імунокомпетентними клітинами IL-12, що є необхідним чинником для переходу «наївних» Т-хелперів у Т-хелпери

першого типу. При цьому порушується процес дозрівання клітин і пригнічується їхня функція, пов'язана з продукцією IFN- γ та TNF- α . Ці ключові цитокіни необхідні для дозрівання натуральних кіллерів (NK) та формування повноцінної клітинної імунної відповіді [5, 6, 155]. У зв'язку з цим актуальним є пошук шляхів впливу на дані ланки імунітету при ГА БЕЕ для підвищення ефективності спрямованого лікування.

З метою оцінки ефективності комплексного лікування нами було досліджено вплив препарату Лікопід в комбінації з комплексною детоксикаційною терапією Ентеросгелем на продукцію ключових цитокінів Т-хелперами 1 типу (IFN- γ , TNF- α), та 2-го типу (IL-4, IL-10) у 77 хворих на герпесасоційовану багатофрмну ексудативну еритему, які були попередньо розподілені на три дослідні групи. Продукцію цитокінів визначали за допомогою імуноферментного методу ELISA з використанням тест системи фірми «DIACLONE» (Франція).

Порівняльні величини отриманих показників IL-4, IL-10, IFN- γ , TNF- α у хворих на ГА БЕЕ представлені в табл. 6.24.

Таблиця 6.24

Показники продукції цитокінів у хворих на ГА БЕЕ після лікування

Цитокіни, pg/ml	Група 1 (n=25)	Група 2 (n=35)	Група 3 (n=17)
IFN- γ	0,6 $\pm$ 0,1*	1,2 $\pm$ 0,2	1,5 $\pm$ 0,3*
TNF- α	0,9 $\pm$ 0,1	0,7 $\pm$ 0,1	0,8 $\pm$ 0,2
IL-4	40,1 $\pm$ 0,8*	31,9 $\pm$ 0,1	32,1 $\pm$ 0,1*
IL-10	61,0 $\pm$ 0,1	56,1 $\pm$ 1,1	58,1 $\pm$ 1,2

Примітка. * $p < 0,05$ – відмінності достовірні між дослідними групами.

Як видно з таблиці 6.24, рівень продукції цитокінів клітинами периферійної крові хворих на ГА БЕЕ після проведеної терапії з використанням препарату Лікопід становив для IL-4 32,1 $\pm$ 0,1pg/ml, IL-10 – 58,1 $\pm$ 1,2 pg/ml, IFN- γ – 1,5 $\pm$ 0,3 pg/ml і для TNF- α – 0,8 $\pm$ 0,2 pg/ml відповідно. Дані показники значно вищі ніж у осіб, що отримували тільки етіотропне лікування (група 1): IL-4 – 40,1 $\pm$ 0,8 pg/ml, IL-10 – 61,0 $\pm$ 0,1 pg/ml, IFN- γ –

$0,6 \pm 0,1$ pg/ml і $\text{TNF-}\alpha - 0,9 \pm 0,1$ pg/ml та можуть бути порівняні з показниками 2-ої дослідної групи: IL-4 – $31,9 \pm 0,1$ pg/ml, IL-10 – $56,1 \pm 1,1$ pg/ml, IFN- $\gamma - 1,2 \pm 0,2$ pg/ml, $\text{TNF-}\alpha - 0,7 \pm 0,1$ pg/ml.

Рецидив захворювання характеризується викидом у кров великої кількості запальних медіаторів, центральне місце серед яких відведено гістаміну. Запалення в цей період захворювання пов'язане з продукцією цитокінів Th2 профілю, основними з яких є IL-4 і IL-10. Наступний період запалення характеризується посиленою експресією молекул адгезії на ендотелії судин ураженої слизової й вивільненням цитокінів і медіаторів запалення з хемоаттрактивною активністю. Поступово в запаленні стають домінуючими хелпери Th1 типу та продукція IFN- γ . Особлива роль у цей період приділяється цитокіном IL-10 і IL-4, що відіграють особливу роль при імунній відповіді, сприяючи Т-клітинній толерантності й запобігання запалення в слизовій оболонці.

Проведені дослідження підводять нас до думки про можливість використання препарату Лікопід, тому що він викликають збільшення рівня продукції IFN- γ клітинами периферійної крові й тим самим сприяють зміщенню балансу Th1/Th2 у бік переважання Th1 відповіді.

Для підвищення ефективності лікування хворих на ГА БЕЕ слизової оболонки порожнини рота і губ використовували розроблені індекси спрямованої етіопатогенічної терапії, які сприяли утримуванию балансу між Тхелперами 1 типу (Th1) і Тхелперами 2 типу (Th2), а значить і подовженню ремісії та скороченню тривалості рецидивів і зменшення частоти їх виникнення (попередні дані описані в розділі 3.5).

В табл. 6.25. представлені значення індексів терапевтичної тактики та індексу етіопатогенічної терапії Th1 і Th2 під час рецидиву ГА БЕЕ.

Значення індексів під час рецидиву ГА БЕЕ (в балах)

Групи хворих	Рецидив				Строки диспансерного спостереження
	ІТТ	ІЕПТ _{Th1}	ІЕПТ _{Th2}	ІПТР	
Група 1 n=25	0,5-1,5	3,1-4,0	3,1-4,0	3,1-4,0 і >	1 раз в 3 місяці
	1,0±0,1	3,2±0,1	3,7±0,3	3,4±0,2	
Група 2 n=35	1,6-2,1 і вище	3,1-4,0	4,1-5,0	2,1-3,0	1 раз на 6 міс
	2,1±0,2	3,2±0,2	4,8±0,5	2,5±0,1	
Група 3 n=17	1,6-2,1 і вище	3,1-4,0	5,1-8,0	0,5-2,0	1 раз в 9 міс. і до 1 року
	2,5±0,3	3,5±0,5	7,2±0,5	1,9±0,1	

Таким чином при середньому значенні клінічного індексу терапевтичної тактики $1,0 \pm 0,1$ в першій дослідній групі значення індексів етіопатогенетичної терапії ІЕПТ_{Th1} і ІЕПТ_{Th2} були відповідно $3,2 \pm 0,1$ і $3,7 \pm 0,3$. Тобто по переважанню значень балів ІЕПТ_{Th2} можна судити про зміни в співвідношенні Th1 і Th2 типу в бік Th2 типу, що свідчить про рецидив захворювання. Схожі зміни показників індексів відбувалися в другій і третій дослідних групах хворих на ГА БЕЕ: ІЕПТ_{Th1} і ІЕПТ_{Th2} становили $3,2 \pm 0,2$ і $4,8 \pm 0,5$ відповідно. А в третій групі – ІТТ дорівнював $2,5 \pm 0,3$ балів і ІЕПТ_{Th1} – $3,5 \pm 0,5$ та – ІЕПТ_{Th2} $7,2 \pm 0,5$. Зі збільшенням значень показників ІТТ в усіх дослідних групах збільшувалися і значення індексів ІЕПТ_{Th1} і ІЕПТ_{Th2}. Для рецидиву ГА БЕЕ характерними були зміни показників ІЕПТ_{Th1} ближче до нижньої межі значень, що свідчить про низький рівень продукції IFN- γ і TNF- α Th1 типу. А зміни показників ІЕПТ_{Th2} ближче до верхньої межі значень свідчить про перевагу продукції IL-4 і IL-10 Th2 типу. В залежності від дії на баланс між Th1 першого типу і Th2 другого типу можна впливати на перебіг захворювання, переключаючи гуморальну імунну відповідь на

клітинну і тим самим переводячи рецидив захворювання в ремісію. За різницею показників індексів $IEPT_{Th1}$ та $IEPT_{Th2}$ до та після лікування і їх співвідношенням був виведений індекс прогнозування тривалості ремісії ПТР.

За значеннями балів цього індексу була розроблена схема строків диспансерного спостереження за хворими на ГА БЕЕ. Якщо значення індексу ПТР було в межах від 3,1 до 4,0 і більше (наприклад, $3,6 \pm 0,1$) ремісія тривала 3 місяці, тобто такі хворі потребували диспансерного виклику 1 раз у 3 місяці. Якщо індекс ПТР був у межах від 2,1 до 3,0 (в другій дослідній групі $2,5 \pm 0,1$) то можна говорити про тривалість ремісії до 6 місяців і проводити огляд таких хворих 1 раз у півроку. При значенні індексу ПТР від 0,5 до 2,0 ($1,9 \pm 0,1$ у третій дослідній групі) тривалість ремісії найдовша від 9 місяців до 1 року. Таких хворих обстежують 1 раз протягом року.

В залежності від анамнезу і клінічних даних (частота, тривалість рецидиву, суб'єктивних і об'єктивних симптомів) визначають обсяг лабораторного обстеження хворих на ГА БЕЕ. При імунологічному дослідженні проводять моніторинг імунологічних показників, а саме співвідношення імунорегуляторних субпопуляцій $CD4+/CD8+$, цитокінів $IFN-\gamma$, 2 другого типу, за значеннями шкал яких визначають відповідні індекси $IEPT_{Th1}$ і $IEPT_{Th2}$ і призначають етіопатогенетичне лікування для підтримання стійкої ремісії. Значення показників індексів представлені в табл.6.26.

Значення індексів в першій дослідній групі, в якій проводилося лікування тільки етіотропним препаратом ацикловір за схемою, свідчить про наближення рецидиву у цих хворих, так як в першу чергу звертає на себе увагу високий бал індексу $IEPT_{Th2}$, який означає, що імунна відповідь формується за гуморальним типом і в сироватці крові накопичуються супресорні цитокіни IL-4 і IL-10.

Значення індексів ІЕПТ_{Th1} і ІЕПТ_{Th2} знаходиться в таких межах, що потрібне тільки етіотропне лікування і спрямоване на купірування кожного конкретного рецидиву ГА БЕЕ, який виникає 3-4 рази на рік, тобто період ремісії буде коротким. Але потрібно відмітити, що в даній групі не спостерігались тенденції до наростання частоти рецидивів.

В другій дослідній групі після проведеного лікування досягали стійкої ремісії протягом 6 місяців після чого відомі показники імунограми змінювались, клітинний тип імунної відповіді переключався на гуморальний, що свідчило про наближення рецидиву. Якщо через 6 місяців індекси ІТТ, ІЕПТ_{Th1}, ІЕПТ_{Th2} мали значення $1,9 \pm 0,1$, $1,8 \pm 0,2$, $0,7 \pm 0,1$ відповідно, то лікування призначали імуномодулювальний препарат Лікопід на тлі щадної детоксикаційної терапії Ентеросгелем, що давало можливість подовжити ремісію до 1 року.

В третій дослідній групі після проведеного лікування стійкої ремісії досягали від 9 місяців до 1 року. Збільшення показників супресорних цитокінів ІL-4 і ІL-10 свідчить про наближення рецидиву. Тому так важливо вчасно призначати імуномодулюючий препарат, зокрема, Лікопід, з γ -інтерфероніндукувальними властивостями в стадії ремісії, при незначних змінах балансу Th1/Th2, щоб запобігти рецидиву.

Показники індексів ІТТ, ІЕПТ_{Th1} і ІЕПТ_{Th2} через 1 рік в цій групі були на рівні $2,1 \pm 0,1$, $2,3 \pm 0,2$ і $3,8 \pm 0,5$ відповідно, що свідчить про наближення рецидиву і потребує підтримувального лікування при ремісії імуотропним препаратом Лікопід на фоні системної детоксикаційної терапії Ентеросгелем за розробленою схемою. Отже, враховуючи імунопатогенез розвитку захворювання та індивідуальні особливості порушень імунної відповіді під час рецидиву та ремісії, розроблені індекси дають можливість диференційованого вибору методу терапії в кожному конкретному випадку, що підвищує клінічну ефективність лікування хворих на герпесасоційовану багатформну ексудативну еритему, дає можливість спрогнозувати тривалість ремісії, а відповідно розробити карту диспансерного

спостереження на основі моніторингу основних клінічних і імунологічних показників та визначити необхідний мінімум лабораторних тестів для обстеження хворих на ГА БЕЕ. Алгоритм ведення хворого на ГА БЕЕ представлено на рис.6.1.

Резюме.

