

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

КРАВЧЕНКО АННА ВАСИЛІВНА

УДК 616.314-085+614.2:578.245-078

ДИСЕРТАЦІЯ
ПОПЕРЕДЖЕННЯ УСКЛАДНЕНЬ НА ЕТАПІ ХІРУРГІЧНОГО
ЛІКУВАННЯ І РЕАБІЛІТАЦІЇ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО
ПАРОДОНТИТУ, АСОЦІЙОВАНОГО ІЗ ПЕРСИСТУЮЧОЮ
ГЕРПЕСВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

22 – Охорона здоров'я

221 – Стоматологія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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



А.В. Кравченко

Науковий керівник Волосовець Тетяна Миколаївна, доктор медичних наук,
професор

Київ – 2021

АНОТАЦІЯ

Кравченко А.В. Попередження ускладнень на етапі хірургічного лікування і реабілітації генералізованого пародонтиту, асоційованого із персистуючою герпесвірусною інфекцією. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 221 Стоматологія. – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, МОЗ України, Київ, 2021.

Дисертаційна робота присвячена пошуку вирішення однієї з актуальних проблем сучасної стоматології – профілактиці виникнення ускладнень у вигляді маніфестних проявів герпесвірусної інфекції у порожнині рота пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня важкості, асоційованим із персистуючою герпесвірусною інфекцією шляхом розробки і застосування нових схем медикаментозного лікування при проведенні закритого кюретажу.

Метою роботи є підвищення ефективності лікування хронічного генералізованого пародонтиту II ступеня важкості, асоційованого з хронічною персистуючою герпесвірусною інфекцією, шляхом удосконалення діагностики, лікування та профілактики виникнення ускладнень у вигляді маніфестних проявів герпесвірусної інфекції у порожнині рота пацієнтів на етапі хірургічного лікування і реабілітації із застосуванням власно розроблених, науково обгрунтованих медикаментозних схем.

Завдання дослідження: визначити частоту виявлення моно- та асоційованих форм вірусів сімейства Herpesviridae (ВПГ1,2; ЦМВ; ВЕБ) у тканинах пародонта пацієнтів із хронічним генералізованим герпесасоційованим пародонтитом II ступеня важкості та дослідити клініко-лабораторні особливості перебігу захворювання у залежності від їх моно- та асоційованих форм; визначити стан місцевого та загального

імунітету у осіб із хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня важкості, асоційованим із персистуючою герпесвірусною інфекцією; розробити медикаментозну схему терапії і профілактики виникнення ускладнень у вигляді маніфестних проявів герпесвірусної інфекції у порожнині рота пацієнтів на етапі хірургічного лікування і реабілітації з урахуванням асоційованої герпесвірусної інфекції; провести клініко-лабораторну оцінку запропонованої медикаментозної схеми у осіб із хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня важкості, асоційованим із персистуючою герпесвірусною інфекцією та порівняти її ефективність із традиційними схемою медикаментозної терапії; впровадити в практичну діяльність розроблену медикаментозну схему терапії і профілактики виникнення ускладнень у вигляді маніфестних проявів герпесвірусної інфекції у порожнині рота пацієнтів на етапі хірургічного лікування і реабілітації з метою подальшого уникнення рецидивів ГВІ.

Дослідження виконувалось відповідно до принципів належної клінічної практики із дотриманням сучасних принципів біоетики та доказової медицини та з увагою до вимог конфіденційності. Робота є фрагментом НДР “Клініко-лабораторне обґрунтування застосування сучасних медичних технологій в комплексному лікуванні та реабілітації основних стоматологічних захворювань” номер державної реєстрації 0117U006451.

На підставі поглибленого вивчення зрушень деяких ланок клітинного та гуморального імунітету, динаміки біохімічних маркерів запалення тканин пародонта була проведена порівняльна оцінка ефективності запропонованих і традиційних схем медикаментозного лікування пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня важкості без супутньої герпесвірусної інфекції та пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня важкості, асоційованим із персистуючою герпесвірусною інфекцією.

На першому етапі дослідження проводилося опрацювання та ретроспективний аналіз 174 амбулаторних карт пацієнтів, яким проводилось хірургічне лікування II ступеня ГП у віці від 35 до 60 років у вигляді закритого і відкритого кюретажу у ділянці чотирьох зубів.

На другому етапі дослідження для визначення особливостей клінічного перебігу хронічного генералізованого пародонтиту II ступеня важкості у осіб, включених у дослідження було проведено комплексне клініко-рентгенологічне обстеження за загальноприйнятою схемою згідно “Протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності “Стоматологія терапевтична” МОЗ України” (2007). Отримані дані заносили до спеціально розробленої індивідуальної карти пацієнта.

У дослідження було включено 139 пацієнтів із ХГП II ступеня тяжкості (за класифікацією захворювань пародонта М.Ф.Данилевського 1994), глибина пародонтальних кишень (ПК) у яких не перевищувала 4,2 мм. із розподіленням на групи в залежності від наявності або відсутності в анамнезі персистуючої герпесвірусної інфекції. До I групи (групи порівняння) увійшла 61 особа із ХГП II ступеня без ознак і наявності в анамнезі герпесвірусної інфекції. До II (основної) групи увійшло 78 осіб у яких була діагностована персистуюча ГВІ (ВПГ-1,2, ВЕБ, ЦМВ). В залежності від використаних схем медикаментозного лікування кожна із груп, і основна, і група порівняння були розділені на дві підгрупи А і В. Додатково було залучено 20 осіб із інтактним пародонтом і без ознак захворювань слизової оболонки порожнини рота (СОПР), які звернулись до клініки для лікування неускладненого карієсу.

Використовуючи міждисциплінарний підхід, перед початком лікування для кожного хворого був складений план комплексного лікування ХГП II ступеня тяжкості, з урахуванням подальшої участі стоматологів суміжних спеціальностей. Консервативне лікування починали із санації ротової порожнини, видалення зубів за показаннями, шинування рухомих зубів, та детального інструктажу по гігієні ротової порожнини з підбором

індивідуальних гігієнічних засобів. У перше відвідування усім пацієнтам проводився скейлінг і полірування поверхонь зубів і коренів на верхній і нижній щелепах згідно загальноприйнятих правил.

На цьому етапі дослідження проводились біохімічні та імунологічні дослідження ротової рідини пацієнтів, включених до дослідження із визначенням її кількісного складу і вмісту в ній гістаміну, серотоніну та sIgA; сироватки крові з метою оцінки деяких показників клітинного і гуморального імунітету та наявності і титрів антитіл класу IgG та IgM до ВПГ1,2, ЦМВ та ВЕБ у сироватці крові пацієнтів із ХГП II ступеня, асоційованим із персистуючою герпесвірусною інфекцією.

Закритий кюретаж проводився пацієнтам із ХГП II ступеня тяжкості за загальноприйнятою методикою. Після втручання проводилось імунологічні дослідження грануляційних тканин, вилучених під час проведення закритого кюретажу.

Вивчення місцевого гуморального та клітинного імунітету тканин пародонта проводилося шляхом дослідження вмісту цитокінів та субпопуляцій Т-лімфоцитів у вилучених грануляційних тканинах пародонта у пацієнтів основної (II) групи та групи порівняння (I).

Наступний етап був присвячений дослідженню ефективності схем медикаментозного лікування хронічного генералізованого пародонтиту II ступеня у осіб, не обтяжених супутньою герпесвірусною інфекцією. Також проводилась порівняльна оцінка ефективності запропонованої схеми у найближчі та віддалені терміни після проведення закритого кюретажу з метою вибору групи порівняння для оцінки ефективності схем лікування, запропонованих для пацієнтів із ХГП II ступеня, асоційованого із хронічною персистуючою герпесвірусною інфекцією.

З метою оцінки ефективності запропонованих схем лікування і попередження можливості утворення антибіотикорезистентних штамів пародонтальної флори було проведено порівняння співставності стандартної схеми медикаментозної терапії (Схема 1), яка застосовується для

медикаментозного супроводу закритого кюретажу і схеми медикаментозного лікування, що не передбачала місцевого застосування антибіотиків (Схема 2). Для цього пацієнти групи порівняння (61 особа), у яких не спостерігалось персистенції ГВІ, порівняння були розділені на дві підгрупи А (30 осіб) і В (31 особа). Тривалість клінічного спостереження становила 1 рік із контрольними точками обстежень: 3 доба, 7 доба, 90 доба після втручання, 6 та 12 місяців.

Ретельний аналіз динаміки гігієнічних і пародонтологічних індексів, показників кількісного стану ясенної рідини та вмісту в ній гістаміну і серотоніну, показників клітинного та гуморального імунітету пацієнтів підгрупи А і підгрупи В показав, що значення аналогічних показників у обох підгрупах при порівнянні не мали статистично значущої різниці протягом усього терміну спостереження. У пацієнтів І групи відмічався незначний приріст значень гігієнічних та пародонтологічних показників у порівнянні із показниками на 90 добу після проведеного закритого кюретажу ($p > 0,001$).

Викликає цікавість те, що у через 6 місяців у підгрупі А, яка була пролікована за Схемою 1, яка включала в себе місцеве застосування антибіотиків більшість індексів мали статистично значущий приріст відносно аналогічних значень на 90 добу після закритого кюретажу ($p < 0,001$). На нашу думку, це свідчить про те, що у порожнині рота таких пацієнтів з'явилися антибіотикорезистентні штами пародонтопатогенної мікрофлори, яка може викликати і підтримувати запальний процес у тканинах пародонта.

У підгрупі В, яка була пролікована за Схемою 2, навпаки, індексна динаміка була більш позитивною і значення переважної кількості показників не мали статистично значущої різниці із показниками на 90 добу після закритого кюретажу ($p > 0,05$).

Пацієнтам обох підгруп І групи була проведена професійна гігієна ротової порожнини та надані рекомендації відносно гігієнічного догляду за

ротовою порожниною.

Через 1 рік динаміка гігієнічних та пародонтологічних індексів майже не відрізнялась від показників, що мали місце при огляді пацієнтів через 6 місяців. Приріст значень показників у обох підгрупах не мав статистично значущої різниці ($p > 0,05$). Для проведення повторної процедури закритого кюретажу показань не було у жодного пацієнта I групи. Рентгенологічні дослідження пацієнтів обох підгруп I групи показали, що на ортопантомограмах у цих пацієнтів негативних змін у вигляді наростання деструктивних явищ не спостерігалось.

Отже, порівняльна оцінка ефективності лікування пацієнтів підгрупи А, яке проводилось із застосуванням традиційної схеми медикаментозної терапії із включенням антибіотиків для місцевого застосування Схеми 1 і підгрупи В, для лікування яких була застосована Схема 2 дала змогу свідчити, про співставність цих схем, оскільки результати їх застосування не мали статистично значущої різниці.

На заключному етапі дослідження проводилась порівняльна оцінка ефективності схем медикаментозного лікування пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня, асоційованим із персистуючою герпесвірусною інфекцією. В залежності від використаної схеми медикаментозного лікування пацієнти основної (II) групи (78 осіб) були розділені на дві підгрупи: підгрупа АII (41 особа) та підгрупа ВII (37 осіб).

Для підгрупи АII була запропонована Схема 3, яка передбачала застосування розчину фітокомплексу “Джерело-І” перед втручанням комплексно, курсом 21 день. Метою призначення фітокомплексу “Джерело-І” було запобігання виникненню маніфестних проявів герпесвірусної патології у порожнині рота пацієнтів на етапах лікування ХГП середнього ступеня тяжкості. Для підгрупи ВII (37 осіб) була запропонована Схема 2, яка була ефективною для медикаментозного супроводу пацієнтів підгрупи В I групи і не передбачала застосування розчину фітокомплексу “Джерело-І” та

місцевого застосування антибіотиків.

Тривалість клінічного спостереження становила 1 рік із контрольними точками обстежень: 3 доба, 7 доба, 90 доба після втручання, 6 та 12 місяців.

У разі виникнення ускладнень у вигляді маніфестних проявів герпесвірусної інфекції у найближчий термін після закритого кюретажу цим хворим був призначений інозин пранобекс та 5 % лінімент циклоферона місцево 1-2 рази на добу у вигляді аплікацій на місце ураження.

Після проведення ретроспективного аналізу історій хвороби пацієнтів у віці від 35 до 60 років, яким проводилось лікування II ступеня ГП, було виявлено, що 60,34 % осіб мали носійство ГВІ. Ці дані були отримані при попередньому анамнезі і в подальшому підтверджені результатами ПЛР, причому кількість вірусоносіїв переважала у віковій групі 35-45 років. Ускладнення після оперативних втручань у вигляді маніфестних проявів герпесвірусної інфекції у вірусоносіїв становлять 57,89 % при проведенні закритого кюретажу і 72,92 % при проведенні відкритого кюретажу. Загоєння післяопераційних ран у пацієнтів із ГВІ також було подовжено у часі за рахунок ускладнення маніфестними проявами герпесвірусної інфекції у проміжках між етапами лікування та очікуванням епітелізації елементів ураження.

Після верифікації діагнозу хронічної асоційованої герпетичної інфекції було встановлено, що легка форма протікання герпесвірусної інфекції у 57,58 % хворих у віковій групі 35-45 років; 33,33 % хворих у віковій групі 46-55 років; 38,89 % - у віковій групі 56-60 років. Середньотяжка форма ГВІ – у 39,39 % пацієнтів, вікової групи 35-45 років – у 55,56 % пацієнтів вікової групи 35-45 років, а у віковій групі 55-60 років – у 61,11 % пацієнтів. Тяжка мала місце тільки у 1 (3,03 %) пацієнта вікової групи 35-45 років та у 3 (11,11 %) пацієнтів у віковій групі 46-55 років. Тісного кореляційного зв'язку між віком та клінічною формою протікання персистуючої ГВІ у пацієнтів із ХГП II ступеня

тяжкості виявлено не було ($r=0,3$).

При дослідженні сироватки крові на наявність антитіл класу IgG та IgM до ВПГ1,2, ЦМВ та ВЕБ, антитіла класу IgG до ВПГ1,2 в сироватці крові були виявлені у 66 (84,61 %) пацієнтів, причому високі титри антитіл (від 1:1600 до 1: 6400) мали місце у 62 (79,5 %). Антитіла класу IgG до ЦМВ були виявлені у сироватці крові у 56 (71,79 %) хворих, причому титри антитіл були дещо нижчими. Антитіла класу IgG до ВЕБ були виявлені у сироватці крові у 27 (34,61 %), але високих титрів не мали. Оскільки пацієнти із ХГП II ступеня на момент дослідження мали період ремісії герпесвірусної інфекції, то антитіла класу IgM до ВПГ1,2, та ЦМВ, що були виявлені під час дослідження сироватки крові високих титрів не мали. До ВЕБ антитіл класу IgM виявлено не було.

Було вивчено 65 зразків грануляційної тканини, вилученої при проведенні закритого кюретажу у пацієнтів основної групи і пацієнтів групи порівняння на наявність чи відсутність ВПГ1,2 ; ЦМВ та ВЕБ. ГВІ була виявлена у 48 (73,84 %) випадках дослідження зразків грануляційної тканини. Вірусної інфекції виявлено не було у 17 (26,15 %) зразках.

Моновірусна інфекція була виявлена у 14 (29,17 %) зразках, асоційована герпесвірусна інфекція була виявлена у 34 (70,83 %) зразках.

У пацієнтів основної групи при моноінфекції, незалежно від типу вірусу (ВПГ 1 та 2 типу, ЦМВ, ВЕБ) і незалежно від титру IgG, було констатовано зниження вмісту CD3+ ,CD4,+CD16+ і CD 22+ , метаболічна активність нейтрофілів за даними спонтанного та індукованого НСТ- тесту, зростання рівня CD8+ ($p<0,05$). Показник імунорегуляторного індексу був нижчим від аналогічного показника пацієнтів із контрольної групи на 34,95 % ($p<0,05$) Показники вмісту IgA,IgG та IgM в сироватці крові хворих відповідали значенню по групі. Рівень ЦІК був вірогідно вищим (на 34,97 %) за показник у осіб із здоровим пародонтом.

При полівірусній інфекції показники пацієнтів основної групи із низьким рівнем IgG при відсутності IgM в сироватці крові та антигенів вірусів у крові та ротовій рідині відносно рівнів IgA, IgM та IgG становили величини, практично ідентичні середнім по групі. Підвищення вмісту ЦК у сироватці крові у осіб II групи із полівірусною інфекцією вірогідно перевищувало значення цього показника в групі порівняння ($p < 0,05$). Підвищення значень ЦК в сироватці крові поєднувалися зі зниженням показників НСТ-тесту.

При полівірусній інфекції із високими титрами IgG, наявністю IgM та наявністю антигенів в слині та крові відсотковий вміст CD3+, CD4+, CD16+ і CD22+ лімфоцитів був знижений у порівнянні із показниками контрольної групи ($p < 0,05$). Рівень CD8+лімфоцитів перевищував дані по контрольній групі на 43,76 % ($p < 0,05$). Значення імунорегуляторного індексу було зниженим відносно показника контрольної групи у 2,1 рази ($p < 0,05$).

Зниження показників НСТ-тесту поєднувалося із вірогідним підвищенням значеннями ЦК в сироватці крові. Сироватковий рівень IgG зростав до найбільших по групі значень і становив ($31,18 \pm 1,7$) г/л, сироваткова концентрація IgM не перевищувала середньогрупових значень, вміст IgA вірогідних змін не мав, оскільки не залежав від кількості циркулюючих в крові противірусних антитіл.

Показники клітинного та гуморального імунітету хворих із ХГП II ступеня при персистенції двох або трьох вірусів, не мали статистично значущої різниці між собою ($p > 0,001$).

Після проведення закритого кюретажу у пацієнтів підгрупи АII загоєння поверхні ділянки втручання відбулося через ($5 \pm 1,26$) діб після проведення маніпуляції у пацієнтів підгрупи ВII – через ($6 \pm 2,18$) діб. Ускладнення у вигляді маніфестних проявів герпесвірусної інфекції на СОПР виникли у 2 (4,88 %) пацієнтів підгрупи АII і 11 (29,73 %) пацієнтів підгрупи ВII. Таким хворим призначався інозин пранобекс як імуномодулюючий засіб із противірусною активністю.

У найближчі терміни після проведення закритого кюретажу спостерігалась позитивна динаміка показників гігієнічних і пародонтологічних індексів, кількості ясенної рідини і вмісту в ній гістаміну і серотоніну у більшості пацієнтів обох підгруп II групи, хоча показники підгрупи АII перевищували аналогічні показники підгрупи ВII ($p < 0,05$) і не мали статистично значущої різниці із показниками групи порівняння ($p > 0,05$).

Показники клітинного імунітету, в переважній більшості, зросли порівняно із аналогічним показником до лікування ($p < 0,001$), причому приріст значення показників у підгрупі АII у декілька разів перевищував аналогічні значення підгрупи ВII ($p < 0,05$) і за своїми значеннями наближалися до показників групи порівняння. Відсоткова кількість CD 8+, навпаки, помірно знизилась ($p < 0,001$), і склала статистично значущу різницю між підгрупами основної групи ($p < 0,05$). По відношенню до групи порівняння приріст показника підгрупи АII не був статистично значущим ($p > 0,05$), хоча у підгрупі ВII він мав вірогідну різницю ($p < 0,05$).

Оцінка динаміки показників гуморального імунітету вказала на позитивні зрушення у даного контингенту пацієнтів у найближчі терміни після проведення закритого кюретажу. Так показники концентрації sIgA у ротовій рідині вірогідно зросли порівняно із аналогічним показником до початку лікування у обох підгрупах II групи ($p < 0,001$), причому перевищення значень показника підгрупи АII було статистично значущим по відношенню до підгрупи ВII і до групи порівняння ($p < 0,05$). Показники IgA, IgG та Ig M та ЦК у сироватці крові пацієнтів знизилась у обох підгрупах II групи (із переважанням відсотку зниження у підгрупі АII), що склало статистично значущу різницю із аналогічним показником до лікування ($p < 0,001$) і між підгрупами основної групи ($p < 0,05$).

У віддалені терміни після проведення закритого кюретажу у 58 (74,35 %) пацієнтів обох підгруп II групи спостерігалась клінічна картина ремісії. Слабко виражені ознаки запального процесу були виявлені у 20

(25,64 %) пацієнтів: у 6 (7,69 %) із підгрупи АІІ і у 14 (17,95 %) – із підгрупи ВІІ. Індекс ВОР у таких пацієнтів становив ($24,04 \pm 0,83$) проти ($61,8 \pm 1,92$) до лікування, що складало статистично значущу різницю (61,1 %) між показниками ($p < 0,001$).

У пацієнтів обох підгруп ІІ групи відмічався незначний приріст значень гігієнічних та пародонтологічних показників у порівнянні із показниками на 30 добу після проведеного закритого кюретажу.

У підгрупі АІІ, яка була пролікована за Схемою 3, індексна динаміка була більш позитивною. Деякі показники (ОНІ-S; ПК; втрата епітеліального прикріплення (ВЕП)) не мали статистично значущої різниці із аналогічними показниками групи порівняння ($p > 0,05$). Приріст показників РМА, рецесії (РЕЦ) і ЧС вірогідно перевищував значення аналогічних показників групи порівняння на: 15,53 %, 5,76 % та 10,88 % відповідно ($p < 0,05$).

У підгрупі ВІІ, яка була пролікована за Схемою 2, навпаки, індексна динаміка була менш позитивною і приріст значень переважної кількості показників мав статистично значущу різницю як із показниками на 30 добу після закритого кюретажу ($p < 0,001$), так і з показниками групи порівняння ($p < 0,05$). Статистично значущої різниці між показниками РМА, ВЕП, РЕЦ та ЧС у підгрупі АІІ і ВІІ виявлено не було ($p > 0,05$). Між показниками ОНІ-S та ПК у підгрупах ІІ групи спостерігалась різниця приросту у 15,97 % та 4,49 % відповідно.

Протягом цього періоду спостережень у пацієнтів ІІ групи маніфестні прояви ГВІ спостерігались: у підгрупі АІІ у 6 (14,64 %) осіб, із них у 2 (4,88 %) із тяжкою формою протікання ГВІ і у 4 (9,76 %) – із середньотяжкою; у підгрупі ВІІ – у 17 (45,95 %) осіб, із них у 2 (5,41 %) із тяжкою формою протікання ГВІ і у 15 (40,54 %) – із середньотяжкою.

Пацієнтам обох підгруп ІІ групи була проведена професійна гігієна ротової порожнини та надані рекомендації відносно гігієнічного догляду за ротовою порожниною. Пацієнтам підгрупи АІІ додатково було призначено повторний курс фітокомплексу “Джерело-І”.

Через 1 рік динаміка пародонтологічних індексів РМА, ПК, ВЕП, РЕЦ та ЧС майже не відрізнялась від аналогічних показників, що мали місце при огляді пацієнтів через 6 місяців. Приріст значень цих показників у обох підгрупах не мав статистично значущої різниці ($p > 0,05$).

Показники кількості ясенної рідини та вмісту гістаміну і серотоніну в ній також помірно зростали у порівнянні із аналогічним показником на 90 добу протягом усього періоду спостережень у обох підгрупах II групи ($p < 0,001$), і мали статистично значущу різницю як між показниками підгруп АII і ВII, так і групи порівняння ($p < 0,05$), хоча по відношенню до аналогічних значень вмісту серотоніну у ясенній рідині пацієнтів II групи до лікування, спостерігалась позитивна динаміка.

Спостерігалось також помірне коливання відсоткового вмісту CD 3+, CD 4+, CD 16+ та CD 22+ із збільшенням через 6 місяців і зменшенням через 1 рік. Коливання значення імунорегуляторного індексу через рік було вірогідним тільки у підгрупі АII ($p < 0,001$). Відмінність значення цих показників як між підгрупами АII і ВII, так і групою порівняння була статистично значущою ($p < 0,05$). Показники НСТ- тесту не мали статистично значущої різниці між підгрупами АII і ВII і групою порівняння через 6 місяців ($p > 0,05$). Проте, через 1 рік відбулося зниження цього показника: у підгрупі АII на 5,52 % ($p < 0,001$), у підгрупі ВII – на 5,49 % ($p < 0,001$).

Показники sIgA у ротовій рідині через 6 місяців невірогідно зросли ($p > 0,001$), а через 1 рік знизились ($p > 0,001$). У відношенні до групи порівняння різниця цього показника також не була статистично значущою ($p > 0,05$).

Рівень IgA, IgG та IgM та ЦК у сироватці крові пацієнтів I групи знижувався протягом усього періоду спостереження ($p < 0,001$).

Пацієнти підгрупи АII, для медикаментозного лікування яких була запропонована Схема 3, мали менший відсоток скарг та ускладнень у вигляді маніфестних проявів ГВІ у порожнині рота у найближчі терміни після лікування, коротші терміни загоєння поверхні ділянки втручання, ніж

пацієнти підгрупи ВІІ, для медикаментозного лікування яких була запропонована Схема 2. Динаміка гігієнічних та пародонтологічних індексів протягом усього періоду спостережень у цій підгрупі була більш позитивною.

Показники кількості ясенної рідини та вмісту в ній гістаміну і серотоніну теж були вірогідно кращими у підгрупі АІІ по відношенню до підгрупи ВІІ і наближались по своїм значенням до показників групи порівняння.

Динаміка показників клітинного і гуморального імунітету у підгрупі АІІ теж виявляла більш позитивні тенденції до нормалізації, ніж у підгрупі ВІІ протягом усього періоду спостережень і не мала статистично значущої різниці із аналогічними показниками групи порівняння.