1. Використання препарату Лікопід в комбінації із системною детоксикаційною терапією (Ентеросгелем) під час рецидиву ГА БЕЕ збільшує продукцію IFN- γ в 4 рази та в 7,5 разів відповідно. Тобто завдяки дії препарату Лікопід відбувається зміщення у бік Th1 типу клітинної відповіді та швидко купірується рецидив.

2. Препарат Лікопід зменшує кількість IL-4 і IL-10 в крові хворих в 1,2 і 1,3 рази відповідно, що подовжує період ремісії.

3. Переважання значень балів індексів ІЕПТ_{Th2} від 3,1 до 8,0 свідчить про підвищену продукцію супресорних цитокінів IL-4 і IL-10, що спостерігається в рецидиві ГА БЕЕ, або пророкує його наближення.

4. Значення балів індексу ІЕПТ_{Th1} від 2,1 до 4,0 свідчить про переважання продукції цитокінів IFN- γ і TNF- α , а значить підвищення функції Th1 першого типу і купірування рецидиву.

5. Співвідношення індексів ІЕПТ_{Th1} і ІЕПТ_{Th2} до та після лікування надало можливість розробити індекс прогнозування тривалості ремісії ПТР. Якщо значення індексу від 3,1 до 4,0 і більше – частота рецидивів наростає, ремісія триває три місяці, від 2,1 до 3,0 – ремісія триває 6 місяців, від 0,5 до 2,0 – ремісія триває близько року. Визначення індексів ІЕПТ_{Th1} і ІЕПТ_{Th2} дає можливість етіопатогенетичного лікування герпесасоційованої багатформної ексудативної еритеми під час рецидиву та ремісії.

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

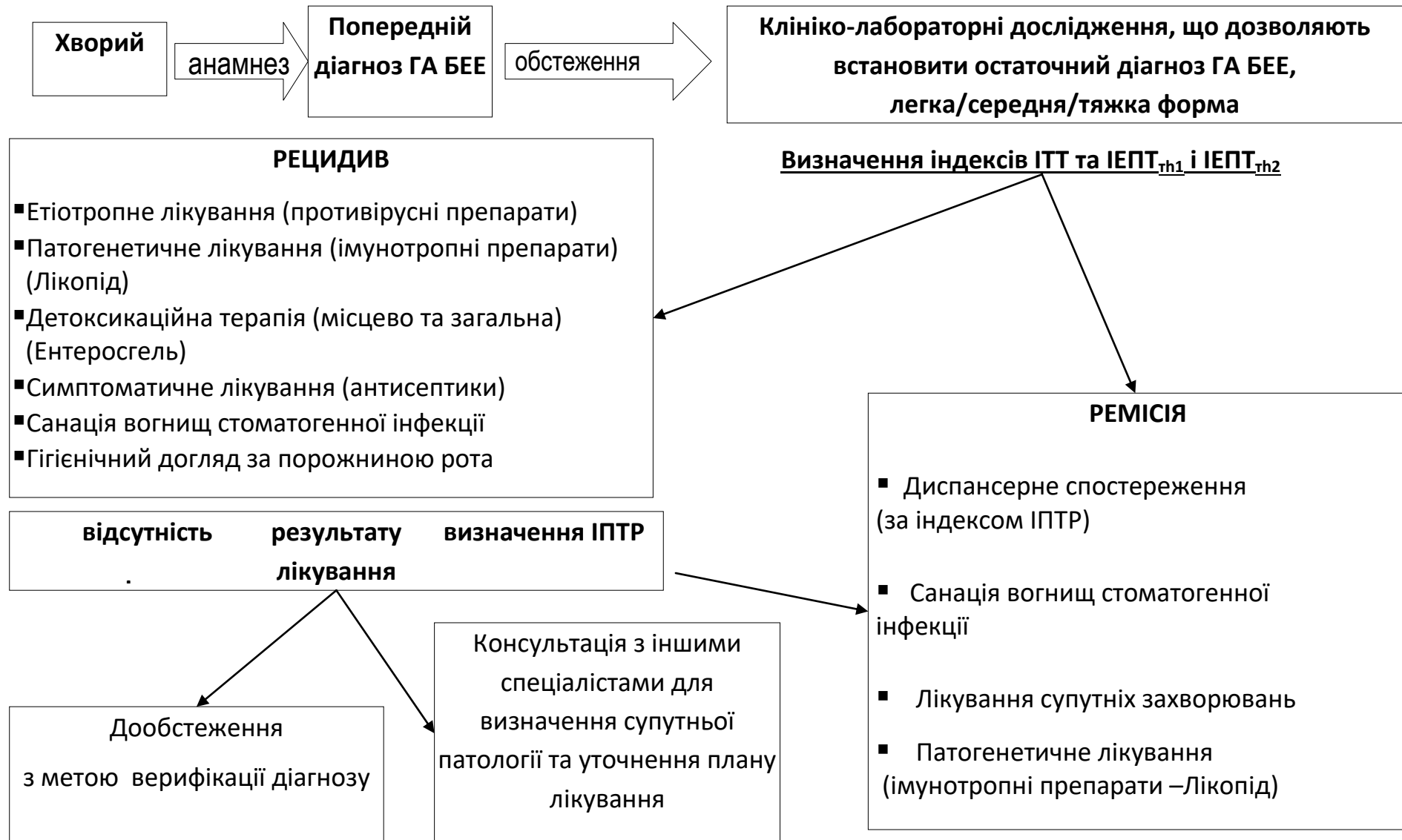


Рис. 6.1. Алгоритм діагностики та лікування хворих на ГА БЕЕ.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

В структурі стоматологічних захворювань запального характеру багатформна ексудативна еритема (БЕЕ) посідає значуще місце та характеризується різноманітністю проявів, тяжкістю ураження не тільки слизової оболонки порожнини рота (СОПР), а й інших слизових та шкіри [17, 50]. Упродовж останніх років дослідники відмічають зростання частоти тяжких, хронічних, торпідних форм БЕЕ, з перманентними рецидивами, залежністю, в аспекті етіології та перебігу, від поширених вірусних захворювань, зокрема, простого герпесу [152, 158, 175].

В структурі неспецифічних запальних дерматостоматитів БЕЕ зустрічається в межах від 8 до 19% [164], її рецидивуючий перебіг спостерігається у 30% хворих [167].

Частота діагностики герпес-асоційованої форми БЕЕ (ГА БЕЕ) серед хворих на БЕЕ варіює від 30 до 93% [168]. Така достатньо висока частота ГА БЕЕ обумовлює проблему диференційної діагностики уражень СОПР в колі різноманіття неспецифічних екзантематозних висипів, частіше спричинених вірусною інфекцією (ентеровірусами, герпесвірусами, респіраторними вірусами (риновірус, аденовірус, вірус парагрипу тощо), які зі значною частотою симулюють прояви БЕЕ як в порожнині рота, так і в поєднанні з ураженнями губ та шкіри. Усе це визначає необхідність пошуку нових методів, які б дозволили підвищити об'єктивність та якість диференційної діагностики БЕЕ, у тому числі ГА БЕЕ.

Дослідження особливостей патогенезу та перебігу ГА БЕЕ не втрачають своєї актуальності. Як зазначають дерматологи, стоматологи, педіатри, у більшості дітей та дорослих з БЕЕ це захворювання викликає вірус простого герпесу 1-го і 2-го типів [170, 173]. Попередній простий герпес губ відзначається приблизно у 50 % осіб з БЕЕ. Простий герпес губ може передувати початку уражень шкіри, спостерігатися одночасно або проявлятися після того, як мішенеподібні елементи БЕЕ вже з'явилися.

Найчастіше герпес губ передусе виникненню мішене подібних уражень БЕЕ за 3-14 днів. Припускають, що більшість випадків у дітей і молодих людей обумовлено вірусом простого герпесу 1-го типу, але повідомлялося про підтверджені випадки вірусу простого герпесу 2-го типу у цієї категорії хворих [180].

Більша частина сучасних знань щодо БЕ пов'язана з дослідженням герпес-асоційованої ГА БЕЕ [181, 185, 190, 192]. В межах уражень слизової болонки та епідермісу наявні не тільки кодовані вірусом простого герпесу білки, але і ДНК цих вірусів, які можна виявити в початкових елементах - еритематозних вогнищах у 80 % осіб з БЕЕ [197]. Присутність фрагментів ДНК вірусів простого герпесу (найчастіше складених з послідовностей, які кодують його ДНК-полімеразу) в межах уражень, а також експресію кодованих вірусом антигенів на епітеліоцитах можна тлумачити як доказ на користь реплікації вірусу простого герпесу у межах ділянок слизової болонки та шкіри. Однак реплікація повинна бути на низькому рівні, тому зазвичай вірус простого герпесу неможливо культивувати з уражень БЕЕ [200]. Вважають, що запалення в уражених ділянках є частиною специфічної відповіді господаря на вірус простого герпесу. Особи з ГА БЕЕ мають нормальний імунітет до вірусу, але, можливо, у них є перешкода для видалення цього вірусу з інфікованих клітин; в ділянках ураження вірусна ДНК може зберігатися впродовж 3 місяців, навіть після того, як ураження вже зажило. Розвиток уражень запускається послідовностями ДНК вірусом простого герпесу у шкірі та слизових оболонках і рекрутуванням вірус-специфічних клітин Т-хелперів 1-го типу, які виробляють γ -інтерферон у відповідь на вірусні антигени. Вважають, що за цим слідує «автоімунна» відповідь, що виникає у результаті рекрутування Т-клітин, які відповідають на автоантигени, котрі вивільняються лізованими / апоптозними клітинами, що містять вірусний антиген. Зовсім недавно було продемонстровано, що описані вище фрагменти ДНК вірусу простого герпесу транспортуються

попередниками клітин Лангерганса CD-34 периферійної крові в місця, в яких розвиватимуться елементи ураження при БЕЕ [83].

На теперішній час значну увагу приділяють дослідженню імунологічних критеріїв діагностики при герпес-асоційованій багатоформній ексудативній еритемі. Патоморфологічні дослідження свідчать про участь імунних механізмів в патогенезі БЕЕ. У поверхневих судинах виявлені відкладення C3, IgM та фібрину. В клітинному інфільтраті переважають CD8+цитотоксичні лімфоцити. Вони викликають апоптоз та загибель клітин епітелію, експресуючи білки-перфорини. При вивченні імунологічних особливостей у хворих на ГА БЕЕ у більшості хворих виявлено підвищення CD34+ клітин. Показано, що у хворих на ГА БЕЕ відбувається зниження α - та γ -інтерферону [34]. Тривала стимуляція вірусними або бактеріальними антигенами імунокомпетентних клітин (Т та В лімфоцитів у хворих на інфекційно-алергічну багатоформну ексудативну еритему призводить до гіперпродукції протизапальних цитокінів [163].

Прогностичними критеріями, що підвищують ризик розвитку захворювання, є збільшення спонтанної продукції IL-4 и IL-6. Ці фактори свідчать про поляризацію імунної відповіді у направленні Th2 [147, 182]. Це підтверджується і у інших дослідженнях, де показано збільшення продукції мононуклеарами крові IL-4 та пригнічення секреції TNF- α , IL-2, IL-12 [147, 162]. У дослідженнях, проведених дерматологами [84], у зоні ураженої шкіри хворих на БЕЕ виявлено значну кількість цитотоксичних лімфоцитів, які проліферують під впливом IL-6. Іншими дослідниками [1,4,201] у хворих на ГА БЕЕ виявлено достеменно високий вміст циркулюючих цитокінів (IL-1- β , ФНП-альфа та IL-6) разом зі зниженням вмісту лейкоцитів, відносної кількості зрілих лімфоцитів (CD3+) та підвищенням відносної кількості CD4+ та CD8+ позитивних клітин, що, на думку автора, свідчило про ступінь активності патологічного процесу поряд із імунодефіцитом за клітинним типом.

В інших роботах наведені дані про розбіжності у спонтанній та індукованій продукції цитокінів у хворих на ГА БЕЕ та БЕЕ [8]. У хворих на ГА БЕЕ на відміну від інших форм БЕЕ спостерігали нормальні рівні ІЛ-4, збереження індукованої продукції ІЛ-6 [129]. Також є дані про те, що для ГА БЕЕ є характерним виснаження індукованої продукції ІЛ-4 та ІЛ-6, що автори інтерпретують як прояви імунodefіциту недиференційованого типу, притаманного імуногенезу часто рецидивуючого простого герпесу [200]. При вивченні рівнів сироваткових цитокінів у хворих на БЕЕ було досліджено дисбаланс в цитокіновому профілі у вигляді значного підвищення ІЛ-8, ІЛ-12, TNF- α , підвищення ІЛ-10, ІЛ-4 на фоні зниження ІЛ-12. Причому найбільш високу концентрацію TNF- α виявлено у хворих із значними обсягами ураження та появами загальної інтоксикації [84,].

Показано, що у хворих ГА БЕЕ в гуморальній ланці у хворих спостерігалось домінування ІgЕ та зниження ІgА при підвищенні абсолютної кількості вмісту В-лімфоцитів [1,147].

В свою чергу, аналізуючи механізми розвитку БЕЕ під впливом вірусних інфекцій, деякі дослідники [145, 183] вказують на роль неповної фрагментації вірусної ДНК, підвищення кількості циркулюючих CD34+ клітин та/або підвищення імунної відповіді на POL protein (ген вірусної полімерази), які свідчать про роль алергічного компонента в патогенезі БЕЕ та, на думку авторів, пояснюють, чому у незначній кількості хворих рецидивуючим герпесом розвивається БЕЕ.

В літературі присутня думка, що герпес-асоційована багатформна ексудативна еритема як різновид інфекційно-алергічної форми БЕЕ, розвивається в терміни до 14 діб після типового рецидиву простого герпесу, підтвердженого полімеразно-ланцюговою реакцією [183]. Для ГА БЕЕ властиві часті рецидиви – 5-12 разів на рік, характеристика висипу відрізняється від такої при токсико-алергічній БЕ. Перед розвитком ГА БЕЕ спостерігаються зміни клінічного перебігу простого герпесу: зростає частота рецидивів ПГ – в середньому удвічі, збільшується тривалість рецидивів, вони

стають нечутливими до терапії, яка раніше з успіхом застосовувалася, може зростати обсяг ураженої простим герпесом слизової оболонки та шкіри.

Максимально вираженими для ГА БЕЕ вважають зміни імунного статусу: зниження вмісту IgA, підвищення рівня IgE, підвищення спонтанної продукції ІЛ-4 та ІЛ-6 на тлі зниження їх індукованої продукції, зниження числа натуральних кілерів та інтерферону (ІФН- α і ІФН- γ), підвищення абсолютної кількості В-лімфоцитів [12, 147].

Підсумовуючи дані про дослідження імунологічних показників при БЕЕ можна констатувати, що при цьому захворюванні переважна частина дослідників відмічає зниження продукції ІЛ-12, ІЛ-2 и ІФН, основних цитокінів, які визначають активацію Т-лімфоцитів за Th-1 шляхом. Зниження продукції цих цитокінів та збільшення ІЛ-4 призводить до переключення В-лімфоцитів на синтез IgE.

Отже, сучасні уявлення щодо імунопатогенезу ГА БЕЕ свідчать про вірогідність змін імунологічної реактивності в ролі повідної ланки патогенезу. Торпідність до антимікробної та гіпосенсибілізуючої терапії може вказувати на необхідність розробки нових, більш ефективних методів комбінованої терапії з позицій імунопатології, з урахуванням особливостей функціонування імунної системи. Важливим чинником етіології при БЕЕ з великою частотою виступають вірусні агенти. Це, безперечно, спричиняє специфічний вплив на імунну систему, і, внаслідок вірусної інфекції в ланцюзі патогенезу ГА БЕЕ, - розвиток зниження толерантності або підвищення імунологічної реактивності. Тривале персистування вірусів в організмі може призвести до змін імунологічної реактивності та вірогідно спричиняє сприятливі умови для розвитку БЕЕ, обумовлюючи специфічні прояви та перебіг герпес-асоційованих форм багатформної ексудативної еритеми.

Таким чином, дослідження основних закономірностей формування патологічного процесу в слизовій оболонці порожнини рота та шкірі набуває зосередження щодо головних адаптаційних систем організму. На даний

час не опрацьований комплексний підхід до вивчення ролі імунологічних зсувів в патогенезі ГА БЕЕ, а окремі фрагментарні дослідження не дають цілісного уявлення про механізми розвитку цієї форми БЕЕ.

Різноманіття факторів, що беруть участь в розвитку багатоформної ексудативної еритеми, недостатність даних та певні протиріччя в їх трактуванні обумовлюють актуальність дослідження механізмів альтерації основних показників імунітету у хворих з ГА БЕЕ та розробки способів адекватної корекції в комплексі лікувально-профілактичних заходів.

Отже, метою дослідження визначено підвищення ефективності лікування герпесасоційованої багатоформної ексудативної еритеми слизової оболонки порожнини рота на основі вивчення показників загального та місцевого імунітету, рівня ендотоксикації організму та обґрунтування й розробки патогенетично спрямованої терапії і профілактики захворювання. Для досягнення поставленої мети було визначен наступні завдання:

1. Визначити особливості клінічного перебігу ГА БЕЕ, БЕЕ та рецидивної герпетичної інфекції слизової оболонки порожнини рота і губ.
2. Дослідити медико-соціальні та загально-клінічні преиктори виникнення ГА БЕЕ.
3. Провести ситуативний аналіз ролі та місця генералізованих захворювань пародонта як предиктору ризику розвитку ГА БЕЕ.
4. Визначити стан загального та місцевого імунітету у хворих на ГА БЕЕ в порівнянні з хворими на БЕЕ та рецидивний герпес слизової рота і губ під час рецидиву та ремісії захворювання.
5. Оцінити рівень ендогенної інтоксикації організму у хворих на ГА БЕЕ та в групах порівняння, в залежності від рівня гігієни порожнини рота, перебігу та тяжкості генералізованого пародонтиту.
6. Обґрунтувати та розробити диференційований підхід до лікування ГА БЕЕ слизової оболонки порожнини рота та губ з урахуванням комплексу показників імунної реактивності та ендогенної інтоксикації хворих.

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

Програма дисертаційного дослідження передбачала виконання низки послідовних етапів. На *першому етапі* роботи на підставі аналізу літературної джерельної бази, результатів порівняльного дослідження даних щодо поширеності, клінічних форм та проявів БЕЕ, етіології та патогенезу захворювання, чинників його розвитку було створено базу для формування напрямків дисертаційного дослідження та визначено підґрунтя для проведення *другого етапу* дослідження, який полягав у виявленні клініко-лабораторних особливостей перебігу ГА БЕЕ в порівнянні з БЕЕ іншого генезу, а також простого рецидивного герпесу СОПР та губ, визначенні особливостей впливу генералізованих захворювань пародонта як вірогідного чинника патогенезу ГА БЕЕ.

В ході роботи було обстежено 159 пацієнтів, які розподілені на три клінічні групи, серед яких основну групу склали 77 пацієнтів з ГА БЕЕ, групи порівняння були представлені 56 пацієнтами з багатоформною ексудативною еритемою (БЕЕ) іншого генезу та 26 особами хворих на рецидивуючий простий герпес РПГ) СОПР та губ. Контролем слугували дослідження 30 практично здорових осіб, які, за даними *anamnesis vitae*, не мали рецидивів герпесу та проявів БЕЕ. Обстеження хворих проводили в період загострення (до лікування), після курсу лікування та в період ремісії захворювання. Клінічні дослідження і спостереження хворих проводили в клініці кафедри загальної стоматології ОдМНУ, відділенні захворювання слизової оболонки порожнини рота ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України», відділенні захворювань пародонта та слизової оболонки порожнини рота Стоматологічного медичного центру НМУ імені О.О.Богомольця (згідно з угодами про науково-практичне співробітництво), у 20014-2017 рр.

Встановлено низку клінічних особливостей перебігу ГА БЕЕ, які складають відмінності БЕЕ іншого генезу, у тому числі інфекційно-алергічного. Так, зокрема, клінічні прояви ГА БЕЕ у досліджуваних хворих у 98,7% випадках були локалізовані на червоній каймі губ, у 63,64% на слизовій оболонці порожнини рота, частіше за все на яснах (46,75%) та язика (32,47%), шкірі навколоротової зони (41,56%); типові для БЕЕ прояви на шкірі верхніх кінцівок виявлені лише у 2,6% при тяжкому перебігу захворювання. У хворих із БЕЕ іншого генезу ураження СОПР спостерігали у всіх без виключення випадках, причому переважно елементи ураження локалізувалися у передніх відділах ротової порожнини: на яснах у 43 хворих (76,79%), дорзальній поверхні язика в зоні його верхівки та передньої третини, бокових поверхнях в проекції наявних зубів – у 44 хворих (78,57%), також дні порожнини рота під'язиковій зоні у 17 хворих (30,36%). Важливо відмітити також, що ураження шкіри кінцівок спостерігали у 10 хворих з токсико-алергічною формою БЕЕ, причому при середньому та тяжкому ступенях хвороби – 4 (7,14%) та 6 (10,71%) випадків відповідно. На СОПР та шкірі обличчя, навколоротової зони та губ відмічалася безперечне домінування еритематозно-бульозної та еритематозно-набрякових проявів елементів ураження над іншими формами (у випадках відсутності даних про вторинне бактеріальне інфікування, за його наявності кількість пустул на шкірі та деструктивних елементів (від ерозій до виразок) на СОПР значно зростала). Аналіз анамнестичних даних та безпосереднього клінічного спостереження вивив, що ГА БЕЕ і притаманна висока частота рецидивів – від 5 до 12 разів на рік.

Ситуаційний аналіз клінічного перебігу ГА БЕЕ та стоматологічного здоров'я пацієнтів, зокрема, стану твердих тканин та пародонта, засвідчив його чітку залежність від наявності вторинного бактеріального інфікування, роль якого може відігравати генералізований пародонтит переважно I-II ступеню тяжкості (на прикладі досліджуваних хворих), каріозні порожнини на апроксимальних поверхнях зубів та пришийковій зоні, що в цілому

підтримує незадовільний стан гігієни порожнини рота. Отримані дані набувають підвищеної актуальності у контексті планування лікування таких хворих.

Отже, результати дослідження цього, другого, етапу лягли в основу диференціювання клінічних груп досліджуваних пацієнтів, ступеню тяжкості перебігу захворювань в групах, визначення чинників ризику їх виникнення та рецидивування та стали підґрунтям для проведення системного аналізу результатів наступного етапу виконання дисертаційної роботи відповідно до мети та поставлених завдань.

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

Загальний об'єм дослідження, що використано на даному етапі склав 450 осіб молодого віку, від 18 до 45 років, які зверталися за стоматологічною допомогою до університетської клініки ОдНМУ та Стоматологічного медичного центру НМУ імені О.О.Богомольця (відповідно до угоди про науково-практичне співробітництво) впродовж 2014-2017 років. Фактично, медико-соціологічне дослідження проведено 586 хворим, проте на фінальному етапі в аналіз відібрано тільки хворих зі стоматологічними проявами на час обстеження або в анамнезі. Контрольною групою були особи без ознак даної патології як на час обстеження, так і в анамнезі. Дана група сформована за принципом копії-пара, що дозволило сформувати

співставимі ($p > 0,05$) за чисельністю (450 осіб) та статеві-віковими характеристиками групи.

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

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

З метою визначення ролі і місця порушень імунного статусу хворих на ГА БЕЕ було проаналізовано показники гуморального, клітинного імунітету, у тому числі, цитокінового профілю, та детермінант місцевого імунітету.

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

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

Виявлена наочна відмінність у цитокиновому профілі хворих на ГА БЕЕ від хворих з РПГ, яка може свідчити про роль цитокінів у формуванні герпесасоційованої багатоформної еритеми. Під час рецидиву ГА БЕЕ спостерігається збільшення показників концентрації цитокінів IL-4 у 3,4 рази та IL-10 у 1,4 рази та зменшення рівня IFN- γ у 4,5 рази, TNF- α у 7,1 рази в сироватці крові хворих в порівнянні з контрольною групою, а період ремісії ГА БЕЕ характеризується достовірним зменшенням концентрації IFN- γ у 1,6 рази, TNF- α у 1,8 рази до контролю та збільшення рівня IL-4 у 1,7 рази та IL-10 у 1,2 рази.