Провівши порівняльну оцінку ефективності лікування пацієнтів із ХГП ІІ ступеня важкості, асоційованим із персистуючою ГВІ, можна зробити висновок, що Схема 3, яка передбачала застосування розчину фітокомплексу “Джерело-І” перед втручанням комплексно, курсом 21 день і після проведення закритого кюретажу аплікації на уражену ділянку розчину фітокомплексу “Джерело-І” протягом тижня була більш ефективною, ніж Схема 2.

Ключові слова: хронічний генералізований пародонтит ІІ ступеня важкості, персистуюча герпесвірусна інфекція, закритий кюретаж, ясенна рідина, клітинний та гуморальний імунітет, моновірусна інфекція, полівірусна інфекція.

SUMMARY

Kravchenko A.V. Prevention of complications during surgical treatment and rehabilitation of generalized periodontitis associated with persistent herpes virus infection. – Quilifying scientific work as a manuscript.

A thesis for the degree of Doctor of Philosophy in the field of study 22 Health Care in specialty 221 Dentistry. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, 2021.

The thesis paper is devoted to the search for a solution to one of the modern dentistry urgent problems, the prevention of complications in the form of clinical manifestations of herpesvirus infection in the oral cavity of patients with chronic generalized periodontitis (CGP) of the IInd grade associated with persistent herpesvirus infection

Aim – improving of the treatment efficacy for chronic generalized periodontitis of the IInd grade associated with chronic persistent herpesvirus infection by improving the diagnosis, treatment and prevention of complications seen as clinical manifestations of herpesvirus infection (HVI) in the oral cavity of patients at the stage of surgical treatment and rehabilitation with the use of science based drug regimens of the own design.

To determine the detection frequency of mono- and associated forms of the *Herpesviridae* family viruses (HSV1, 2; CMV; EBV) in the periodontal tissues of patients with chronic generalized herpes-associated periodontitis of IInd grade and to investigate the clinical and laboratory features of disease course depending on their mono- and associated forms.

To determine the state of local and systemic immunity in persons with CGP of the IInd grade associated with persistent herpesvirus infection.

To develop a drug therapy regimen and prevention of complications seen as clinical manifestations of herpesvirus infection in the oral cavity of patients at the stage of surgical treatment and rehabilitation, taking into account associated HVI.

To perform a clinical laboratory assessment of the proposed drug regimen in patients with CGP of IInd grade associated with persistent HVI and to compare its

efficacy with traditional drug therapy regimens.

To implement the developed drug therapy regimen and prevention of the complications observed as clinical manifestations of the patients' oral HVI, into practice activity at the stage of surgical treatment and rehabilitation in order to further avoid of HVI recurrence.

The studies have been carried out in accordance with Good Clinical Practice requirements in compliance with modern principles of bioethics, evidence-based medicine and confidentiality criteria. The work is a fragment of the R&D "Clinical and laboratory substantiation of the use of modern medical technologies in the complex treatment and rehabilitation of major dental diseases", state registration No. 0117U006451.

A comparative efficacy evaluation of the proposed and traditional drug treatment regimens for IInd grade CGP patients without concomitant HVI and patients with same condition associated with persistent HVI was performed on the basis of in-depth study of some cell and humoral immunity shifts and dynamics of the inflammation biochemical markers for periodontal tissues as well.

At the first stage of the study, a processing and retrospective analysis of 174 outpatient records for the patients who received surgical treatment for IInd grade generalized periodontitis (GP) at the age of 35 to 60 years in the form of subgingival debridement and open flap debridement (OFD) of the four teeth area.

A comprehensive clinico-radiological examination was carried out according to the generally accepted scheme in accordance with the "Protocols for the medical care provision in the specialty "Therapeutic dentistry", Ministry of Health of Ukraine" (2007) have been performed at the 2nd stage of the study in order to determine the characteristics of the clinical course of IInd grade CGP in the persons included to the study. The obtained data were entered into a specially developed individual patient card.

139 patients to with IInd grade CGP (according to the classification of periodontal diseases by M.F. Danilevsky, 1994) were enrolled to the study, the depth of their periodontal pockets did not exceed 4.2 mm, with the distribution into

groups depending on the presence or absence of persistent herpesvirus in the history. Group I (comparison group) consisted of 61 people with IInd grade CGP without signs and history of herpesvirus infection. Group II (main) group included 78 people who were diagnosed with persistent CGP (HSV1, 2; CMV; EBV). Depending on the used drug treatment regimens each group has been divided into two subgroups A and B. In addition, 20 people with intact periodontal disease and no signs of diseases of the oral mucosa were recruited, who asked to the clinic for the treatment of uncomplicated caries.

A comprehensive IInd grade CGP treatment plan was drawn up for each patient before starting treatment using an interdisciplinary approach taking into account the further participation of trained dentists. Conservative treatment began with oral sanitation, splinting of mobile teeth, tooth extraction according to indications and detailed instructions on the oral hygiene with the selection of individual hygiene products. All patients underwent scaling and polishing of teeth and root surfaces according to generally accepted rules on both jaws at the first visit.

At this stage the biochemical and immunological tests of the oral fluid of study subjects were carried out with its quantitation, and determination of histamine, serotonin and sIgA content; evaluation of some indices of cellular and humoral immunity, the presence and titers of IgG and IgM antibodies to HSV1, 2, CMV and EBV in the blood serum of patients with IInd grade CGP associated with persistent HVI.

Subgingival debridement was performed with IInd grade CGP patients according to the generally accepted method. After intervention, immunological studies were carried out of granulation tissues removed during the mentioned debridement.

The study of local cell and humoral immunity of periodontal tissues was carried out by investigation of the T-lymphocytes and cytokines subpopulations in the removed periodontium granulation tissues in patients of the main (II) group and the comparison group (I).

The next stage has been devoted to the study of drug treatment regimens efficacy for IInd grade CGP in subjects without concomitant herpesvirus infection. In addition, a comparative assessment of the proposed scheme efficacy in the near and long term after the subgingival debridement was carried out to select a comparison group for evaluation the treatment regimens efficacy proposed for patients with IInd grade CGP associated with chronic persistent HVI.

To evaluate the efficacy of the proposed treatment regimens and to prevent the emergence of antibiotic-resistant strains of the periodontal flora, a comparison was made between the standard drug therapy regimen (Regimen 1) which is used to accompany of subgingival debridement, and the drug treatment regimen without topical antibiotic use (Regimen 2). For this aim the comparison group patients (61 people) who did not have HVI persistence were divided into two subgroups – A (30 subjects) and B (31 subjects). The duration of clinical observation was 1 year with examination checkpoints 3 days, 7 days, 90 days after the intervention, 6 and 12 months.

Careful analysis of the dynamics of hygienic and periodontal indices, the assay of the gingival fluid and the content of histamine and serotonin in it, indices of cell and humoral immunity of subgroups A and B patients showed that these indices in both subgroups did not have a significant difference during the entire observation period. There was a slight increase in the values of hygienic and periodontal indices in group I patients, as compared to the same values on the 90th day after subgingival curettage ($p > 0.001$).

Interestingly that after 6 months the most indices had a statistically significant increase as related to similar values on day 90 after debridement ($p < 0.001$) in patients of subgroup A who were treated according to Regimen 1 with topical antibiotics. We think this fact to be shown that antibiotic-resistant strains of periodontal pathogenic microflora have appeared in the oral cavity of such patients, this microflora can cause and maintain the inflammatory process in the periodontal tissues.

On the contrary, in patients of subgroup B who were treated according to

Regimen 2, the index dynamics was more positive and almost all indices did not have the significant difference from those on the 90th day after subgingival debridement ($p > 0.05$).

Patients of both subgroups of group I underwent professional oral hygiene and were given recommendations regarding oral hygienic care.

After 1 year the dynamics of hygienic and periodontal indices almost did not differ from those that took place in 6 months. The indices value gain in both subgroups was not significant ($p > 0.05$). None of the patients of group I had indications for repeated subgingival debridement. X-ray studies of patients of both subgroups in group I showed that no negative changes, as an increase in destructive phenomena were observed on their orthopantomograms.

As a result, a comparative evaluation of the treatment efficacy of subgroup A patients which Regimen 1 and subgroup B patients (Regimen 2) made it possible to evidence about comparability of these Regimens since the results of both ones did not have a significant difference.

The comparative assessment of the drug treatment regimens efficacy in patients with IInd grade CGP associated with persistent HVI has been carried out at the final stage of study. Depending on the used regimen of drug treatment the patients of the main (II) group (78 subjects) were divided into two subgroups: subgroup A (41 subjects) and subgroup BII (37 subjects).

Regimen 3 was proposed for subgroup AII, this scheme provided an application of phytocomplex solution "Dzherelo-I" before the intervention, a course of 21 days. The purpose of the prescription of such phytocomplex was to prevent the emergence of clinical manifestations of oral herpesvirus pathology of patients at the stages of moderate grade CGP treatment. For subgroup BII (37 subjects), Regimen 2 was proposed, this scheme was effective for medication support for subgroup BI patients and did not provide the use of phytocomplex "Dzherelo-I" solution and topical use of antibiotics.

The duration of clinical observation was 1 year with checkpoints: 3 days, 7 days, 90 days after intervention, 6 and 12 months.

In case of complications as HVI clinical manifestations inosine pranobex was prescribed to these patients as soon as possible after subgingival debridement.

After a retrospective analysis of the case histories of patients aged 35 to 60 years who were treated for IInd grade GP, it was found that 60,34 % of the subjects were HVI carriers. These data were obtained earlier and later confirmed by PCR results, along with this the number of virus carriers prevailing in the age group of 35-45 years. Complications after surgical interventions as HVI clinical manifestations in virus carriers are 57,89 % during subgingival debridement and 72,92 % during open flap debridement. In addition, the healing of postoperative wounds in patients with HVI may be longer due to the complication of HVI clinical manifestations in the intervals between treatment stages and the expectation of affected elements epithelialization.

It was found after verification of the chronic associated HVI diagnosis that the mild form of HVI was in 57,58 % of patients in the 35-45 age group, in 33,33 % of patients in the 46-55 age group, in 38,89 % of patients in the 56-60 age group. A moderate HVI form is observed in 39,39 % of patients, in 55,56 % of patients in the 35-45 age group, and 61,11 % of patients in the 55-60 age group. Severe HVI form had only 1 (3,03 %) patient of 35-45 years group and 3 (11,11 %) patients of 46-55 years group. No close correlation was found between age and the clinical course of persistent HVI in patients with IInd grade CGP ($r=0,3$).

In the blood serum study for the presence of IgG and IgM antibodies to 1600 to 1:6400) were in 62 (79,5 %). IgG antibodies to CMV were detected in 56 (71,79 %) patients, and the antibody titers were slightly lower. IgG antibodies to EBV were detected in 27 (34,61 %) patients, but there were no high titers. Since patients with IInd grade CGP at the time of the study had a period of HVI remission, IgM antibodies to HSV1,2 and CMV detected during the blood serum study did not have high titers. IgM antibodies to EBV were not detected.

65 samples of granulation tissue removed during subgingival debridement procedure in patients of the main group and patients in the comparison group for

the presence or absence of HSV1,2, CMV and EBV have been studied. HVI was detected in 48 (73,84 %) cases of examination of granulation tissue samples. No viral infection was detected in 17 (26,15 %) samples.

Monoviral infection was detected in 14 (29,17 %) samples and associated HVI was detected in 34 (70,83 %) samples.

In the main group patients with monoinfection regardless of the virus type (HSV1,2, CMV and EBV) and regardless of the IgG titer, a decrease in the content of CD3+, CD4+, CD16+ and CD22+ is shown, the metabolic activity of neutrophils according to spontaneous and induced nitroblue tetrazolium reduction test (NBT), increase in CD8+ level ($p<0,05$). The value of immunoregulatory index was 34,95 % lower than in the control group ($p<0,05$). The values of IgA, IgG and IgM in the patients' blood corresponded to the value in the group. The level of circulating immune complexes (CIC) was significantly higher (by 34,97 %) in the subjects with healthy periodontium.

In case of polyviral infection, the indices of main group patients with IgG low level in the absence of IgM in the blood serum and viral antigens in the blood and oral fluid relative to the levels of IgA, IgM and IgG, were almost identical to the mean value in the group. The increase in the CIC content in the blood serum of group II subjects with polyviral infection significantly exceeded the value of this indicator in the comparison group ($p<0,05$). The increase in the CIC level in the blood serum was accompanied with a decrease in the NBT test values.

In case of polyviral infection with high IgG titers, the presence of IgM and the antigens in saliva and blood, the content of CD3 +, CD4 +, CD16 + and CD22+ lymphocytes was reduced as compared to the control group ($p<0,05$). The level of CD8 + lymphocytes exceeded the data of the control group by 43,76 % ($p<0,05$). The value of the immunoregulatory index was 2,1 times lower than that of the control group ($p<0,05$).

The decrease in NBT test scores was accompanied by a significant increase in CEC values in the serum. The serum IgG level increased to the largest group values and makes up $(31,18\pm 1,7)$ g/L, the IgM concentration in the blood serum

did not exceed the mean group values, there were no significant changes in the IgA content, since it did not depend on the amount of circulating antiviral antibodies.