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

Виходячи з концепції розвитку ГА БЕЕ у тісному зв'язку із хронічними захворювання пацієнта, у тому числі генералізованими запально-

дистрофічними ураженнями пародонта, які не тільки спричиняють зниження реактивності організму в цілому, а й підвищують рівень мікробної сенсibiliзації та обтяжують перебіг ГА БЕЕ. Виступаючи джерелом аутоінфекції та аутосенсibiliзації, що вірогідно призводить до збільшення рівня ендотоксикації організму із низкою закономірних патологічних процесів токсичного впливу на стан слизової оболонки порожнини рота, у тому числі спричиняють порушення клітинного обміну, мікроциркуляції, місцевої інтоксикації СОПР, вони сприяють розвитку синдрому ендогенної інтоксикації. Дослідження показників ендогенної інтоксикації організму хворих у контексті тяжкості захворювання та його патоморфозу виявило, що хворі на ГА БЕЕ СОПР та губ страждають вираженим ступенем ендогенної інтоксикації, який прямо корелює зі ступенем тяжкості захворювання (коефіцієнт кореляції становить $r=0,84$). Наявність синергізму чинників ендогенної інтоксикації у хворих на ГА БЕЕ вимагає спеціальних методів детоксикаційної терапії не тільки на рівні організму в цілому, а й безпосереднього впливу на тканини пародонта і СОПР як низки тригерних чинників тканинної інтоксикації. Отримані результати надали підстави для включення в схеми комплексного лікування хворих на ГА БЕЕ методів детоксикаційної терапії - як загального впливу, так і безпосередньої дії на тканини пародонта і СОПР на тлі професійної та індивідуальної гігієни порожнини рота.

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

загальної оцінки стану хворого дозволили інтерпретувати отримані дані для визначення варіантів імунопатогенезу ГА БЕЕ, зокрема, за характеристикою дододібютних проявів простого герпесу та типу імунних порушень. Доцільність визначення різних варіантів імунопатогенезу ГА БЕЕ продемонстровано з точки зору планування диференційованого підходу до вибору тактики лікування, спрямованого на корекцію виявлених імунологічних порушень, притаманних даному захворюванню, передбачення ефективності та прогнозу реабілітації, що кореспондується із сучасними оглядами на комплексну терапію таких хворих [77, 88, 203].

На *четвертому етапі* виконання дисертаційної роботи було апробовано авторські схеми етіопатогенетичної корекції виявлених порушень в комплексній терапії ГА БЕЕ та проведено оцінку ефективності запропонованого лікування. Так, для лікування хворих на ГА БЕЕ було запропоновано використання комбінації препарату Лікопід, що має імуномодельючу дію, та системної детоксикаційної терапії із застосуванням препарату Ентеросгель. На цьому етапі дослідження використовували попередні методи клініко-лабораторних досліджень та здійснювали диспансерне спостереження.

Побудова диференційованих за типом імунопатогенезу схем лікування мала принципові позиції, які стосувалися, насамперед, залежності від періоду перебігу захворювання – рецидивний чи період ремісії. Для вибору оптимального підходу до методу лікування використовували уніфіковану оцінку статусу пацієнта, яка базується на визначенні клінічного індексу терапевтичної тактики (ІТТ) та клініко-імунологічного індексу етіопатогенетичної терапії (ІЕПТ). Розрахунки індексів ІТТ та ІЕПТTh1 і ІЕПТTh2 хворі ГА БЕЕ дозволяють розподілити (згідно клінічної картини, значень індексів та рівня ендотоксикації) на групи щодо диференційованого підходу до вибору комплексного лікування.

В цілому, структура лікувальних заходів включала: 1) заходи щодо поліпшення стану гігієни порожнини рота пацієнтів та комплексну терапію

захворювань пародонта (у наших пацієнтів – генералізованого пародонтиту від початкового до II ступеню за М.Ф.Данилевським); 2) безпосереднє лікування ГА БЕЕ за принципами двохетапної схеми – лікування загострення ГА БЕЕ (рецидиву) та профілактика рецидивів простого герпесу як тригерного чинника та фактичного ключового механізму в патогенезі ГА БЕЕ.

Стандартна схема лікування хворих із ГА БЕЕ у стадії загострення, тобто рецидивному періоді, включала наступні етапи: первинна обробка порожнини рота та губ Ентеросгелем у вигляді розчину у дистильованій воді (зрошення, полоскання, аерозольні інгаляції), некректомія — видалення некротичних тканин з поверхні деструктивних уражень – ерозій, афт, виразок (за наявності - стандартними для слизової оболонки порожнини рота методами з використанням кисень-виділяючих засобів як хімічно інертних речовин, без застосування пептидних компонентів, що мають ризик провокації алергічної реакції), щадна гігієна та усунення травматичних подразників (за можливості) – гострих країв пломб, зубів, зубних відкладень, що травмують слизову (у перші відвідування), детоксикаційна терапія — обробка порожнини рота та губ Ентеросгелем, розведеним у дистильованій воді (аплікації на слизову оболонку порожнини рота та губ, інсталяції Ентеросгелю в пародонтальні кишені з експозицією до 10 хв); для імунокорекції та стимуляції репаративних процесів призначали Лікопід – по 1 мг від 1 до 3 разів на день сублінгвально (в залежності від типу клініко-імунологічного варіанту перебігу ГА БЕЕ), з урахуванням принципів регіоарної імунокорекції за Шматко В.І. [141, 150].

Аналіз терапевтичної ефективності методів лікування, що були застосовані і мали патогенетичне спрямування, продемонстрував достатньо високу результативність, тобто клінічне одужання, за умови використання імуномодельюючого препарату Лікопід. Значне покращення, яке виражалось у скороченні рецидивів в 3-4 рази при використанні Лікопиду було відмічено не менше як у третини (31,4-35,3%) хворих. Незначне покращення, зменшення

частоти рецидивів у 2 рази, спостерігалось від 17,6 до 31,4% в залежності від вихідного типу імунопатогенезу ГА БЕЕ та індивідуальних імунологічних показників хворих. Фактично нашими дослідженнями підтверджена ефективна імуномодельююча дія препарату Лікопід, яка заснована на збільшенні активності фагоцитів (макрофагів та нейтрофілів), стимуляції синтезу специфічних антитіл та цитокінів (інтерлейкінів та інтерферонів). Водночас, важливо відмітити відсутність побічної дії препарату та негативних наслідків його застосування. Особливості застосування Лікопиду шляхом розсмоктування в порожнини рота сприяють не тільки його резорбції, а й, вірогідно, створюють умови для безпосередньої дії щодо активації системи захисних факторів місцевого середовища ротової порожнини, що, вірогідно, значною мірою обумовлює його позитивний терапевтичний ефект.

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

Підсумовуючи клінічні результати лікування загалом у дослідних групах з різним типом імунопатогенезу ГА БЕЕ, визначено високу ефективність застосування препарату Лікопід при комплексному лікуванні за розробленими схемами: клінічне одужання (відсутність рецидивів протягом року) у 27,2%, значне покращення – у 22,1% випадках спостереження. Зменшення частоти рецидивів вдвічі (незначне покращення) зареєстровано у

18,2% хворих. Водночас, у всіх хворих, яким Лікопід не призначали, а обмежувалися етіотропною терапією Ацикловіром на фоні загальної та місцевої детоксикаційної терапії, відмічено відсутність наростання частоти рецидивів, що можна розцінювати як відносну ефективність лікування.

На підставі клініко-лабораторного дослідження виявлено системні різновекторні зміни імунологічного статусу хворих на ГА БЕЕ на рівні ланок гуморального, клітинного імунітету, факторів неспецифічного захисту ротової порожнини, здійснено ситуаційний аналіз виявлених змін в контексті розвитку ендоінтоксикації організму як фактору патогенезу ГА БЕЕ в кореляції з захворюваннями пародонта та рівнем гігієни порожнини рота. Отримані дані лягли в основу обґрунтування та побудови диференційованих схем патогенетичної терапії ГА БЕЕ та її профілактики з урахуванням клініко-імунологічного типу перебігу захворювання та детермінант його імунопатогенезу. Проведено комплексну оцінку ефективності застосування диференційованих схем фармакологічної корекції при ГА БЕЕ, зокрема, з використанням препарату Лікопід в комплексі з системною детоксикаційною терапією Ентеросгелем та Ацикловіром. Надано рекомендації для практичного протоколу лікування хворих із ГА БЕЕ в стадії рецидиву та профілактики рецидивування.

ВИСНОВКИ

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

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

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

3. Визначено клініко-нозологічну структуру захворювань пародонта й твердих тканин зубів у хворих на герпес-асоційовану БЕЕ: генералізований

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

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

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

ГА БЕЕ. Період ремісії ГА БЕЕ характеризується помірними коливаннями вмісту імуноглобулінів у сироватці крові, які недостовірно відрізнялися.

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

7. Розроблено патогенетично обґрунтований комплекс лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на зменшення інтенсивності клінічних проявів герпес-асоційованої БЕЕ та профілактику рецидивів захворювання, принциповими складовими якого є призначення препарату з імуномодулюючою дією Лікопід (місцево) в комбінації з засобом детоксикаційної дії Ентеросгелем (ентерально та місцево), а також препаратом стандартної противірусної терапії Ацикловір, та доведено його високу ефективність, що підтверджується відсутністю рецидивів захворювання впродовж двох років спостереження у 27,2 % хворих, скороченням частоти рецидивів у 2-4 рази у 38,3% хворих. Встановлено закономірність нормалізації клінічного статусу пацієнтів з позитивною динамікою параметрів місцевого та загального імунітету.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

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

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

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

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

5. Для нормалізації стану імунної системи під час рецидиву захворювання до схем лікування доцільно включати препарат Лікопід із

неспецифічною імуномодельюючою дією щодо збільшення активності фагоцитів (макрофагів та нейтрофілів), стимуляції синтезу специфічних антитіл та цитокінів (інтерлейкнів та інтерферонів).

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

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

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Азам В.В. Лечение больных МЭЭ, ассоциируемой с герпесвирусной инфекцией // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. - №3. - С. 61-63.
2. Андропова Т.М., Теоретические проблемы использования иммуномодулятора ликопида в клинической практике / Т.М.Андропова, М.М.Чумакова // Терапевтический архив. – Москва. – 2002.- №1. – С.70-72.
3. Беленчук Т. А. Клиническая и цитологическая характеристика эпителия слизистой оболочки полости рта при прорезывании зубов и формировании прикуса : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.00.22 «Стоматологія» / Т. А. Беленчук. – К., 1985. – 24 с.
4. Беляков И.М. Иммунная система слизистых / И.М. Беляков // Иммунология.- 1997.- №4.-с. 7- 12.
5. Бережная Н.М., Иммунологические исследования в клинике: состояние вопроса / Н.М. Бережная // Клиническая иммунология.- 2006.- № 1.- С. 16-23.
6. Бережная Н.М., Семейства интерлейкинов: биология и онкогенез. – Київ : Наукова думка, 2013 . – 575 с.
7. Борисенко А.В. Анатомо-физиологические и гистологические особенности слизистой оболочки полости рта / А.В.Борисенко.- Киев, 1994. - 80 с.
8. Борисенко А.В., Клініко-імунологічні особливості перебігу рецидивуючого простого герпесу слизової оболонки порожнини рота і губ у осіб молодого віку / А.В.Борисенко, Р.А. Регурецька / Современная стоматология. – 2006. - №3.- С.84-86.
9. Борисова А.М. Роль системы естественной цитотоксичности в иммунопатогенезе рецидивирующей герпетической инфекции и влияние иммуномодуляторов на клинико-иммунологический статус / А.М.Борисова, А.Б.Алкеева, М.З.Саидов, Б.В.Пинегин, А.Д.Черноусов, Т.Б.Семенова, П.А. Джумиго // Иммунология. - 1991. - № 6. - С. 60-63.

10. *Боровский Е. В.* Биология полости рта / Е. В. Боровский, В. К. Леонтьев. – М. : Медицинская книга – Н. Новгород : Изд-во НГМА, 2001. – 304 с.
11. *Бутенко Г.М.*, Современные фармакологические подходы к иммунокорекции / Г.М. Бутенко // Журнал практического врача.-1997.- №4. - с. 8 - 10.
12. *Бухова В.П.*, Цитокиновый профиль у больных МЭЭ, ассоциируемой с герпесвирусной инфекцией / В.П.Бухова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. -№. – 3. - С. 44-47.
13. *Быков В.Л.* Функциональная морфология эпителиального барьера слизистой оболочки полости рта / В.Л.Быков // Стоматология.-1997.-№3.-с. 12-17.
14. *Ванжа А.Ю.* Случай идиопатической многоформной экссудативной эритемы при применении препарата Ламизила / А.Ю. Ванжа, О.Н. Леухин // Актуальные вопросы дерматовенерологии. – 2000. – Вып. 3. – С. 21-23.
15. *Вараксин А. Н.* Статистические модели регрессионного типа в экологии и медицине / Вараксин А. Н. ; под ред. В. Н. Чуканова. – Екатеринбург, 2006. – 58 с.
16. Вирусология: В 3 т. / Под ред. Б.Филдса, Д.Найпа. - М.: Мир, 1989. -Т. 3.-452 с.
17. *Владимирова Е.В.* Герпетическая инфекция кожи и слизистых оболочек / Е.В. Владимирова // Вестник дерматологии и венерологии.- 1997. - №2. - с. 45 - 51.
18. *Власова Л.Ф.* Цитологический анализ поверхностных слоев эпителия слизистой оболочки полости рта / Л.Ф.Власова, Л.М.Непомнящих, Е.О. Резникова // Журн. эксперим. биологии и медицины. - 2000. - № I. - С. 113-116.
19. *Возгомент О.В.* Опыт применения гемосорбции в интенсивной терапии синдрома Стивенса–Джонсона у ребенка / О.В. Возгомент, В.Н.

Грязнов, С.Л. Медведев // Анестезиология и реаниматология. – 1989. – № 6. – С. 46-47.

20. *Войно-Ясенецкий М.В.* Биология и патология инфекционных процессов / М.В. Войно-Ясенецкий. - Л.: Медицина, 1981. – 207 с.

21. *Воложин А.И.* Связь между неспецифической иммунологической реактивностью организма и типом течения острого воспалительного процесса / А.И. Воложин, Т.И. Сашкина, В.В. Шулаков // Пат. физ. и экспер. терапия. - 1996.-№3.-0. 20-22.

22. *Волосовець Т.М.*, Попередження рецидивів клінічних проявів запальних захворювань тканин пародонта, асоційованих з персистуючою вірусною інфекцією в порожнині рота у хворих-вірусоносіїв / Т.М. Волосовець // Експериментальна і клінічна медицина.-2008.-№ 4.- С.43-46.

23. *Воробьев А.А.* Бактерии нормальной микрофлоры: биологические свойства и защитные функции / А.А.Воробьев, Е.А. Лыкова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 1999. - №6. - с.102-105.

24. *Воробьев А.А.* Иммунология и аллергология / А.С.Быков, А.В.Караулов. // М.; «Практическая медицина», - 2006. – 288 с.

25. *Вотьяков В.И.* Патогенез и терапия персистентных инфекций, протекающих с синдромами иммунодефицитов / В.И. Вотьяков, А.Г. Коломиец // Клиническая медицина. - 1991. - № 5. - С. 29-37.

26. *Гаврилова Н.А.* Инфекционный процесс: клинические и патофизиологические аспекты / Гаврилова Н.А. Антонов Т.В. Санкт-Петербург. – ЭЛБИ-СПб. – 2006. – 283 с.

27. *Галегов Г.А.* Синтез и антигерпетическая активность фосфорных эфиров ацикловира / Г.А. Галегов, В.М. Шобухов, Н.А. Леонтьев, М.В. Ясько // Биоорганическая химия. - 1997. - №11. - с. 906 - 909.

28. *Галникіна С.О.* Герпес-асоційована багатформна ексудативна еритема / С.О.Галникіна // Інфекційні хвороби. - 2015. - № 4. - С. 86-91.

29. *Гемонов В.В.* Защитные свойства поверхностных слоев эпителия слизистой оболочки полости рта / В.В.Гемонов, М.Л. Могильный // Стоматология.-1996.- №3. -с. 4-6.
30. Герпетический иммунодефицит как условие генерализации патологического процесса. Редакционная статья // Вопросы вирусологии.- 1996. - №6. - с. 524-526.
31. *Гинцбург А.Л.* Полимеразная цепная реакция в диагностике и контроле лечения инфекционных заболеваний / А.Л.Гинцбург, Ю.М. Романова // Клин. лаб. диагностика.-1998.- № 2.-С. 35-39.
32. *Глинских Н.П.* Герпесвирусы человека / Н.П. Глинских // Неизвестная эпидемия: герпес. [Сборник «Актуальные проблемы герпесвирусных инфекций»]. М., 2004 - С. 32-57.
33. *Гордиенко А.И.* Микротурбидиметрический метод определения IgG, IgM, и IgA человека / А.И.Гордиенко, В.А.Белоглазов, А.И. Гордиенко // Имунологія та алергологія. – 2000. - №1. – С.12-15.
34. *Гуріна Н.М.* Ентеросорбенти як засіб детоксикації організму / Н.М. Гуріна, К.І. Бардахівська // Довкілля та здоров'я. – 2007. – № 3. – С. 64–66.
35. *Гурженко Ю.Н.*, Комплексная терапия герпетической инфекции у мужчин / Ю.Н. Гурженко, А.Е. Нагорный. // Здоров'я України. - №7, - 2006, - с.68-69.
36. *Данилевский Н. Ф.* Систематика болезней пародонта // Вісник стоматології. – 1994. – № 1. – С. 17–21.
37. *Данилевский Н.Ф.* Заболевания слизистой оболочки полости рта / Н.Ф. Данилевский, В.К. Леонтьев, А.Ф.Несин, Ж.И. Рахний. - М.: 2001. - с. 76 - 83.
38. *Данилевський М. Ф.* До питання про класифікацію та термінологію пародонта / Данилевський М. Ф., Борисенко А. В. // Новини стоматології. – 2001.– №1 (26). – С. 31–34.

39. *Данилевський Н.Ф.* Фармакотерапія захворювань слизової оболонки порожнини рота і тканин пародонту / Н.Ф. Данилевський, М.А. Мохорт, В.В. Мохорт. - К. Здоров'я, 1991.- 264 с.
40. Диагностика герпес-вирусных инфекций человека: меморандум совещания ВОЗ. – Бюллетень ВОЗ.- 2001.-Т. 69 - №3. С.11-19.
41. Диагностика герпесвирусных инфекций человека: Меморандум совещания ВОЗ//Бюлл. ВОЗ.-1991.-Т.69.-№3.-с. Ц-19.
42. *Дранник Г.Н.* Иммуотропные препараты / Г.Н. Дранник, А.Ю. Гриневич, Г.М. Дизик. – Киев, Здоровье. – 1994. – 285 с.
43. *Дранник Г.Н.* Клиническая иммунология и аллергология: пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей / Г.Н. Дранник – 3-е изд., доп. – Киев: ООО «Полиграф плюс», 2006. – 482 с.
44. *Дубинина И.Г.* Метод полимеразной цепной реакции в лабораторной практике / И.Г. Дубинина, С.Н. Щербо, В.Б. Макаров // Клиническая лабораторная диагностика. - 1997. - № 7. - С. 4-6.
45. *Дубинська Г.М.* Деякі аспекти клініко-лабораторного обстеження людей, інфікованих вірусом простого герпесу / Г.М.Дубинська, О.М.Ізюмська, Л.Г. Волошина, О.М. Минак, Н.В. Грінченко // Вірусні хвороби. Токсоплазмоз. Хламідіоз. Матеріали науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України (5-6 травня 2004 р.). - Тернопіль: "Укрмедкнига", 2004.-С 70-72.
46. *Егоров А.М.* Теория и практика иммуноферментного анализа / А.М. Егоров, А.П. Осипов, Б.Б. Дзантиев. - М. Медицина, 1991.- 28с.
47. *Ершов Ф.И.* Система интерферона в норме и при патологии / Ф.И. Ершов. - М.: Медицина, 1996. - 603 с.
48. *Заверная А.М.* Локальне застосування імуномодуляторів в комплексному лікуванні захворювань пародонту і рецидивуючих захворювань слизової оболонки порожнини рота / А.М.Заверная,

І.О.Головня, Г.М.Поперека.- Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім.П.Л.Шупика.-1998.-вип.7.-книга 1.-с.700-704.

49. *Запольский М. Э.*, Многоморфная экссудативная эритема, ассоциированная с герпесвирусом. Эпидемиология и патогенетически обоснованная терапия / *М. Э. Запольский* // Клиническая иммунология, аллергология и инфектология. – 2012. – № 8 (57). – С. 52-56.

50. *Запольский М. Э.*, Особенности терапии герпес-ассоциированной многоморфной экссудативной эритемы // Дерматология и венерология. – 2012. – № 4 (58). – С. 70-75.

51. Захворювання СОПР: від теорії до практики / Під редакцією А.В. Борисенка // Довідник лікаря. «Стоматолог».- К.: ТОВ «Бібліотека «Здоров'я України», 2013. – 548 с.

52. *Земсков А.М.* Комбинированная иммунокоррекция / А.М.Земсков, А.В.Караумов, В.М.Земсков. - М.: Наука, 1994. - 260 с.

53. *Земсков В.М.* Принципы дифференцированной иммунокоррекции / В.М. Земсков А.М. Земсков // Иммунология.- 1996. - №3. - с. 4 - 6.

54. *Иванов О.Л.* Многоформная экссудативная эритема, клинические, иммунологические и терапевтические особенности / О.Л. Иванов, М.В. Халдина // Лечащий врач. – 2003. – № 9. – С. 4-9.

55. *Исаков В.А.* Герпесвирусные инфекции человека / В.А.Исаков, Е.И.Архипова, Д.В.Исаков. – Санкт-Петербург. – СпецЛит. – 2006. – 303 с.

56. *Исаков В.А.,* Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей. [Текст] // СПб.: СпецЛит. - 2013. - 670 с.

57. *Искаков А. Ж.* Оценка риска для здоровья населения факторов окружающей среды / А. Ж. Искаков, В. М. Боев, Б. В.Засорин // Гигиена и санитария – 2009. – № 1. – С. 4–9.

58. *Казакова Р.В.* Стоматологічний статус у дітей та підлітків з захворюванням шлунково-кишкового тракту / Р.В. Казакова, І.С. Лісецька // Вісник стоматології.- 2005.- № 2.- С.149-150.

59. *Калюжна Л.Д.* Противірусна терапія при лікуванні герпетичної інфекції. Методичні рекомендації / Л.Д. Калюжна, І.В.Дзюблик, І.І.Мавров, В.В.Бондур. Київ, 2003.- 15 с.

60. *Кашкин К.П.* Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунобиологическая активность / К.П. Кашкин // Клиническая лабораторная диагностика. - 1998. -№ 11. -С. 21-32.

61. *Климовецкий В. Г.* Применение математической статистики в медико–биологических исследованиях / В. Г. Климовецкий. – Донецк, 2004. – 215 с.

62. *Коломиец А.Г.* Генерализованная герпетическая инфекция: Факты и концепция / А.Г. Коломиец.- Минск.-1992.-183 с.

63. *Коломиец А.Г.* Новые герпесвирусы человека и вызываемая ими патология / А.Г.Коломиец, Н.Д. Коломиец // Клиническая медицина. - 1997. - №1. - с. 10-14.

64. *Коновалова М.В.* Многоформная экссудативная еритема / М.В. Коновалова, В.Н. Гребенюк // Вестник дерматологии и венерологии. – 1992. – № 3. – С. 20-25.

65. *Крамарев С.О.* Сучасні підходи до лікування герпесвірусних інфекцій у дітей / С.О. Крамарев // Современная педиатрия.-2004. -3 (4).- С. 1-4.