Parameters of the cell and humoral immunity of patients with IInd grade CGP did not have the significant difference ($p > 0,001$) with persistence of two or three viruses.

After subgingival debridement procedure in subgroup AII patients the intervention site surface healed ($5 \pm 1,26$) days after procedure, in patients of subgroup BII – after ($6 \pm 2,18$) days. Complications in the form of HVI clinical manifestations on the oral mucosa occurred in 2 (4,88 %) patients of AII subgroup and 11 (29,73 %) patients of BII subgroup. These patients were prescribed inosine pranobex as immunomodulatory agent with antiviral activity.

Shortly after the subgingival debridement the positive dynamics of hygienic and periodontal indices, the amount of gingival fluid and content of histamine and serotonin in it were observed in most patients of both group II subgroups, although the indices of the AI subgroup exceeded those of the BII subgroup ($p < 0,05$) and did not have a significant difference in comparison with the indices of the comparison group ($p > 0,05$).

The parameters of cell immunity, in the vast majority, increased as compared to those before treatment ($p < 0,001$), and the gain of indices value in the AII subgroup was several times higher than the similar values in the BII subgroup ($p < 0,05$), and in their values approached to comparison group. On the contrary, a percentage of CD 8 decreased moderately ($p < 0,001$), and made up a significant difference between the subgroups of the main group ($p < 0,05$). In relation to the comparison group. The gain of the AII subgroup index was not significant ($p > 0,05$) in relation to the comparison group, although had a significant difference ($p < 0,05$) in the AII subgroup.

Dynamics evaluation of humoral immunity showed positive changes in this population of patients in the near term shortly after the subgingival debridement. So, the sIgA concentration in the oral fluid significantly increased in comparison with similar indices before treatment in both group II subgroups ($p < 0,001$), and the

value gains of the AI subgroup was significant in relation to the subgroup of SII and to the comparison group ($p < 0,05$). The values of IgA, IgG and Ig M and CIC in the serum of patients decreased in both group II subgroups (with a predominance of decrease percentage in AI subgroup) which constituted the significant difference with the same indicator before treatment ($p < 0,001$) and between subgroups of the main group ($p < 0,05$).

In the distant terms after subgingival debridement, 58 (74,35 %) patients of group II both subgroups showed a clinical picture of remission. Weakly pronounced signs of the inflammatory process were found in 20 (25,64 %) patients: in 6 (7,69 %) from the AI subgroup and in 14 (17,95 %) from the AII subgroup. Bleeding on probing (BOP) index in such patients makes up ($24,04 \pm 0,83$) versus ($61,8 \pm 1,92$) before treatment which constituted the significant difference (61,1 %) between the indices ($p < 0,001$).

The slight increase in the values of hygienic and periodontal indices as compared to 90 days after subgingival debridement are noted in patients of both group II subgroups.

In the subgroup of AI which was treated according to Regimen 3, the index dynamics was more positive. Some indices (OHI-S; PP; LEJ) did not have the significant difference with those of the comparison group ($p > 0,05$). The gain in PMA, REC and SIN indices significantly exceeded the value of similar indices in comparison group by 15,53 %, 5,76 % and 10,88 % respectively ($p < 0,05$).

On the contrary, in the BII subgroup which was treated according to Regimen 2, the index dynamics was less positive and the values gain of the practically all indices had the significant difference both with the indices on day 90 after subgingival debridement ($p < 0,001$) and with the indices of the comparison group ($p < 0,05$). There was no significant difference between the PMA, LEJ, REC and SIN indices in the AI and VII subgroup ($p > 0,05$). Between the OHI-S and PP indices in the group II subgroups, there was a gain difference of 15,97 % and 4,49 % respectively.

During this study period, in group II patients the HVI clinical manifestations were observed: in the AI subgroup in 6 (14,64 %) subjects which 2 (4,88 %) with severe HVI and 4 (9,76 %) with moderate HVI; in the VII subgroup in 17 (45,95 %) subjects which 2 (5,41 %) had severe HVI and 15 (40,54 %) had moderate HVI course.

Patients of both subgroups of group II underwent professional oral hygiene and were given recommendations regarding oral hygienic care. Patients of the AI subgroup were additionally prescribed a repeated course of the Dzherelo-I phytocomplex.

After 1 year the dynamics of periodontal indices PMA, PP, LEJ, REC and SIN practically did not differ from similar indices occurred at the patients examination in 6 months. The values gain for these indices in both subgroups did not have the significant difference ($p > 0,05$).

The quantity of gingival fluid and content of histamine and serotonin in this fluid also increased moderately as compared to the same value on day 90 during the entire observation period in both group II subgroups ($p < 0,001$) and had the significant difference between both indices of the AI and VII subgroups and the comparison group ($p < 0,05$), although a positive trend was observed in relation to similar values of the serotonin content in the gingival fluid of patients of group II before treatment.

In addition, there were the moderate fluctuations in the percentage of CD 3+, CD 4+, CD 16+ and CD 22+ – the enhancement in 6 months and the reduction in 1 year. Fluctuations in the immunoregulatory index value in one year were possible only in the AI subgroup ($p < 0,001$). The difference in these indices value both between the subgroups of AII and VII and the comparison group was significant ($p < 0,05$). The values of NBT test did not have the significant difference between the subgroups of AII and VII and the comparison in 6 months ($p > 0,05$). However, in 1 year this indicator decreased: in the AII subgroup by 5,52 % ($p < 0,001$), in the AII subgroup – by 5,49 % ($p < 0,001$).

The values of sIgA index in the oral fluid increased insignificantly in 6

months ($p>0,001$), and decreased in 1 year ($p>0,001$). In relation to the comparison group, the difference in this indicator was also not significant ($p>0,05$). The level of IgA, IgG and IgM and CIC in the serum of group I patients decreased throughout the observation period ($p<0,001$).

Patients of the AII subgroup for whom drug treatment Regimen 3 has been proposed had a lower complaints percentage and complications in the form of clinical manifestations of the oral HVI in the earliest post-treatment period, short healing times of the intervention site surface than patients of the BII subgroup with Regimen 2. The dynamics of hygienic and periodontal indices during the entire observation period in this subgroup was more positive.

Indices of gingival fluid amount and the content of histamine and serotonin were also significantly better in the AII subgroup in relation to the HII subgroup and approached to the values of the comparison group.

The dynamics of cell and humoral immunity indices in the AI subgroup also showed more positive tendencies towards normalization than in the VII subgroup throughout the entire observation period and did not have significant differences with those in the comparison group.

Comparative evaluation of the treatment efficacy for patients with IInd grade CGP associated with persistent HVI showed that Regimen 3 with the combined use of the phytocomplex Dzherelo-I solution before the intervention (course 21 days) and after subgingival curettage procedure (application of the phytocomplex solution to the affected area during one week) was more effective than Regimen 2.

Key words: chronic generalized periodontitis (CGP) of the IInd grade, persistent herpesvirus infection, subgingival debridement, gingival fluid, cell and humoral immunity, monoviral infection, polyviral infection.

Список публікацій здобувача

1. Кравченко АВ. Обґрунтування доцільності проведення закритого кюретажу у пацієнтів з генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості, асоційованого з персистуючою герпесвірусною інфекцією. Експерим. і клін. медицина. 2019;(2):86-92.
2. Volosovets TM, Kravchenko AV. Efficacy assessment of the scheme for prevention of herpesvirus infection manifestations in the oral cavity of patients with herpes-associated generalized moderate severity periodontitis. Wiad Lek. 2020;73(3):578-83.
3. Volosovets TM, Kravchenko AV. Improvement of the medical therapy regimens for patients with II degree generalized periodontitis at the stages of closed curettage and comparison of their efficacy. Світ медицини та біології. 2020;(1):27-31.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ	31
ВСТУП	32
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ II СТУПЕНЯ ВАЖКОСТІ, АСОЦІЙОВАНИЙ З ПЕРСИСТУЮЧОЮ ГЕРПЕСВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	40
1.1. Ураження пародонта – характер, чинники та зв’язок із соматичною патологією	40
1.2. Роль патогенної й умовно-патогенної мікрофлори порожнини рота в розвитку патології тканин пародонта та її чутливість до антимікробних препаратів	42
1.3. Етіопатогенетична роль вірусів сімейства Herpesviridae та вірусно-бактеріальних асоціацій у виникненні та розвитку захворювань тканин пародонта	48
1.4. Особливості імунологічної реактивності хворих на герпесвірусну інфекцію	54
1.5. Сучасні підходи до лікування хронічного генералізованого пародонтиту, асоційованого з персистуючою герпесвірусною інфекцією	57
РОЗДІЛ 2. ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	74
2.1. Дизайн і матеріали дослідження	75
2.2. Клінічна характеристика груп дослідження	77
2.3. Клінічні методи обстеження стану тканин пародонта	79
2.4. Лабораторні методи дослідження	81
2.5. Біохімічні методи дослідження	82
2.6. Верифікація діагнозів хронічний рецидивуючий герпес і хронічна асоційована герпетична інфекція	83

2.7. Клінічні групи, методи лікування та профілактики хронічного генералізованого пародонтиту II ступеня, асоційованого з персистою герпесвірусною інфекцією	92
2.8. Методи статистичної обробки отриманих результатів	97
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ II СТУПЕНЯ, АСОЦІЙОВАНОГО З ПЕРСИСТУЮЧОЮ ГЕРПЕСВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ	99
3.1. Оцінка загально-клінічних параметрів стану тканин пародонта в пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня важкості	99
3.2. Відсоткова розповсюдженість і видовий розподіл герпесвірусної персистенції (вірус простого герпесу 1,2; цитомегаловірус; вірус Епштейн-Барр) у пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня	102
РОЗДІЛ 4. ОЦІНКА СТАНУ МІСЦЕВОГО ТА ЗАГАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ В ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ ПАРОДОНТИТОМ II СТУПЕНЯ, АСОЦІЙОВАНИМ З ПЕРСИСТУЮЧОЮ ГЕРПЕСВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ	106
4.1. Імунологічні показники дослідження ротової рідини пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня з персистенцією вірусів сімейства Herpesviridae	106
4.1.1. Ідентифікація вірусу простого герпесу 1,2, вірусу Епштейн-Барр, цитомегаловірусу в ротовій рідині пацієнтів методом полімеразної ланцюгової реакції	106
4.1.2. Ідентифікація вірусу простого герпесу 1,2, вірусу Епштейн-Барр, цитомегаловірусу в ротовій рідині пацієнтів методом імуноферментного аналізу та полімеразної ланцюгової реакції	106
4.2. Імунологічні показники дослідження сироватки крові хворих	

з персистенцією вірусів сімейства Herpesviridae	108
4.3. Порівняльний аналіз показників клітинної та гуморальної ланок імунної системи у хворих на хронічний генералізований пародонтит II ступеня, асоційований з персистуючою герпесвірусною інфекцією, залежно від титру антитіл до вірусу простого герпесу 1,2, цитомегаловірусу та вірусу Епштейн-Барр при моно- та полігерпесвірусній інфекції	114
4.4. Дослідження імунологічних показників зразків тканин пародонта в осіб з хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня, асоційованим з персистуючою герпесвірусною інфекцією	119
РОЗДІЛ 5. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ II СТУПЕНЯ В ПАЦІЄНТІВ, НЕ ОБТЯЖЕНИХ ПЕРСИСТУЮЧОЮ ГЕРПЕСВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ	124
5.1. Обґрунтування доцільності проведення методики закритого кюретажу в пацієнтів з генералізованим пародонтитом II ступеня, асоційованим з персистуючою герпесвірусною інфекцією	124
5.2. Оцінка ефективності лікування пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості, не обтяжених супутньою герпесвірусною інфекцією, в найближчі терміни	128
5.3. Оцінка ефективності лікування пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості, не обтяжених супутньою герпесвірусною інфекцією, у віддалені терміни	138
РОЗДІЛ 6. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ II СТУПЕНЯ, АСОЦІЙОВАНОГО З ПЕРСИСТУЮЧОЮ ГЕРПЕСВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ	144
6.1. Оцінка ефективності лікування пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня, асоційованим з	

	30
персистуючою герпесвірусною інфекцією, в найближчі терміни	144
6.2. Оцінка ефективності лікування пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня, асоційованим з персистуючою герпесвірусною інфекцією, у віддалені терміни	152
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	163
ВИСНОВКИ	188
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	191
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	193
ДОДАТКИ	225

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ
ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ**

ВГ	вірус герпесу
ВЕБ	вірус Епштейн-Барр
ВЕП	втрата епітеліального прикріплення
ВОР	індекс кровоточивості
ВПГ-1,2	вірус простого герпесу 1,2
ГВІ	герпесвірусна інфекція
ДНК	дезоксирибонуклеїнова кислота
ІІ	інтерлейкін
ІФА	імуноферментний аналіз
ІХС	ішемічна хвороба серця
ПК	пародонтальна кишеня
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
РЕЦ	рецесія
РР	ротова рідина
СОПР	слизова оболонка порожнини рота
ССС	серцево-судинна система
ХГП	хронічний генералізований пародонтит
ЦІК	циркулюючі імунні комплекси
ЦМВ	цитомегаловірус
ЧС	число Свракова
ЯР	ясенна рідина
Ig	імуноглобулін
ОHI-S	спрощений індекс гігієни порожнини рота
PMA	папілярно-маргінально-альвеолярний індекс
sIgA	секреторний імуноглобулін А

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження.

Запально-деструктивні хвороби пародонта нині залишаються однією з найактуальніших проблем стоматологічної науки та практики через велику розповсюдженість, тяжкий перебіг, несприятливий вплив на організм людини загалом, формування хронічних вогнищ інфекції в порожнині рота, а також малу ефективність існуючих методів лікування. [1-4] Встановлено, що лише в 12 % населення наявний здоровий пародонт, 53 % – початкові запальні зміни, 23 % – початкові деструктивні зміни, ще в 12 % – ураження середнього та важкого ступенів. [3,5-7]

Етіологічним фактором, що є визначальним при даній патології, залишаються умовно-патогенні збудники (опортуністичні інфекції), найчастіше – асоціації вірусно-мікробних інфектів. [8-11] Для етіотропного лікування уражень пародонта зазвичай використовують антисептики й антибіотики.

Проблема антибіотикорезистентності, зокрема в стоматологічній практиці, набуває все більшої актуальності. Наслідками немотивованого застосування антибіотиків є виникнення стійких до них парадонтопатогенних штамів мікроорганізмів. Тому нині перед стоматологами (науковцями та практиками) постає завдання розробки сучасних схем медикаментозної терапії для лікування запальних і дистрофічно-запальних захворювань тканин пародонта, що б не передбачали місцевого застосування антибіотиків. [12,13]

Згідно з результатами останніх досліджень, Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) прогнозує формування стійкості до антибіотиків переважної більшості відомих мікроорганізмів протягом наступних 20 років. Відомо, що нині 68 антибіотиків серед існуючих 115 майже втратили свою ефективність. Тому питання подолання резистентності бактерій до антибіотиків є надзвичайно актуальним і потребує застосування комплексу

заходів для ефективного розв'язку. [14-17]

Інфікованість вірусами сімейства *Herpesviridae* щороку зростає. Сероепідеміологічні дослідження показали, що в 13-14 років вже 70-83 % дітей інфіковані вірусом простого герпесу (ВПГ), а у віці 50 років і старше 90 % населення мають антитіла до ВПГ 1-го та 2-го типів (ВПГ-1,2). [18-23]

Нині теорія формування та прогресування пародонтиту ґрунтується на концепції бактеріальної інфекції та пов'язаного з нею запалення. Свій внесок у даний патогенетичний процес роблять віруси. Встановлено, що в 50-60 % випадків відмічається кооперативна взаємодія між пародонтопатогенними бактеріями, виділеними з пародонтальної кишені (ПК), та вірусами сімейства *Herpesviridae*. [24,25]

Дослідження багатьох науковців констатують, що стресові ситуації (травми, хірургічні втручання, зокрема стоматологічні, переохолодження, інтеркурентні захворювання, загострення хронічної патології тощо) можуть активувати прихований інфекційний процес із загостренням його перебігу, розвитком декомпенсації систем адаптації, імунного дисбалансу та формуванням важких захворювань. [26,27] Встановлено, що будь-яке втручання, що супроводжується порушенням цілісності слизової оболонки порожнини рота (СОПР) в носіїв ВПГ, може спричинити рецидив вірусної інфекції, що значно продовжує терміни лікування. Дослідження показали, що здійснення стоматологічних маніпуляцій, що супроводжувалися застосуванням анестезії, в 35 % випадків спричиняє появу герпетичних висипань на СОПР в місці проведення анестезії. Отже, були зроблені висновки, що здійснення знеболення в порожнині рота може бути причиною рецидиву герпесвірусної інфекції (ГВІ). [28,29]

Нерідко в пацієнтів, які є носіями вірусу герпесу, на етапі лікування та в післяопераційному періоді виникають ускладнення у вигляді маніфестних проявів ГВІ в порожнині рота. У 80 % хворих на хронічний генералізований пародонтит (ХГП) у фазі загострення відзначаються ознаки вторинного імунного дефіциту на тлі рецидивуючої ГВІ. [30-34] Крім того, ГВІ, що

міститься в тканинах пародонта, може призвести до підвищеної патогенності мікрофлори ПК. [35-38]

Головним завданням у лікуванні ХГП, асоційованого з персистою ГВІ, є селективний вплив на різні етапи репродукції ВПГ та підвищення резистентності як на клітинному, так і на рівні всього організму. Водночас арсенал засобів специфічної профілактики та лікування ГВІ в порожнині рота залишається досить обмеженим. [39,40]

Аналіз сучасних підходів до терапії ГВІ дозволяє стверджувати, що нині існують два пріоритетних напрями – етіотропне лікування й імунотерапія (пасивна імунотерапія препаратами або індукторами інтерферону, використання імуномодуляторів та адаптогенів), обидва з яких є патогенетично обґрунтованими. [40,42-45] Особливо актуальним напрямом у пошуку та застосуванні сучасних лікувальних стратегій є розробка препаратів з подвійним впливом – противірусним та імуномодулюючим. [46]

Тому питання розробки та впровадження в стоматологічну практику схем медикаментозного лікування, завдяки яким можливо попередити виникнення ускладнень, як-от маніфестні прояви ГВІ, в порожнині рота під час стоматологічних маніпуляцій і впродовж усього терміну реабілітації пацієнтів з ХГП, асоційованим з персистою ГВІ, є вкрай актуальним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри стоматології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика “Клініко-лабораторне обґрунтування застосування сучасних медичних технологій в комплексному лікуванні та реабілітації основних стоматологічних захворювань” (термін виконання – 2017-2021 рр., № державної реєстрації 0117U006451). Здобувач є виконавцем окремого фрагменту зазначеної теми.

Мета дослідження.

Підвищення ефективності лікування хронічного генералізованого

пародонтиту II ступеня важкості, асоційованого з хронічною персистою герпесвірусною інфекцією, шляхом удосконалення діагностики, лікування та профілактики виникнення ускладнень у вигляді маніфестних проявів герпесвірусної інфекції в порожнині рота пацієнтів на етапі хірургічного лікування та реабілітації з застосуванням власно розроблених, науково обґрунтованих медикаментозних схем.

Завдання дослідження:

1. Визначити частоту виявлення моно- й асоційованих форм вірусів сімейства Herpesviridae (вірус простого герпесу 1,2; цитомегаловірус; вірус Епштейн-Барр) у тканинах пародонта пацієнтів з хронічним генералізованим герпесасоційованим пародонтитом II ступеня важкості та дослідити клініко-лабораторні особливості перебігу захворювання залежно від їх моно- й асоційованих форм.

2. Встановити стан місцевого та загального імунітету в осіб з хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня важкості, асоційованим з персистою герпесвірусною інфекцією.

3. Розробити медикаментозну схему терапії та профілактики виникнення ускладнень у вигляді маніфестних проявів герпесвірусної інфекції в порожнині рота пацієнтів на етапі хірургічного лікування та реабілітації з урахуванням асоційованої герпесвірусної інфекції.

4. Провести клініко-лабораторну оцінку та впровадити в практичну діяльність розроблену медикаментозну схему терапії та профілактики виникнення ускладнень у вигляді маніфестних проявів герпесвірусної інфекції в порожнині рота пацієнтів на етапі хірургічного лікування та реабілітації з метою подальшого уникнення рецидивів герпесвірусної інфекції в осіб з хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня важкості, асоційованим з персистою герпесвірусною інфекцією, та порівняти її ефективність з традиційними схемами медикаментозної терапії.

Об'єкт дослідження: тканини пародонта, грануляційна тканина, що

вилучена під час закритого кюретажу, ротова рідина та сироватка крові пацієнтів з ХГП II ступеня важкості, асоційованим з персистуючою ГВІ, та без обтяження нею.

Предмет дослідження: особливості клінічного перебігу ХГП II ступеня, асоційованого з персистуючою ГВІ, залежно від моно- й асоційованих форм вірусів сімейства Herpesviridae (ВПГ 1,2; цитомегаловірус (ЦМВ); вірус Епштейн-Барр (ВЕБ)) у тканинах пародонта, стан місцевого та загального імунітету в осіб з ХГП II ступеня важкості, асоційованим з персистуючою ГВІ.

Методи дослідження: загальноклінічні, лабораторні, біохімічні, імунологічні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів.

Вперше в Україні було проведено дослідження з вивчення та порівняння патогенетичних особливостей і клінічного перебігу ХГП II ступеня без обтяження персистуючою ГВІ й асоційованого з нею, що дало підставу для здійснення лікувально-профілактичних заходів під час стоматологічного втручання.

Вперше проведено порівняльне дослідження ефективності традиційної медикаментозної схеми лікування ХГП II ступеня з включенням місцевого застосування антибіотиків (Схема 1) та схеми, що не передбачала їх місцевого використання (Схема 2). Встановлено, що динаміка гігієнічних і пародонтологічних індексів, показників кількісного стану ясенної рідини, вмісту в ній гістаміну та серотоніну, показників клітинного та гуморального імунітету пацієнтів, пролікованих за Схемою 1, та осіб, пролікованих за Схемою 2, при порівнянні не мала статистично значущої різниці протягом усього терміну спостереження, що дало змогу свідчити про зіставність цих схем, оскільки результати їх застосування не мали статистично значущої різниці.

На підставі клінічних, вірусологічних та імунологічних досліджень вперше в Україні розроблена схема етіопатогенетичного медикаментозного

лікування ХГП II ступеня важкості в пацієнтів різних вікових груп з урахуванням превентивної терапії маніфестних проявів хронічної персистоючої ГВІ в порожнині рота в осіб-вірусоносіїв під час закритого кюретажу, проведена оцінка ефективності лікування в найближчі та віддалені терміни. Встановлено, що пацієнти, які були проліковані за розробленою Схемою 3, в найближчий після терапії період мали майже на 25 % менше ускладнень у вигляді маніфестних проявів ГВІ в порожнині рота.

На основі проведених клініко-лабораторних досліджень на етапах лікування осіб з ХГП II ступеня важкості, асоційованим з персистоючою ГВІ, доведена висока ефективність застосування патогенетичної терапії, що дало змогу подовжити терміни ремісії маніфестних проявів ГВІ в порожнині рота.

Практичне значення отриманих результатів.

Доведена зіставність ефективності традиційної схеми медикаментозного лікування ХГП II ступеня важкості та схеми, що не передбачає місцевого застосування антибіотиків, дозволить уникнути утворення антибіотикорезистентних штамів пародонтопатогенної мікрофлори в ПК пацієнтів з ХГП, що нині є актуальною проблемою.

Особи, для медикаментозного лікування яких була запропонована розроблена Схема 3, мали менший відсоток скарг та ускладнень у вигляді маніфестних проявів ГВІ в порожнині рота (майже на 25 %) у найближчі терміни після терапії, коротші строки загоєння поверхні ділянки втручання, ніж пацієнти, для медикаментозного лікування яких була запропонована Схема 2. Динаміка гігієнічних і пародонтологічних індексів протягом усього періоду спостережень у цій підгрупі була позитивнішою.

Впровадження результатів дослідження в практику.

Результати дисертаційного дослідження впроваджені в навчальний процес і лікувальну роботу кафедри стоматології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, лікувальну роботу Києво-Святошинської районної стоматологічної поліклініки, ТОВ “Медичний Центр Пельц Клінік”, ПП “Український стоматологічний центр”.

Особистий внесок здобувача.

Автором спільно з науковим керівником визначені мета, завдання та дизайн дослідження. Самостійно виконані аналіз літературних джерел, патентно-інформаційний пошук за темою дисертації. Автором особисто проведені обстеження пацієнтів, набір клінічного матеріалу, систематизовані отримані результати. Самостійно викладений зміст дисертаційного дослідження, здійснена статистична обробка результатів. Спільно з науковим керівником сформульовані висновки. У спільних наукових працях авторові належить набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів, статистична обробка та підготовка до друку.

Апробація матеріалів дисертації.

Основні положення дисертаційного дослідження доповідалися й обговорювалися на: Науково-практичній конференції молодих вчених, присвяченій 25-річчю Національної академії медичних наук України (м. Київ, 23 березня 2018 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю “Інноваційні технології в сучасній стоматології” (м. Івано-Франківськ, 13 березня 2020 р.).

Публікації.

Основні результати дисертаційної роботи викладені в 4 публікаціях. Опубліковані 3 статті: 1 – в науковому фаховому виданні України відповідно до переліку МОН України; 1 – в періодичному науковому виданні іншої країни, що входить до Європейського Союзу (Республіка Польща); 1 – у виданні, що індексується наукометричною базою даних Scopus. Крім того, опубліковані 1 тези доповідей у матеріалах конгресів і науково-практичних конференцій.

Структура та обсяг дисертації.