66. *Крамаров С.О.* Сучасні підходи до протирецидивної терапії герпесу шкіри та слизової оболонки порожнини рота / С.О. Крамаров, И.О. Савичук, Л.А. Палатна // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 2000. - № 3. - С. 23-26.

67. *Кругляк Г.О.* Розсіяний склероз і герпесвірусна інфекція / Г.О. Кругляк // Лікарська справа.-2004.- №1.-С. 3-7.

68. *Кулініч О.І.* Теорія статистики / О.І. Кулініч. - К.: Державне Центрально-Українське видавництво, 1996. -228с.

69. *Курдиш И. К.,* Особенности взаимодействия микроорганизмов с высокодисперсным кремнеземом // Медицинская химия и клиническое

применение диоксида кремния / И. К. Курдиш, А. А. Чуйко. – К. : Наукова думка, 2003. – С. 153–167.

70. *Курякина Н. В.* Заболевания пародонта / Н. В. Курякина. – М.: Медкнига-НГМА, 2005. – 43 с.

71. *Кускова Т.К.*, Семейство герпесвирусов на современном этапе / Т.К. Кускова, Е.Г. Белова // Лечащий врач.-2004.-№ 5.-С. 6-11.

72. *Кутельмах О. І.*, Вплив комплексних препаратів на основі силікса на тканини пародонта при експериментальному пародонтиті в щурів / О. І. Кутельмах, Ю. Г. Чумакова // Вісник стоматології. – 2006. – № 1. – С. 12–18

73. *Кутельмах О. І.*, Обґрунтування застосування лікарських композицій на основі нанорозмірного кремнезему в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту: - Автореф. дис.. канд.. мед. наук. - 2008. – Одеса, 17 с.

74. *Кухарская О. Г.*, Микробиологический баланс полости рта у больных пародонтитом / О. Г. Кухарская, М. Д. Король // Український стоматологічний альманах. – 2007. – № 1. – С. 58–61.

75. *Кучимова Е. Д.*, Исследование влияния на поверхность зуба различных инструментов для удаления зубных отложений / Е. Д. Кучимова, Я. В. Стюф // Стоматология. – 2006. – Т. 85, № 6. – С. 27–30.

76. Лабораторная диагностика эндогенной интоксикации: Метод. рекомендации / Корюкина И.П. и соавт. – Пермь, - 2005.

77. *Лебедев К.А.*, Иммунограмма в клинической практике / К.А. Лебедев, И.Д. Понякина. - М: Медицина, 1990. - С. 223.

78. *Леонтьев В.К.* Сравнительная характеристика оценки качества жизни пациентами стоматологического профиля / В.К. Леонтьев, Р.П. Макарова, Л.И. Кузнецова // Стоматология. 2001. — Вып. 6. — С. 63-64.

79. *Лепорский Д. В.* Оценка состояния стоматологического здоровья с помощью количественных индексов / Д. В. Лепорский // Современная стоматология. – 2004. – № 4. – С. 11– 14.

80. *Леус П. А.* Профилактическая коммунальная стоматология / П. А. Леус. – М. : Медицинская книга, 2008. – 444 с.
81. *Лукиных Л.М.* Заболевания слизистой оболочки полости рта / Л.М. Лукиных.- Нижний Новгород: Изд. НГМА. - 2000. - 367 с.
82. *Львов К.Д.* Лабораторная диагностика герпесвирусной инфекции человека / К.Д. Львов, А.В. Мельниченко, Д.Н. Львов, А.А. Никитина // Вопр. вирусол. - 2000. -№4.-С. 7-13.
83. *Львов Н.Д.* Вирусы герпеса человека 6,7 и 8-го типов - новые патогены семейства *Herpesviridae* / Н.Д, Львов А.В. Мельниченко // Вопр.вирусол.-1999.-КЗ.-С.105-111.
84. *Мавров Г. И.,* Многоформная экссудативная эритема, ассоциированная с герпетической инфекцией, особенности терапии / Г. И. Мавров, М. Э. Запольский // Від клінічних настанов до уніфікованих протоколів діагностики та лікування в дерматовенерології: Мат. наук.-практ. конф., 21-22 березня 2013 р. – К., 2013. – С. 53-54.
85. *Мавров И.И.* Герпес-вирусная инфекция: клинические формы, патогенез и лечение/ И.И. Мавров. - Харьков: Факт, 1998. - 79 с.
86. *Максимов Г.К.* Статистическое моделирование многомерных систем в медицине / Г.К.Максимов, А.Н.Синицын. – Л.: Медицина, 1983 – 144 с.
87. *Малахова М.Я.* Лабораторная диагностика эндогенной интоксикации / Под ред. А.И. Карпищенко. Медицинские лабораторные технологии: Справочник. – СПб., 1999. – Т. 2. – С. 618-647
88. *Манько В.М.* Иммуномодуляция: история тенденции развития, современное состояние и перспективы / В.М.Манько, Р.В.Петров, Р.М. Хаитов // Иммунология (М). – 2002. - №3. – Т.23. – С.132-137.
89. *Марков И.С.* Герпес-вирусная инфекция: Руководство для врачей. / И.С. Марков - Харьков, 1998.-79 с.

90. *Марков И.С.* Сравнительный анализ современных методов лабораторной диагностики (ИФА, ПЦР) TORCH-инфекций / И.С. Марков, Е.И. Маркова // Лабораторная диагностика. - 1999. - № 3. - С. 43-47.
91. *Марусанов В.Е.* Характеристика стадий эндогенной интоксикации / В.Е. Марусанов, В.А. Михайлович, И.А. Деманчская // Эффер.терапия.- 1995.
92. *Маршалл В.Дж.* Клиническая биохимия / В.Дж.Маршалл. - 2000.- С.Пб., - 368с.
93. *Машкиллейсон А.Л.,* Анализ 100 случаев многоформной экссудативной эритемы / А.Л. Машкиллейсон, А.М Алиханов //Вестн. Дерматологии и вен. -1983 - №11 - С. 4-8.
94. Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния / А. А. Чуйко, В. К. Погорелый, А. А. Пентюк [и др.] / под ред А. А. Чуйко. – К.: Наукова думка, 2003. – 415 с.
95. *Мельник В.В.* Зовиракс: специфическая химиотерапия герпетической инфекции / В.В. Мельник // Украинський медичний часопис. - 1998. - №1-11.- с. 50 – 54.
96. *Мельников О.Ф.* Дефицит секреторного иммуноглобулина А как компонент оценки и характеристики недостаточности антителообразования / О.Ф. Мельников // Імунологія та алергологія. – 2002. – №2. – С.49.
97. *Мельников О.Ф.* Імуно-біохімічна характеристика ротоглоткового секрету у хворих на запальні захворювання ЛОР-органів / О.Ф. Мельников, К.М. Веремеєнко, С.В. Тимченко та інш. // Імунологія та алергологія. – 2006. - №2. – С.110.
98. *Мельничук Г.М.* Сучасні підходи до лікування і вибору медикаментозної терапії при хворобах пародонту / Г.М. Мельничук // Галицький лікарський вісник. – 2004. – № 1. – С. 8–12.
99. *Минцер О.П.* Методы обработки медицинской информации. Учебное пособие / О.П. Минцер, Б.Н. Угаров, В.В. Власов. – Киев: Вища школа, 1991. – 272 с.

100. *Нагорная Н.В.* Герпесвирусные заболевания как междисциплинарная проблема / Н.В. Нагорная // Новости медицины и фармации. – 2007. – №5 (209). – С.13.

101. *Несмеянов В.А.*, Глюкозаминилмурамилпептиды: на пути к пониманию молекулярного механизма биологической активности / В.А. Несмеянов // Int. J. Immunorehab. -1998. - №10. –С.19-28.

102. *Ніцак О. В.* Адсорбційні властивості суспензії нанодисперсного кремнезему / О. В. Ніцак, І. І. Геращенко, І. С. Чекман // Медична хімія. – 2008. – Т. 10, № 4. – С. 32–35.

103. *Ніцак О. В.* Розробка нових препаратів на основі нанодисперсного кремнезему для використання у стоматології / О. В. Ніцак, О. О Скібіцька., Л. І. Казак // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2010. – № 3. – С. 27–28.

104. *Новиков Д.К.* Иммунотерапия, иммунокоррекция и иммуномодуляция / Д.К. Новиков, В.И. Новикова, Ю.В. Сергеев // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2002. - №3. – С.7-12.

105. *Обухова О.О.* Сравнение эффективности различных схем иммунокоррекции при инфекционно-воспалительных заболеваниях / О.О. Обухова, А.П. Шванюк, О.М. Горбенко // Иммунология. – 2004. - №1. – С.44-46.

106. *Орехова Л.Ю.* Клинико-иммунологические и микробиологические параллели в течении хронического генерализованного парадонтита и язвенной болезни желудка / Л.Ю. Орехова // Стоматология.- 2006.- № 6.- с. 22-24

107. Основні принципи діагностики та лікування інфекцій, викликаних герпесвірусами I-II типів. - Методичні рекомендації. - Київ-Львів-Сімферополь.-2004.-28 с.

108. *Панченко Л.О.* Герпесвірусні інфекції (Сучасний погляд на проблему) / Л.О. Панченко, Н.В. Павленко, Н.Г. Попова, О.О. Радченко // Експериментальна і клінічна медицина. -2002.- № 3.-С. 65-68.

109. *Передерий В.Г.* Иммуный статус, принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений / В.Г. Передерий, А.М. Земсков, Н.Г. Бычкова, В.М. Земсков.- К.: Здоров'я, 1995. - 221с.

110. *Петров Р.В.* Донозологическая диагностика нарушений иммунной системы / Р.В. Петров, Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин, А.Д. Черноусов // Иммунология. - 1995. - №2. - с. 4-5.

111. *Петров Р.В.* Иммунодиагностика иммунодефицитов / Р.В. Петров, Р.М.Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. - 1997. - № 4. - С. 4-7.

112. *Петров Р.В.* Оценка иммунного статуса человека: Метод, рекомендации / Р.В. Петров, Ю.М. Лопухин, А.Н. Чередыева. - М., 1984. - 36 с.

113. *Петров Р.В.* Оценка иммунного статуса, иммунологический мониторинг: современные проблемы клинической иммунологии и аллергологии / Р.В. Петров, Р.М.Хаитов, В.М.Манько, А.Н.Чередыев, А.А. Воробьев, Л.А. Трунова // Иммунология. - 1994. - № 6. - С. 4-6.

114. *Пинегин Б.В.,* Иммуодефицитные состояния: возможности применения иммуномодуляторов / Б.В.Пинегин. Т.В.Латышев // Лечащий врач. -2001.- №3.- С.48-50.

115. *Покровский В.И.* Иммунология инфекционного процесса: Руководство для врачей / В.И.Покровский. - М.: Мед. - 1994. - 307 с.

116. *Попова О.І.* Інтерфероніндукуюча активність амізону в комплексному лікуванні герпетичної інфекції порожнини рота / О.І. Попова // Вісник стоматології. - 2006. - №4. - С.37-39.

117. *Попова О.І.* Морфологічна характеристика динаміки за живлення герпетичних уражень слизової оболонки порожнини рота під впливом амізону / О.І. Попова // Вісник стоматології. - 2006. - № 3. - С. 5-8.

118. *Попова О.І.,* Значення методів імуноферментного аналізу та полімеразної ланцюгової реакції для діагностики герпетичних уражень щелепно-лицевої ділянки / О.І.Попова, С.М. Шувалов // Вісник стоматології. - 2004. - № 3. - С. 80-81.

119. *Рабинович И.М.* Клиническое изучение солкосерила дентальной адгезийной пасты и мундизал-геля при лечении хронического рецидивирующего афтозного и герпетического стоматитов / И.М. Рабинович, Г.В. Банченко, О.Ф. Рабинович // Стоматология. - 1999. - № 6. - С. 20-23.

120. *Рабинович О.Ф.*, Методы диагностики и местного лечения заболеваний слизистой оболочки рта (красный плоский лишай, рецидивирующий афтозный стоматит, декубитальные язвы) / О.Ф. Рабинович, Е.Л. Эпельдимова // Стоматология. - 2005.- 84.3. - С. 58-63.

121. Рамочная конвенція ВОЗ по боротьбі проти́в таба́ка. – ВОЗ, Жене́ва, 2005. – 40 с.

122. *Реброва О. Ю.* Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – 3-е изд. – М. : МедиаСфера, 2006. – 312 с.

123. *Регурецька Р.А.* Особливості клінічного перебігу та лікування простого герпесу слизової оболонки порожнини рота та губ у осіб молодого віку : автореф. дис... канд. мед. наук / Р. А. Регурецька; Нац. мед. ун-т ім. О.О.Богомольця. - К., 2008. - 20 с.

124. *Романова Ю.Г.* Влияние снижения активности факторов резистентности ротовой полости на развитие стоматологической патологии у беременных женщин / Ю.Г. Романова // Вісник стоматології. - 2000. - №1. - С. 27-29.

125. *Руденко А.О.* Герпесвірусні інфекції людини – світова проблема / Інфекційні хвороби / А.О.Руденко, Л.В.Муравська. - 2001.-№2.-С.5-11.

126. *Рюмин Д.В.* Эритема экссудативная многоформная / Д.В. Рюмин, В.Н. Шеварова // Вестник последипломного медицинского образования. – 2002. – № 3. – С. 16-20.

127. *Савичук Н.О.* Современные подходы к лечению заболеваний слизистой оболочки полости рта инфекционной природы / Н.О. Савичук // Современная стоматология.- 2003.- № 3.- С. 63-69.

128. *Савичук О.В.* Особливості імунної відповіді при хронічному рецидивуючому афтозному стоматиті в умовах експерименту/ О.В. Савичук // Вісник стоматології. - 2000. - №4. - С. 12-14.

129. *Самгин М.А.* Валтрекс в терапии больных многоформной экссудативной эритемой, ассоциированной с Herpes simplex / М.А. Самгин, А.А. Халдин // Росс. журн. кожных и венерических болезней. – 2000. – № 2. – С. 34-36.

130. *Самгин М.А.* Простой герпес (дерматологические аспекты)): руководство для врачей / М.А.Самгин, А.А.. Халдин– Москва. – Медпресс. – 2002. – 160 с.

131. *Самгин М.А.* Терапевтические возможности валтрекса (валацикловира) при простом герпесе и герпесассоциированной многоформной эритеме (обобщение пятилетнего опыта) / М.А. Самгин, А.А. Халдин, М.В. Халдина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2003. – № 4. – С. 52-54.

132. *Семенов Б.Ф.,* Клеточные и молекулярные основы противовирусного иммунитета / Б.Ф. Семенов, Д.Р. Каулен, И.Г. Баландин.- М.: Медицина, 1982. — 240 с.

133. *Сепиашвили Р.И.* Иммунореабилитация: определение и современная концепция / Р.И. Сепиашвили // Int. Immunorehabil. – 1998. - №10. – С.5-8.

134. *Сергиенко В. И.* Математическая статистика в клинических исследованиях / В. И. Сергиенко, И. Б. Бондарева. – М. : ГЭОТАР–МЕД, 2001. – 256 с.

135. *Симбирцев А.С.* Цитокиновая система регуляции защитных реакций организма / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2002. - №1. – С.8-11.

136. *Симбирцев А.С.* Цитокины: классификация и биологические функции / Цитокины и воспаление / А.С. Симбирцев. – 2004. – Т.3, №2. – С.16-22.

137. *Скиба В.Я.* Патогенетичні принципи терапії ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки порожнини рота: Автореф.дис.д.м.н.-14.00.21/ НДІС- Одесса / В.Я. Скиба, 1996. - 48 с.
138. *Скрипкин Ю.К.*, Современный взгляд на патогенетическую терапию атопического дерматита / Ю.К. Скрипкин, А.С. Дворников, Л.С. Круглова, П.А. Скрипкина // Вестник дермат и венеролог., 2006 - №4 – С. 36-39.;
139. *Сукманський О.І.* Цитокіни – нова система біорегуляторів / О.І. Сукманський // Вісник стоматології. - 2005. - № 3. - С. 69-74.
140. *Терешин В.А.*, Патогенетическая роль провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и ФНОб) у взрослых больных бактериальной ангиной / В.А. Терешин, В.М. Фролов //Імунологія та алергологія. – 2006. – №2. – С.6-8.
141. *Терьошин В.О.* Інтерлейкіновий профіль у дорослих хворих на гострий тонзиліт / В.О. Терьошин // Імунологія та алергологія. – 2005. – №1. – С.12-13.
142. *Титарева Л.В.*, Роль иммуномодулятора «Ликопид» в оптимизации традиционной терапии рожи / Л.В. Титарева, Л.В. Белоконова, Л.Ю. Зайцева // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2017. № 12 (261). Выпуск 38, С.45-51.
143. *Улитовский С. Б.* Энциклопедия профилактической стоматологии / Улитовский С. Б. – СПб : Человек, 2004. – 184 с.
144. *Улитовский С.Б.* Индивидуальная гигиеническая программа профилактики стоматологических заболеваний / С.Б. Улитовский. – Москва. – Медицинская книга. – 2003. – 292 с.
145. *Хаитов Р.М.* Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клиническое применение / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Клиническая медицина.- 1996.-№ 8.-с. 7-12.
146. *Халдин А.А.* Изучение эффективности различных методов терапии больных рецидивирующим герпесом с использованием индуктора

интерферона ридостима и рекомбинантного альфа2-интерферона: автореф. дисс ... канд. мед. наук / А.А. Халдин. – М., 1995. – 19 с.

147. *Халдина М.А.* Герпес-ассоциированная многоформная экссудативная эритема. Клиника, иммунология, диагностика, терапия. Автореф. дис. канд. мед. наук. / Москва. – 2004. – 21с.

148. *Хахалин Л.Н.* Ацикловир при лечении острых и рецидивирующих герпесвирусных инфекций / Л.Н. Хахалин, Ф.И. Абазова // Клиническая фармакология и терапия. - 1995. - № 4. - С. 78-81.

149. *Шматко В.І.* Вміст захисних білків і регуляторних пептидів в ротоглоточному секреті хворих та хронічний пародонтит при наявності супутніх захворюваннях / В.І. Шматко, О.Ф. Мельников // Вісник стоматології. - 2005. - № 2 (Спец.вип.). - С. 115-117.

150. *Шматко В.І.* Регіонарна імуномодуляція в комплексній терапії стоматитів / В.І. Шматко, І.М. Голубєва, О/Л. Остапко // Вісник стоматології. - 1997. - № 3.- с.360 -362.

151. *Ярилин А.А.* Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии / А.А. Ярилин // Иммунология. – 1997 - №5 –С.7-14.

152. *Agarwal SK*, Stress effects on immunity and its application to clinical immunology / SK Agarwal, GD Marshall. Clin and Exp Allergy, (2001). - 31: 25-31.

153. *Ahdout J.*, Erythema multiforme during anti-tumor necrosis factor treatment for plaque psoriasis / J. Ahdout, J.C. Haley, M.W. Chiu // J. Am. Acad. Dermatol. – 2010. - Vol.62. - № 5. – P. 874-879.

154. *Ahn H.M.*, A mechanism underlying synergy between IL-12 and IFN γ -inducing factor in enhanced production of IFN γ / H.M.Ahn, S.Moruo, M.Tomura, J.Mu, T.Hamaoka, K.Nakanishi, S.Clark, M.Kurimoto, H.Okamura, H.Fujiwara // J Immunol 1997; 159: 2125-2131.

155. *Akiba.H.*, Skin inflammation during contact hypersensitivity is mediated by early recruitment of CD8 $^{+}$ T, cytotoxic 1 cells inducing keratinocyte

apoptosis / H.Akiba., J.Kehren., M.T.Ducluzeau., M.Krasteva., F.Horand., D.Kaiserlian., F.Kaneko. and J.F.Nicolas.//. J. Immunol. 168, -2002. - 3079-3087.

156. *Al Johani KA*, Erythema multiforme and related disorders. / Al Johani KA, Fedele S, Porter SR // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2007; 103(5): 642-54. [[PubMed](#)]

157. *Amichai B.*, Herpes simplex virus associated erythema multiforme in a prepartum woman without involvement of the newborn / B. Amichai, S. Meltzer // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2002. – Vol. 16, N 5. – P. 546.

158. *Arredouani MS*, Analysis of host gene expression changes reveals distinct roles for the cytoplasmic domain of the Epstein-Barr virus receptor/CD21 in B-cell maturation, activation, and initiation of virus infection / MS Arredouani, MK Bhasin, DR Sage, LK Dunn, MB Gill, D Agnani, TA Libermann, JD Fingeroth // J. Virol. – 2014. - Vol. 88. - №10. – P.5559-5577.

159. *Arredouani MS*, Analysis of host gene expression changes reveals distinct roles for the cytoplasmic domain of the Epstein-Barr virus receptor/CD21 in B-cell maturation, activation, and initiation of virus infection / Arredouani MS, Bhasin MK, Sage DR, Dunn LK, Gill MB, Agnani D, Libermann TA, Fingeroth JD. // J. Virol. – 2014. - Vol. 88. - №10. – P.5559-5577.

160. *Aurelian L.*, Erythema multiforme in connection with HSV-1 / L. Aurelian, H. Kokuba, J. Burnett // Dermatology. 1998.- vol. 97(3). - p. 219-222.

161. *Bachmann M.*, Early production of IL-22 but not IL-17 by peripheral blood mononuclear cells exposed to live *Borrelia burgdorferi*: the role of monocytes and interleukin-1 / M. Bachmann, K. Horn, I. Rudloff, I. Goren, M. Holdener // PLoS Pathog. – 2010. – Vol.14. - № 10. – P. 1001144.

162. *Brandtzaeg P.* Immunobiology and immunopathology of human gut mucosa: humoral immunity and intraepithelial lymphocytes / P. Brandtzaeg., T.S.Halstensen, K Kett, P.Krajci., D.Kvale., T.O.Rognum., H.Scott. and LM. Sollid.. Gastroenterology.- 1989.- 97, 1562-1584.

163. *Burnett J.W.*, Acute skin eruptions that are positive for herpes simplex virus DNA polymerase in patients with stem cell transplantation: a new

manifestation within the erythema multiforme reactive dermatoses / Burnett J.W., Laing J.M., Aurelian L. // Arch. Dermatol. – 2008. – Vol. 144. - № 7. - P. 902-907.

164. *Chang YS*, Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: acute ocular manifestations, causes, and management. / Chang YS, Huang FC, Tseng SH, Hsu CK, Ho CL, Sheu HM. // Cornea. 2007;26(2):123–9. [[PubMed](#)]

165. *Chen C.L.*, A study on Epstein–Barr virus in erythema multiforme / C.L. Chen, K.C. Chow, C.K. Wong // Arch. Dermatol. Res. – 1998. – Vol. 290, N 8. – P. 446-449.

166. *Cohen D.M.* Cinnamon-induced oral erythema multiformelike sensitivity reaction / D.M. Cohen, I. Bhattacharyya // J. Am. Dent. Assoc. – 2000. – Vol. 131, N 7. – P. 929-934.

167. *Cohen P.R.* Herpes simplex virus-induced recurrent erythema multiforme / P.R. Cohen // J. Gt. Houst. Dent. Soc. – 1995. – Vol. 66, N 9. – P. 17-18.

168. *Ferrandiz-Pulido C*, A review of causes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children / C Ferrandiz-Pulido, V.Garcia-Patos // Arch. Dis. Child. – 2013. - Vol.98. - № 12. – P.998-1003.

169. *Girardin S.E.*, Peptidoglycan molecular requirements allowing detection by Nodi and Nod2. / S.E. Girardin, L.H. Travassos, M. Herve // Journal of Biological Chemistry 2003, 278 (43). 41702–41708.

170. *Gober M.D.*, The Herpes simplex virus gene Pol expressed in herpes-associated erythema multiforme lesions upregulates/activates SP1 and inflammatory cytokines / M.D. Gober, J.M. Laing, J.W. Burnett, L. Aurelian // Dermatology. – 2007. – Vol. 215 (2). – P. 97-106.