Дисертація викладена на 192 сторінках основного тексту. Робота складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, узагальнення й аналізу отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних

джерел, додатків. Дисертація ілюстрована 29 таблицями, 8 рисунками. Список використаної літератури містить 304 джерела, зокрема 148 – кирилицею, 156 – латиницею.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ II СТУПЕНЯ ВАЖКОСТІ, АСОЦІЙОВАНИЙ З ПЕРСИСТУЮЧОЮ ГЕРПЕСВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Ураження пародонта – характер, чинники та зв'язок із соматичною патологією

Запально-деструктивні хвороби пародонта у наш час залишаються однією із найбільш актуальних проблем стоматологічної науки та практики завдяки великій розповсюдженості, тяжкому перебігу, несприятливому впливу на організм людини загалом, формуванню хронічних вогнищ інфекції у порожнині рота, а також малій ефективності існуючих методів лікування. [47-49] Встановлено, що лише в 12 % населення наявний здоровий пародонт, 53 % – початкові запальні зміни, 23 % – початкові деструктивні зміни, ще в 12 % наявні ураження середнього та важкого ступенів. Водночас ранні запальні і деструктивні зміни виявляють в осіб 25-34 років у 38 % і 23 % відповідно. [3,5,6,7] Запальні захворювання у структурі захворювань пародонта складають 90 % випадків. [50]

Згідно досліджень, проведених ВООЗ у різних країнах світу, функціональні розлади жувального апарату людини, обумовлені втратою зубів, внаслідок захворювань тканин пародонта у п'ять разів перевищують аналогічні від ускладнень карієсу. [51-53]

Захворювання пародонта переважно мають запальний та дистрофічно-запальний характер і зазвичай розвиваються під впливом як місцевих чинників, так і поєднаної дії ендогенних і екзогенних факторів, що викликають запальні процеси в м'яких тканинах ясен і зниження імунної реактивності організму, на тлі зміни реактивності організму та організації імунної відповіді. Основою формування хронічного запального процесу і метаболічних порушень у системі

макроорганізму можуть бути зрушення в імунній системі, яка повинна забезпечувати генетичну стабільність внутрішнього середовища організму і захист від різноманітних екзогенних і ендогенних патогенів. [6,53,54]

Генералізований пародонтит відрізняється найбільшою поширеністю серед усіх захворювань порожнини рота, при цьому відмічається збільшення частоти виявлення “агресивних” форм пародонтиту. [55-57]

Важливим фактором є зростання загальносоматичної патології у різних вікових групах населення.

Існує тісний взаємозв'язок між загальносоматичними захворюваннями і станом органів порожнини рота пов'язаний з порушеннями гемодинаміки, імунологічних і нейрорегуляторних механізмів, метаболізму, кількісного та якісного складу мікробіоценозу, що в кінцевому підсумку призводить до деструкції тканин пародонта. Такі захворювання як цукровий діабет, метаболічний синдром, атеросклероз, остеопороз, ревматичні захворювання, системний червоний вовчак, захворювання шлунково-кишкового тракту мають прямий вплив на стан тканин пародонта. [58-63]

Взаємозалежний вплив двох найважливіших патогенетичних механізмів – запального та метаболічного відображає високу чутливість тканин пародонта до дії пропатогенних факторів, що формують проатерогенний спектр метаболічних порушень. Тому запальні та дистрофічно-запальні захворювання тканин пародонта досить розповсюджені серед хворих з метаболічними порушеннями. [64-67]

Протягом тривалого часу періодично з'являються повідомлення про виявлення асоціації між серцево-судинною патологією і запальними захворюваннями тканинах пародонта. [68-70]

Низка науковців вважають, що взаємозв'язки між серцево-судинною та пародонтальною патологіями є складними та багатофакторними, і зумовлені впливом бактеріальних чинників, судинними порушеннями, зрушеннями місцевого та загального імунітету та регуляторних механізмів. Вони мають неоднозначне трактування в літературних джерелах, що викликає дискусії

серед наукової спільноти. [71-75]

За результатами досліджень європейських та вітчизняних науковців (Тарасенко ЛМ, Петрушанко ТА. 1999, Namissi J 2010, Akcali A 2013, Кононова ОВ. 2016) [76-79] існує тісний взаємозв'язок психологічного стресу з захворюваннями пародонта, оскільки тканини пародонта відзначаються високою чутливістю до стресогенних впливів.

Велику роль у патогенезі ушкоджень пародонта, що виникають внаслідок стресу відіграють реакції слинних залоз, які на стресовий фактор реагують через зміну секреції біологічно активних речовин, медіаторів, гормонів та ін. що призводить до зрушення імунного гомеостазу ротової порожнини. Потужними активаторами центральної реакції на стрес є цитокіни та інші гуморальні медіатори запалення. [80]

Л.М. Тарасенко та Т.А. Петрушанко (1999) [76], спираючись на результати багаторічних досліджень, обґрунтували основні положення щодо ролі стресу у патологічних станах пародонта, а саме: “тісний зв'язок деструкції та дисфункції пародонта з порушеннями нейрогуморальної регуляції; експериментальні підтвердження участі провідних механізмів стрессиндрому в ушкодженні тканин пародонта, а також тривалий вплив стресу на тканини пародонта; клінічне обґрунтування ролі стресових чинників в ушкодженні тканин пародонта; захисний ефект стрессопротекторних чинників на тканини пародонта”. Результати таких досліджень були підтверджені G. J. Linden та M. C. Herzberg (2013). [81]

1.2. Роль патогенної й умовно-патогенної мікрофлори порожнини рота в розвитку патології тканин пародонта та її чутливість до антимікробних препаратів

Невід'ємною частиною людського організму є мікрофлора порожнини рота, що вражає своїм різноманіттям. За вмістом в одиниці матеріалу і видовим складом кількість бактерій в порожнині рота конкурує з шлунково-

кишковим трактом. Першочергова роль високоактивного бактеріального чинника при зниженні місцевих і загальних факторів резистентності організму виявляється у виникненні та розвитку запальних захворювань тканин пародонта. Умовно-патогенні збудники (опортуністичні інфекції) та, найчастіше, асоціації вірусно-мікробних інфектів при таких станах є визначаючим етіологічним фактором. [82-85]

Запальні та дистрофічно-запальні процеси у пародонті пов'язані з патогенною дією відносно невеликої групи бактерій, що утворюють групу “пародонтопатогенних видів” і мають високоадгезивні, інвазивні і токсичні властивості, що призводять до пошкодження епітелію зубояснавої борозенки. [86-90]

Ендотоксини, які за своїм хімічним складом є ліпополісахаридами та взаємодіють з імуноглобулінами А, G і M і різними компонентами комплементу, є важливими чинниками вірулентності цих мікроорганізмів. [91-95] Вони, поряд з екзотоксинами, порушують клітинний обмін, викликають альтерацію тканин пародонта, що сприяє розвитку загальної запальної реакції, яка надалі реалізується в дистрофічний процес. [96,97]

Заміна переважаючої грампозитивної бактеріальної флори ясенної борозенки на грамнегативні анаероби сприяє виникненню та розвитку захворювань пародонта. У зубних відкладеннях, вилучених із ПК в ділянках запалення, зазвичай спостерігається підвищений рівень грамнегативних анаеробів, що свідчить про етіологічну значимість даних збудників у розвитку уражень пародонта. [98,99]

При успішному лікуванні зазвичай відбувається елімінація бактерій, хоча при реінфекції спектр усунутих патогенних мікроорганізмів виявляється знову. [100-103] Переважна більшість авторів вважають патогенну та умовно-патогенну мікрофлору зубної бляшки найбільш важливим етіологічним фактором при виникненні і розвитку захворювань тканин пародонта. [104-109]

Проблема антибіотикорезистентності, зокрема в стоматологічній

практиці, набуває все більшої актуальності. Немотивоване застосування антибіотиків призводить до утворення стійких до них парадонтопатогенних штамів мікроорганізмів. Тому перед сучасними стоматологами – науковцями та практиками – постає завдання з розробки сучасних схем медикаментозного лікування запальних і дистрофічно-запальних захворювань тканин пародонта, які б не передбачали місцевого застосування антибіотиків. [12,13,110]

За прогнозами ВООЗ, наступні 20 років будуть характеризуватися формуванням стійкості до антибіотиків переважної більшості відомих мікроорганізмів. Уже зараз ефективність 68 серед існуючих 115 антибіотиків мінімальна. Тому проблема подолання резистентності мікроорганізмів до антибіотиків є надзвичайно складною і потребує використання широкого комплексу заходів для її вирішення. [13-17]

Основними заходами для подолання антибіотикорезистентності вважають вивчення механізмів формування антибіотикорезистентності серед мікроорганізмів та контроль її розповсюдження, розробку та впровадження нових антимікробних засобів, ефективних щодо мікрофлори як у планктонній, так і біоплівковій формах, а також різке обмеження неконтрольованого безрецептурного використання антибіотиків. [111-114]

Дослідженнями U. Römling та C. Balsalobre (2012) [115] встановлено, що утворення бактеріальних біоплівок, які мають здатність формуватися як на біотичних так і на абіотичних поверхнях є одним із основних шляхів формування стійкості мікроорганізмів, що їх утворюють до антимікробних препаратів. На сучасному етапі не був повністю досліджений механізм розвитку антимікробної резистентності мікрофлори в біоплівках. Зважаючи на велику різноманітність місць знаходження та умов, що супроводжують утворення біоплівки, величезний кількісний та якісний склад (біля 80 % видів) бактерій, що утворюють біоплівки, сучасні дослідники встановили, що мікроорганізми в агрегатному стані біоплівки здатні підвищувати резистентність до усіх відомих груп антибіотиків та синтетичних

протимікробних речовин незалежно від механізму їх дії. Такий широкий спектр резистентності пояснюється наявністю декількох доповнюючих одне одного механізмів утворення стійких до антибіотиків штамів мікроорганізмів біоплівки. [116-119]

A. L. Flores-Mireles та співавт. (2015) [120] стверджують, що адаптивна генна різноманітність мікроорганізмів, яка є продуктом механізмів мутації призводить до еволюційного відбору штамів із найбільшою здатністю до плівкоутворення. Однак, усі ланки ланцюга мутацій мікроорганізмів, окрім підсилення ефекту один одного, призводять до підвищення антибіотикорезистентності популяції бактерій загалом. Низка робіт, присвячених вивченню властивостей матриксу біоплівки, демонструє, що він здатен повністю блокувати дифузію в біоплівку великих білкових молекул та значно знижувати швидкість дифузії менших за розміром молекул. [120-122]

Між бактеріями біоплівки відбувається активація обміну генними структурами, чому сприяє матрикс біоплівки. За E. Déziel та співавт. (2001) [123] антибіотикорезистентні бактерії здатні до швидкої передачі генів стійкості більш чутливим до антибіотиків бактеріям, і в такий спосіб підвищувати вірулентність бактеріального субстрату. Під впливом аутоіндукторів, які є складовою частиною системи кворум-сенсингу біоплівки і чинять безпосередній вплив на реплікацію генів, бактеріальна клітина може активувати гени що відповідають за стресостійкість та підвищення вірулентних властивостей.

Дослідження T. L. Vollmerhausen та M. Katouli (2014) [124] довели, що виникнення великої кількості мутацій мікроорганізмів біоплівки є результатом не тільки горизонтального обміну генів між бактеріальними клітинами, а також і альтерації відповідальних за репарацію ДНК генів під час оксидативних пошкоджень. При цьому у біоплівці підвищується відсоток активних форм кисню, що у поєднанні із недосконалою антиоксидантною системою бактерій призводить до оксидативного стресу. Цей процес, у свою чергу, призводить до підвищеної кількості мутацій мікроорганізмів біоплівки

та селекційного відбору бактерій, що здатні синтезувати ефлюксні насоси, які переносять із середини клітини у зовнішнє середовище різноманітні антибактеріальні речовини, тим самим підвищуючи свою резистентність до антибіотиків. Збільшення відсоткової частки мікроорганізмів біоплівки із підвищеною здатністю до мутацій являє собою один із основних механізмів розвитку стійкості мікробіоти біоплівки до антибіотиків. Важливими чинниками вірулентності цих мікробів є ендотоксини, які за своїм хімічним складом являються ліпополісахаридами та взаємодіють з імуноглобулінами А, G і M і різними компонентами системи комплементу. [125,126]

За даними Tariainen та співавт. (2014) [127] бактерії в середині біоплівки здатні продукувати ферменти, що руйнують антибіотики. Бактеріальні ферменти, які руйнують антибіотики накопичуються та досягають значних концентрацій у матриксі біоплівки і, отже, для досягнення бактеріостатичного або бактерицидного ефекту, примушують підвищувати мінімальну інгібуючу концентрацію антибіотика. Було констатовано, що позитивно заряджені молекули антибіотика утворюють комплекси із негативно зарядженими полісахаридами матриксу біоплівки, що погіршує проникнення антибіотика всередину біоплівки.