171. *Goldberg L.H.*, Erythema multiforme due to herpes simplex: treatment with oral acyclovir / L.H. Goldberg, J. Sperber // South. Med. J. – 1986. – Vol. 79, N 6. – P. 757-759.

172. *Huff J.C.* Recurrent erythema multiforme / J.C. Huff, W.L. Weston // *Medicine (Baltimore)*. – 1989. – Vol. 68, N 3. – P. 133- 140.
173. *James E.* Erythema multiforme: A Practical Approach to Recent Advances / E. James, M.D. Rasmussen // *Pediatric Derm.* – 2002. – Vol. 19. – P. 82.
174. *Kats J.*, Herpes-simplex-virus-assotiated erythema multiforme-a clinical therapeutic dilemma / J. Kats, A., Livneh J., Shemer Y. // *Danon Pediatr-Dent* .- 2009. - 21(6)- p.359-362.
175. *Kimura H.*, Detection and direct typing of herpes simplex virus by polymerase chain reaction / H.Kimura, M.Shibata, Y.Kuzushima, T. Morishima // *Med. Microbiol. Immunol.* – 2006. – Vol. 179. – P. 177–184.
176. *Kokuba H.*, Herpes-simplex-virus-assotiated erythema multiform lesions are associated with HSV specific T-cell respons. / H. Kokuba, S. Imafuku, S. Huang, L. Aurelian // *Brit-J- Dermatol.* 1998.vol. 138(6)p.952-964
177. *Kokuba H.*, Longitudinal study of a patient with herpes-simplex-virus-assotiated erythema multiforme. / H. Kokuba, S. Imafuku, J. Burnett, L. Aurelian // *Dermatology*, 2003.-198(3).- p. 33-242.
178. *Kokuba S.* Expression of a herpes simplex virus (HSV) gene and the qualitative nature of the HSV-specific T cell response are associated with the development of erythema multiforme lesions. / S Kokuba, S Imafuku, S Huang, L Aurelian, J. Burnett // *J Brit Dermatol.* 1998;138:952–64. [[PubMed](#)]
179. *Kotani Y.*, Role of *Lactobacillus pentosus* Strain b240 and the Toll-like receptor 2 axis in Peyer's patch dendritic cell-mediated immunoglobulin A enhancement / Kotani Y., Kunisawa J., Suzuki Y. // *PLoS One*. – 2014. – Vol.14 (9). - №3. – P. 91857. [[PubMed](#)]
180. *Lam J.*, Erythema multiforme associated with varicella / Lam J., Ulloa-Gutiérrez R. // *An. Pediatr. (Barc)*. 2008. – Vol. 69(3). – P. 281-282.
181. *Lamoreux MR*, Erythema multiforme. / Lamoreux MR, Sternbach MR, Hsu WT. // *Am Fam Physician* 2006;74 (11): 1883-88. [[PubMed](#)]

182. *Michaels B.* The role of systemic corticosteroid therapy in erythema multiforme major and Stevens-Johnson syndrome: a review of past and current opinions. / B. Michaels // J Clin Aesthet Dermatol. 2009;2(3):51. [[PubMed](#)]

183. *Möhrenschlager M* , Viral vaccines for dermatological disease: some additional information regarding HPV and HSV . / M Möhrenschlager, J . Ring // J Am Acad Dermatol 2008 .; 59 : 1090 – 1 . [[PubMed](#)]

184. *Molnar I.* Arthritis associated with recurrent erythema multiforme responding to oral acyclovir / I. Molnar, M. Matulis // Clin. Rheumatol. – 2002. – Vol. 21, N 5. – P. 415-417.

185. *Onishi I.* Erythema multiforme after resolution of herpes zoster by acyclovir / I. Onishi, S. Kishimoto // Eur. J. Dermatol. – 2002. – Vol. 12, N 4. – P. 370-372.

186. *Osterne RL*, Management of erythema multiforme associated with recurrent herpes infection : a case report. / RL Osterne, RG Matos Brito, IA Pacheco, AP Alves, FB.Sousa // J Can Dent Assoc. 2009; 75(8): 597-601. [[PubMed](#)]

187. *Prais D.*, Varicella zoster virus infection associated with erythema multiforme in children / D. Prais, G.Grisuru-Soen, A.Barzilai, J.Amir // Infection. – 2001. - Vol.29(1). - P. 37-39.

188. *Rahman MR*, Herpes associated erythema multiforme: a case report / MR Rahman, R Shahriar, SR Afroze, MM Khan, KN Uddin, MN Islam // Birdem Med J 2017; 7(1): 72-75 [[PubMed](#)]

189. *Farnsworth N*, Endemic treponematoses: review and update. / N.Farnsworth, T. Rosen // Clin Dermatol. 2006 May-Jun;24(3):181-90.

190. *Rooney JF*, / JF Rooney, SE Straus, ML Mannix, CR Wohlenberg, DW Alling, JA Dumois // Oral acyclovir to suppress frequently recurrent herpes labialis: A double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med. 1993;118:268–72. [[PubMed](#)]

191. *Samim F*, Erythema multiforme: a review of epidemiology, pathogenesis, clinical features, and treatment / F Samim, A Auluck, C Zed, PM. Williams // Dent. Clin. North. Am. – 2013. - Vol. 57(4). – P.583-596.

192. *Schacker T*. Famcyclovir for the suppression of symptomatic and asymptomatic and asymptomatic herpes simplex virus reactivation in HIV-infected persons: a double-blind, placebo-controlled trial / T.Schacker HI Hu, DM Koelle et al. Ann Intern Med. 1998; 128: 21-28. [[PubMed](#)]

193. *Scully C*, Oral mucosal diseases: erythema multiforme. / Scully C, Bagan J. // Br J Oral Maxillofac Surg. 2008;46(2):90–5. Epub 2007 Sep 4. [[PubMed](#)]

194. *Sokumbi O* , Clinical features, diagnosis, and treatment of erythema multiforme: a review for the practicing dermatologist . / O Sokumbi, DA Wetter. // Int J Dermatol 2012 . ; 51 : 889 – 902 . [[PubMed](#)]

195. *Spruance SL*, Peroral famciclovir in the treatment of experimental ultraviolet radiation-induced herpes simplex labialis: A double-blind, dose-ranging, placebo-controlled, multicenter trial. / SL Spruance, NH Rowe, GW Raborn, EA Thibodeau, JA D'Ambrosio, DI Bernstein. // J Infect Dis. 1999;179:303–10. [[PubMed](#)]

196. *Stanberry L.R.* Herpes. Vaccines for HSV / L.R. Stanberry // Dermatol. Clin. – 1998. – Vol. 16, N 4. – P. 811-816.

197. *Taskalova-Hogenova H.*, Commensal bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases / H.Taskalova-Hogenova, R.Stepancova, T.Hudcovic // Immunol. Lett. – 2004. – 93, N2-3. – P.97-108.

198. *Turnbull N*, Persistent erythema multiforme associated with Epstein-Barr virus infection / Turnbull N, Hawkins D, Atkins M, Francis N, Roberts N. // Clin. Exp. Dermatol. - 2014. - Vol.39(2). – P.154-157.

199. *Vasudevan B*, Herpes labialis manifesting as recurrent erythema multiforme and solitary ulcer on face. / B Vasudevan, A Bahal, V Raghav. // J Glob Infect Dis. 2009 Jan;1(1):48-50. [[PubMed](#)]

200. *Waggoner-Fountain L.A.*, Herpes simplex virus / *L.A.Waggoner-Fountain, L.B. Grossman* // *Pediatr. Rev.* 2004.-25 (3).-P. 86-93.
201. *Weston W.L.*, Atypical forms of herpes simplex-associated erythema multiforme / *W.L. Weston, S.L. Brice* // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1998. – Vol. 39, N 1. – P. 12-46.
202. *Wetter D.A.*, Recurrent erythema multiforme: Clinical characteristics, etiologic associations, and treatment in a series of 48 patients at Mayo Clinic, 2000 to 2007 / *D.A. Wetter, M.D. Davis* // *J. Am. Acad. Dermatol.* - 2010 . - Vol. 62. - №. 1. – P. 45-53. [[PubMed](#)]
203. WHO oral health country/area profile. Geneva: World Health Organization; Available at: URL: <http://www.whocollab.od.mah.se/index.html>
204. *Wollina U*, Herpes zoster-associated erythema multiforme. / *Wollina U, Gemmeke A.* // *J Dermatol Case Rep.* 2009; 3: 11–13.
205. *Woo SB* , Management of recurrent oral herpes simplex infections . / *SB Woo, SJ Challacombe* // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007 . ; 103 (Suppl 12): e1 – 18 . [[PubMed](#)]
206. World Health Organization. Epidemiology, etiology and prevention of periodontal diseases. Geneva: WHO Technical Report Series, No.621.

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Шнайдер С. А. Детермінанти гуморального імунітету в розвитку герпесасоційованої багатоформної еритеми / С. А. Шнайдер, М. Т. Денисова // The Unity of Science (medical sciences). – 2017. – № 10 (October). – Р. 87-90. *Участь здобувача полягає в обстеженні і лікуванні хворих, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

2. Шнайдер С. А. Медико-соціальні та клінічні предиктори герпесасоційованої багатоформної ексудативної еритеми / С. А. Шнайдер, М. Т. Денисова, А. О. Саввова // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2017. – № 6 (8). – С. 145-149. *Участь здобувача полягає в обстеженні і лікуванні хворих, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

3. Шнайдер С. А. Зміни імунного статусу хворих на герпесасоційовану багатоформну ексудативну еритему після проведеного лікування / С. А. Шнайдер, М. Т. Денисова // Вісник стоматології. – 2018. – № 4. – С. 7-11. *Участь здобувача полягає в обстеженні і лікуванні хворих, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

4. Шнайдер С. А. Оцінка ендогенної інтоксикації організму у хворих на герпесасоційовану багатоформну ексудативну еритему / С. А. Шнайдер, М. Т. Денисова, Н. О. Нонева // Journal of Education, Health and Sport. – 2017. – Vol. 7, No 2. – Р. 757-764. *Участь здобувача полягає в обстеженні і лікуванні хворих, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

5. Шнайдер С. А. Клінічна ефективність методу комплексного лікування хворих з герпесасоційованою багатоформною ексудативною еритемою / С. А. Шнайдер, М. Т. Денисова // East European Scientific Journal. – 2018. – № 12. – С. 70-75. *Участь здобувача полягає в обстеженні і лікуванні хворих, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

6. Шнайдер С. А. Герпесасоційована багатоформна ексудативна еритема: клінічні особливості розвитку та перебігу / С. А. Шнайдер, М. Т.

Денисова // Вісник стоматології. – 2018. – № 3. – С. 27-31. *Участь здобувача полягає в обстеженні і лікуванні хворих, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

7. Шнайдер С. А. Роль імунних порушень в патогенезі багатоформної ек-судативної еритеми, асоційованої з простим герпесом (огляд літератури) / С. А. Шнайдер, М. Т. Денисова // Інновації в стоматології. – 2016. – № 2. – С. 50-54. *Участь здобувача полягає в зборі та аналізі літературних джерел, написанні огляду літератури.*

8. Шнайдер С. А. Особливості соматичної захворюваності у пацієнтів з герпесасоційованою багатоформною еритемою / С. А. Шнайдер, М. Т. Денисова // Інновації в стоматології (Досягнення науки і практики в стоматології : наук.-практ. конф. в рамках VI (XIII) з'їзду Асоціації стоматологів України, м. Одеса, 23-24 жовтня 2014 р. : тези допов.) – 2014. – № 3. – С. 190. *Участь здобувача полягає в обстеженні хворих, аналізі отриманих даних, написанні тез.*

АПРОБАЦІЯ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Науково-практична конференція «Досягнення науки і практики в стоматології» в рамках VI (XIII) з'їзду Асоціації стоматологів України, м. Одеса, 23-24 жовтня 2014 р. – тези в матеріалах конференції.

2. Семінар «Нові технології в стоматології», м. Одеса, жовтень 2016. – стендова доповідь

3. Науково-практична конференція молодих вчених, присвячена 25-річчю Національної академії медичних наук України, м. Київ, 23 березня 2018 р. – стендова доповідь.