U. Römling та C. Balsalobre (2012) [115] вказують, що для оптимально ефективної дії антибіотик повинен мати високу проникність через позаклітинний матрикс, бути стійким до дії бактеріальних ферментів, не втрачати активності за різних значень рН та інших умов мікросередовища, впливати на бактерії. При дослідженнях *in vitro* по відношенню до бактерій у складі біоплівки, найбільш ефективними є представники груп фторхінолонів та макролідів. Ці антибіотики легко дифундують через ліпідні бар'єри, проникають всередину мукополісахаридів, мають широкий спектр дії та є стійкими до впливу бактеріальних бета-лактамаз. Також до найбільш ефективних препаратів відносять антибіотики резерву – карбапенеми, стійкість мікроорганізмів до яких майже відсутня. Відносно чутливості до цефалоспоринів, амінопеніцилінів, синтетичних протимікробних (похідні

сульфаніламідів та нітрофуранів) дані результатів досліджень значно варіюють і вимагають уточнення. Дослідження проведені відносно чутливості мікробіоти біоплівки до бета-лактамних антибіотиків свідчать про обмежений вплив на бактерії, що знаходяться зовні біоплівки. В середину біоплівки ці антибіотики майже не проникають і тому мікроорганізми в товщі біоплівки є недосяжними для бета-лактамних антибіотиків. [115,123]

Біоплівкоасоційовані захворювання дуже важко піддаються антибіотикотерапії в силу того, що мікробіота біоплівки здатна підвищувати свою стійкість до антибіотиків у більше ніж 1000 разів, що унеможливорює застосування певних груп антибіотиків. Тому питання розробки альтернативних медикаментозних препаратів та удосконалення методів попередження утворення біоплівок є актуальним для ефективного лікування хворих із хронічними інфекційними процесами. [128-130] Порівняльне дослідження ефективності різноманітних антимікробних препаратів на сформовану біоплівку, проведене на кафедрі педіатрії № 4 Національного медичного університету (2017), продемонструвало, що більшу ефективність до біоплівкових форм бактерій мають похідні нітрофуранів, ніж амінопеніциліни, цефалоспорини й аміноглікозиди. [131]

Результати бактеріологічних досліджень вмісту ПК свідчать про комплексний склад мікрофлори при захворюваннях тканин пародонта. На тлі зниження загальної і місцевої резистентності організму роль високоактивного мікробно-вірусного фактора стає однією із провідних серед механізмів альтерації тканин пародонта при його запальних захворюваннях. [132] При таких станах умовно-патогенні збудники (опортуністичні інфекції) та асоціації вірусно-мікробних інфектів набувають значення основного етіологічного фактора. [132-134]

Запальні та дистрофічно-запальні захворювання тканин пародонта характеризуються зміщенням якісного складу мікрофлори в бік наростання кількості анаеробів, як-от *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus*, *Acinobacillus actinomycetemcomitans*, *Campylobacter rectus*, *Prevotella*

intermedia, *Treponema* spp. [135] A. Elamin та співавт. (2015) [136] і Duarte P.M. та співавт. (2018) [137], які вивчали чутливість клінічних штамів *Prevotella*, отриманих від хворих на періімплантит, до антибіотиків, стверджують, що близько 53 % штамів *Prevotella* виявилися резистентними до метронідазолу, 22 % – кліндаміцину і трохи більше 8 % – амоксициліну. [136,137]

1.3. Етіопатогенетична роль вірусів сімейства *Herpesviridae* та вірусно-бактеріальних асоціацій у виникненні та розвитку захворювань тканин пародонта

ГВІ викликаються вірусами з сімейства *Herpesviridae* і відносяться до найбільш поширених вірусних захворювань людини. Інфікованість вірусом герпесу щороку зростає. Сероепідеміологічні дослідження показали, що у 13-14 років вже 70-83 % дітей інфіковані ВПГ, а у віці 50 років і старше – 90 % населення мають антитіла до ВПГ 1 и 2 типів. [18-23] Водночас у віці 15 років антитіла проти ВПГ 1 типу присутні в сироватці крові 75 % населення, тоді як антитіла проти ВПГ 2 типу – лише 11 %. У дорослих ці цифри складають відповідно 99 і 73 %, підтверджуючи, що практично всі люди інфіковані ВПГ. [138-140] За висновками L. Bilder та співавт. (2013) [138], виявлення вірусів герпесу при пародонтиті спостерігається у жінок частіше (51,7 %), ніж у чоловіків (33,3 %).

Водночас встановити істинну поширеність ГВІ неможливо через те, що в більшості випадків вона перебігає латентно. [8,33,46,141-143] Встановлено, що зі зниженням рівня життя суспільства, відбувається збільшення в ньому відсотку герпес-серопозитивних осіб. Так, майже 100 % населення у країнах, що розвиваються, хворіють на ВПГ-асоційовані захворювання. Інфікованість ВПГ серед соціально благополучних верств населення не досягає 50 %. [142,144-146]

Як підкреслює E.T. Stoopler (2016) [147], найчастіше першими

зустрічаються з ГВІ саме лікарі-стоматологи. Резервуаром для вірусу герпесу є слина, і різноманітні прояви інфекції, як системні, так і локалізовані, можуть бути індуковані вірусом. Пацієнти з імунологічними порушеннями відносяться до групи ризику розвитку важких та потенційно небезпечних для життя ускладнень ГВІ. [147-149]

Вірус герпесу відносять до убіквітарних агентів. Він є політропним, вражаючи різні органи і тканини, і викликає різноманітні клінічні форми захворювання: ураження шкіри, слизових оболонок, нервової системи. [150] За одними даними, ГВІ проявляється клінічно у 20-25 % інфікованих, за іншими – в 60-70 % випадків. [151-156]

Все більш зростаючий інтерес клініцистів різних спеціальностей до проблеми простого герпесу обумовлений низкою обставин: різким наростанням інфікування населення і значним збільшенням частоти клінічних проявів у порожнині рота; складністю патогенезу герпес-асоційованих захворювань і неоднозначністю механізмів формування імунних порушень; вираженим клінічним поліморфізмом ВПГ – від обмежених порушень шкіри, слизових до системних генералізованих форм із залученням до вірусного процесу внутрішніх органів і тканин, а також розвитком на тлі хронічного персистування ВПГ злоякісних новоутворень. [157,158]

Слід відмітити, що останнім часом термін «герпетична хвороба» набуває все більшого поширення, що є найбільш точним відображенням системного характеру негативного впливу ГВІ на людський організм. [159,160]

У стоматологічній практиці низка авторів вказує на етіопатогенетичне значення герпесвірусів у розвитку захворювань пародонта та СОПР: багатоформової ексудативної еритеми, червоного плаского лишая, хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту тощо. [161-164]

Водночас нечисленні роботи присвячені етіопатогенетичній ролі вірусів сімейства Herpesviridae, зокрема HSV, EBV і CMV. [24,165-167]

Враховуючи, що активація і персистенція герпесвірусів, незалежно від місця локалізації запалення, що викликається ними, сприяють посиленню імунодефіцитного стану, у тому числі і СОПР, автори припускають їх роль у зтяжному чи хронічному перебігу запалення, можливо, з підключенням аутоімунних механізмів. [168,169]

Також встановлено, що важкі форми герпетичних уражень можуть бути однією з перших ознак синдрому набутого імунодефіциту. [170-174] Вчені стверджують, що локалізовану форму *Herpes labialis* при тривалості захворювання, що перевищує один місяць, слід розглядати як СНІД-індикаторне захворювання, що знаходить підтвердження і в інших працях. [175-178]

Як підкреслює більшість авторів, герпетичне ураження СОПР характеризується полісистемністю проявів і залежить від цілої низки чинників (віку, статі, ендокринних і метаболічних особливостей і імунного статусу. [179-181]

У наш час теорія формування і прогресування пародонтиту заснована на концепції бактеріальної інфекції і пов'язаним з нею запаленням. Свій внесок у даний патогенетичний процес роблять віруси, але роль бактеріально-вірусних співтовариств залишається неясною. У 89 % хворих на хронічний ГП у стадії загострення спостерігаються ознаки вторинного імунодефіциту на тлі персистуючої ГВІ. Встановлено, що у 50-60 % випадків відмічається кооперативна взаємодія між пародонтопатогенними бактеріями, виділеними з ПК, і ГВІ. Пародонтогенна мікрофлора зубної бляшки виступає пусковим механізмом індукції каскаду прозапальних цитокінів, що призводить до подальшого пошкодження тканин пародонта та резорбції кістки. [182-184]

Отже, герпес-віруси є потенційно важливим чинником у патогенезі запальних захворювань пародонта. Патогенність вірусів цього сімейства комплексна і здійснюється як опосередковано, через модуляцію Т-лімфоцитарної імунної відповіді, так і безпосередньо вірусною реплікацією

та інфікуванням тканин. Водночас питання щодо впливу ГВІ на розвиток і прогресування деструктивних процесів пародонта продовжують активно дискутуватися й обговорюватися фахівцями. [185-187]

В.П. Мудров та співавт. (2016) [100,188] досліджували бактеріально-вірусну мікрофлору (герпес-віруси, анаеробні патогени). Аналіз даних про бактеріально-вірусне навантаження показало кореляцію вірусу EBV з *Porphyromonas gingivalis* в патогенезі захворювань пародонта.

Як підкреслюють S. Das та співавт. (2012) [189], останні мікробіологічні дослідження виявили можливу роль CMV, EBV, HSV-1 та HSV-2 в етіопатогенезі захворювань пародонта. Зроблений висновок, що HSV-1 та EBV істотно асоціюються з деструктивним захворюванням пародонта, включаючи хронічний та агресивний пародонтит. Крім того, виявлено, що ВПГ-1 асоціюється з тяжкістю та прогресуванням деструктивного процесу. [190-192] М.М. Kazi та співавт. (2015) [193] стверджують, що при обстеженні пацієнтів з пародонтитом асоціація HSV-1, HSV-2, EBV і CMV склала 28 %, 32 %, 30,66 % та 37,33 % відповідно. EBV був виявлений при всіх формах ХП. Рівень EBV був значно збільшений при тяжкому пародонтиті. За висновками авторів, віруси герпесу були суттєво асоційовані із захворюваннями пародонта, особливо при тяжкому перебігу пародонтиту, тобто ГВІ може відігравати певну роль у збільшенні тяжкості захворювання.

Метою дослідження С. Antipa та співавт. (2016) [186] було визначення можливого зв'язку між інфекціями з CMV і EBV та тяжкістю захворювання пародонта. На думку авторів, хоча результати дослідження не підтверджують патогенну участь EBV або CMV у розвитку хронічних уражень пародонта, серологічні дані можуть бути важливими маркерами еволюціювання та важкості захворювання.

Як встановлено Т.М. Волосовець (2015) [134], у носіїв ГВІ частота уражень тканин пародонта суттєво переважала показники у групі контролю (58,62 % випадків vs 41,48 % відповідно) За висновками автора, вже не

викликає сумнівів той факт, що процеси запалення тканин пародонта не лише запускаються, але й підтримуються вірусно-бактеріальною колонізацією. J. Slots (2015, 2019) [190,194] наведено дані, що у розвитку тяжких форм пародонтиту віруси сімейства *Herpesviridae* відіграють важливу роль. За висновками автора, активна вірусна інфекція є стимулятором клітинного імунітету, може сприяти збільшенню кількості класичних пародонтогенних бактерій (*Porphyromonas gingivalis*, *Dialister pneumosintes*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Campylobacter rectus*, *Treponema denticola* і *Actinobacillus* (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*) і зазвичай пов'язана з формуванням і прогресуванням пародонтиту. Герпесвіруси та специфічні бактерії, що викликають пародонтит, обґрунтовують пояснення етіопатогенезу захворювання. Автори підкреслюють, що розвиток пародонтиту може залежати від кооперативних взаємодій між вірусами герпесу, специфічними патогенними бактеріями та медіаторами запалення. Взаємодія між бактеріальною і герпес-вірусною флорою має двонаправлений характер з урахуванням чинників, що викликають запалення та зумовлюють залучення до патологічного процесу герпес-вірусів, зокрема активності бактеріальних ферментів та ін., що пояснює сучасну парадигму патогенезу захворювання. Більше того, віруси герпесу з ділянок пародонта можуть виділятися у слину і системний кровообіг викликаючи захворювання поза межами пародонта. Ефективні підходи до профілактики та лікування пародонтиту та супутніх захворювань залежать від розуміння особливостей імунних реакцій за активації герпесвірусів. [195-197]

Численні дослідження останніх десятиліть, присвячені питанням імунного статусу при ХГП, показали, що у розвитку запально-дистрофічного процесу в пародонті визначальна роль відводиться змінам місцевого і загального імунітету. Зниження неспецифічної резистентності організму обґрунтовано розглядають сьогодні як чинник ризику виникнення захворювань пародонта. [198-202] ХГП, обумовлений інфекційними чинниками (бактерії різного ступеню патогенності, віруси тощо), протікає на

тлі зміненого імунного статусу хворих і/або порушення місцевих механізмів імунного захисту ротової порожнини. Вважається, що перехід латентної фази ГВІ в активну може призводити до локальної імуносупресії і частково пояснює механізм прогресування деструктивних процесів у тканинах пародонта. [203-206]

При імунологічному обстеженні методом ПЛР А.І. Булгакова та співавт. (2012) [34] виявили, що у 87,9 % обстежених, що страждають на ХГП різних ступенів тяжкості, в ротовій рідині визначалися антитіла IgG класу до HSV 1 і 2 типів, до EBV – у 13,33 % пацієнтів, а до CMV – у 60 % пацієнтів. Отже, з найбільшою частотою у обстежених хворих в порожнині рота відмічалась репродукція CMV. На думку авторів, підвищений рівень антитіл IgG класу до HSV 1, 2 типів; EBV і CMV без прояву інфекції є анамнестичним і свідчить про процеси персистенції в організмі без його активної репродукції в ротовій рідині. Отримані результати свідчать про наявність латентної вірусної поліінфекції або реактивації інфекційних агентів у імунокомпроментованих пацієнтів. [207-210]

Герпесвірусна патологія СОПР характеризується значною варіабельністю клінічних проявів і поліморфізмом елементів ураження, що утрудняє діагностику. Встановлено, що більшість випадків (64,3 %) герпетичної інфекції в порожнині рота доводиться на пацієнтів у віці 20-35 років. У 73,9 % пацієнтів наявна супутня соматична патологія. [47] Найчастіше в анамнезі відмічали захворювання нервової, серцево-судинної, ендокринної систем, патологію ЛОР-органів і шлунково-кишкового тракту. Як підкреслює N. Islam та співавт. (2013) [212], тривогу викликає той факт, що в останні роки відмічається чітка тенденція зростання ГВІ в розвинених країнах у дорослого населення, а одним із клінічних варіантів вторинної форми захворювання є ураження СОПР. Розвиток маніфестних форм ГВІ частіше відбувається на тлі дезадаптації імунітету, а також різних коморбідних станів, що все частіше зустрічаються в патології сучасної людини, що значно ускладнює курацію пацієнтів з ГВІ у зв'язку з можливим

взаємообтяжливим характером перебігу захворювань. [213-215]

Отже, герпетична інфекція залишається однією з найактуальніших проблем сучасної медицини, оскільки ВПГ є найбільш поширеним серед інших вірусних інфекцій людини. Враховуючи, що до теперішнього часу не створено лікарських препаратів, здатних елімінувати ВПГ з організму хворих, потрібний комплексний підхід у лікуванні ВПГ-асоційованих захворювань порожнини рота.

1.4. Особливості імунологічної реактивності хворих на герпесвірусну інфекцію

Встановлено, що активність клінічних проявів ГВІ має пряму залежність від стану імунної системи макроорганізму. І, навпаки, у пацієнтів, що страждають на ГВІ-асоційовані захворювання, знаходять ті або інші прояви імунодефіциту. Тривала персистенція вірусу в клітинах імунної системи викликає пожиттєву імуносупресію. Це дозволяє розглядати герпетичну інфекцію як хворобу імунної системи. [216-219] Актуальність вивчення даного аспекту патогенезу пародонтита викликана зростанням числа хворих на його агресивні форми, а також порушеннями імунітету. [220-222]

Зазвичай ГВІ характеризуються внутрішньоклітинною життєдіяльністю з використанням ресурсів клітин-мішеней хазяїна, стійкістю до лікарських засобів, що призначаються, вираженими імуносупресивними властивостями. Враховуючи, що однією з характерних властивостей цих інфекцій є тривалість, а іноді й довічність персистенції з рецидивами на тлі порушення функціонування систем адаптації, запальний процес також стає хронічним, персистуючим. [222,224-226]

Порушення в геномах імунокомпетентних клітин мають особливе патогенетичне значення, оскільки дані клітини виконують основну роль у цитогенетичному контролі, у репаративних процесах і процесах загибелі

мутантних клітин. [227-229] Оскільки усі клітини імунної системи взаємозв'язані, порушення у будь-якому типі клітин призводять до розладів певної ланки в каскаді імунних реакцій і обтяжують імунологічні і цитогенетичні наслідки інфекційного процесу: підвищується рівень хромосомних аномалій, змінюється напрям диференціації і активність проліферації клітин, інтенсивність синтезу цитокінів, розвивається вторинний імунодефіцит і знижується противірусний захист. [224,230,231]

Згідно з даними низки авторів, важливим патогенетичним чинником, що визначає характер проявів ГВІ, є імунореактивність слизових оболонок, зокрема порожнини рота. При цьому дані про стан і особливості секреторного імунітету СОПР та їх вплив на клінічні особливості захворювання залишаються дискусійними. [30,33,37,160,230,231]

В.А. Кльоміним та співавт. (2014) [160] встановлено, що хронічна форма вірусної інфекції викликає стійке пргнічення діяльності імунної системи. При певних умовах відбувається реактивація вірусних генів і виникає загострення захворювання (рецидив). Водночас у частини хворих неспецифічний і специфічний захист не в змозі активуватися повною мірою через супресивний вплив вірусів герпесу, порушень в генетичному апараті імунокомпетентних клітин та їх кооперативних взаємодій. Тяжкість перебігу патологічного процесу визначається ступенем порушень в генетичному апараті Т-лімфоцитів, нездатністю імунної системи збільшувати в період рецидиву захворювання синтез ІЛ-2 і залежних від його активності ІЛ-4, ІЛ-12, ІNF- α , ІNF- γ і TNF- α , клітин-мішеней з фенотипами CD3+, CD4+, CD16+, CD25+ і Т-клітин пам'яті з трьома і більше асоціаціями акроцентричних хромосом. Антитіла, що продукуються організмом хворих на дистрофічно-запальні захворювання пародонта, проти вірусів герпесу представлені переважно імуноглобуліном А (IgA) у пробах ясенної рідини із ПК та імуноглобуліном G (IgG) – у сироватці крові, що є одним із показників тісного взаємозв'язку між ГВІ та запально-деструктивними

захворюваннями пародонта і свідчить про локальний синтез антитіл клітинами плазми, а не про пасивну трансудацію в кровоносне русло. Поява і посилення продукції IgM вказує на загострення захворювання. [169,188,232,233]

В.В. Базарним та співавт. (2013) [30,31] проведена оцінка секреторного імунітету при герпетичному ураженні порожнини рота і встановлено, що зміни імунологічних показників в слині пацієнтів досліджуваної групи підтверджують наявність у них хронічного запального процесу в порожнині рота.

Отже, поглиблений аналіз результатів наукових досліджень, присвячених вивченню патогенезу ГВІ дозволяє зробити висновок про імунопатологічну природу даної інфекції. Вірусна персистенція в організмі – свідчення імунологічної недостатності, яка сприяє активізації опортуністичної мікрофлори у порожнині рота, розвитку інфекційного запалення і його хронізації. При цьому, у порожнині рота співіснують до 700 видів мікроорганізмів. При сприятливій ендоекологічній ситуації і відсутності дисбіозів патологічних змін на СОПР не відбувається. Більшість запальних захворювань в порожнині рота – результат дії ендогенної неспецифічної інфекції. Взаємодія інфекційної агресії і макроорганізму запускає ланцюг імуносупресивних реакцій, що призводять до ушкодження власних тканин, появи аутоантитіл і хронізації патологічних процесів. Як свідчать наведені вище дані досліджень, у хворих на персистуючу ГВІ виявляються значні зрушення в усіх ланках імунної системи (гуморальній, клітинній, системі інтерферону), що призводить до прогресування захворювання на тлі розвитку вторинного вірус-індукованого імунодефіциту.

Виникнення та подальший перебіг ГВІ (одужання або хронізація) значною мірою визначаються генетично детермінованим характером імунологічної відповіді, ступенем вираженості транзиторних або вторинних імунодефіцитних станів.

1.5. Сучасні підходи до лікування хронічного генералізованого пародонтиту, асоційованого з персистуючою герпесвірусною інфекцією

У даний час загальноприйнятими методами лікування захворювань пародонта є професійна гігієна порожнини рота, лікування карієсу та його ускладнень, видалення зубів, що не підлягають лікуванню, відновлення контактних пунктів, полірування пломб, видалення нераціональних ортопедичних конструкцій, корекція прикусу. Клінічні дослідження показують, що таке лікування ефективно не у всіх випадках. [2,234-237]

Комплексне лікування є основою сучасного підходу до реабілітації пацієнтів із захворюваннями пародонта. На даний час найбільш інтенсивно розвивається хірургічне напрямок з використанням методів спрямованої регенерації, дентальної імплантації. [4,238,239]

Однією з головних ознак генералізованого пародонтиту є утворення ПК, що створює сприятливі умови для накопичення залишків їжі, розвитку мікроорганізмів та руйнівного впливу продуктів їх життєдіяльності (ферментів, кислот, токсинів тощо) на тканини пародонта. [4,86] Усунення ПК є обов'язковою складовою лікування генералізованого пародонтиту. Вибір методу лікування залежить від ряду умов, а саме : перебігу захворювання, глибини ПК, характеру та кількості виділень, ступеню та характеру резорбції кістки альвеолярного відростка. [240] При глибині ПК більшій, ніж 3 мм, консервативне лікування не дозволяє їх повністю усунути. Зробити це можливо за допомогою хірургічних методів: кюретажу і його різновидів, клаптевих операцій та операцій направленої тканинної регенерації (НТР). Використовуючи за показаннями кожний з хірургічних методів в комплексному лікуванні ГП, є можливість досягти стійкої клініко-рентгенологічної стабілізації дистрофічно-запального процесу в пародонті. [241,242]

Метою кюретажу є усунення ПК. Для цього механічним шляхом видаляють нежиттєздатні тканини: під'ясенний зубний камінь, некротизований цемент кореня зуба, грануляції, епітелій, який врослає в кишеню, а потім впливають на мікрофлору та стимулюють репаративні процеси в тканинах пародонта. Показаннями для здійснення закритого кюретажу є наявність ясенної стінки достатньої товщини, наявність ПК глибиною 3-4 мм, рівномірна резорбція кістки альвеолярного відростка (відсутність кісткових кишень). [2,3,234,235,243,244]

Сучасні українські науковці (Борисенко А.В., 2011; Рожко М.М., 2013; Герелюк В.І., 2017) дають визначення кюретажу ПК як одного з найпоширеніших методів місцевого хірургічного лікування патології пародонта. Кюретаж від англійського слова “curettage” (вишкрібання) – це процедура видалення патологічних грануляцій та обробка поверхні кореня зуба, з метою утворення нового епітеліального прикріплення. У 1882 кюретаж був введений Юнгером у клінічну стоматологію як основний метод при лікуванні захворювань пародонта. У 1910 Закс запропонував набір інструментів для зняття зубних відкладень і вишкрібання грануляцій. Кюретаж виконують ‘відкритим’ способом з відкиданням слизово-окісного клаптя – це відкритий кюретаж, та без відкидання слизово-окісного клаптя, “закритим” способом – закритий кюретаж. Закритий кюретаж поділяють на простий ясенний (англ. Gingival curettage) і під'ясенний (англ. Subgingival curettage) який проводять у поєднанні з ясенним. [2,86,245,246]

Еволюцією поняття закритого кюретажу, що використовується в клінічній практиці, став Subgingival curettage – під'ясенний кюретаж. Він трактується як “оперативне хірургічне втручання, яке здійснюють в апікальному напрямку з метою часткового видалення частини сполучної тканини глибше зубо-епітеліального з'єднання й обробка гребеня альвеолярної кістки”. [2] Для проведення закритого кюретажу показаннями є наявність ясенної стінки достатньої товщини, ПК глибиною до 5 мм (бажано

поодиноких), відсутність кісткових кишень та рівномірна резорбція кістки альвеолярного відростка. Дану маніпуляцію проводять посекторально, одномоментно, одночасно в ділянці 3-4 зубів, не частіше ніж двічі на рік. [2,246]

Терапевтичні та профілактичні втручання проти ГВІ можуть зменшити небезпеку втрати зубів, пов'язану з цим захворюванням. [247,248]

Для комплексної медикаментозної терапії ХГП застосовується ціла низка фармакологічних препаратів. До препаратів, стимулюючих процеси відновлення відносять: похідні піримідинових основ (метилурацил, пентоксил); препарати кислоти мефенамінової; та ін. Вони здатні утворювати з білками колоїдні комплекси, гальмувати процеси ексудації та осмосу, робити поверхню ясен більш щільною. Широкого застосування набули водні розчини (0,5-1 %) та екстемпоральні пасти на основі натрію мефенаміну для лікування ХГП та усунення підвищеної чутливості твердих тканин зубів. Мазь "Мефенат", до складу якої, крім натрію мефенаміну, входить вінілін, переважно виявляє місцеву протизапальну, антибактеріальну та регенеруючу дію. Всмоктуваність її через слизові оболонки та шкіру незначна, резорбтивні властивості практично відсутні. Терапевтична активність препарату не перевищує 8-20 год. Тривалість ефекту залежить від типу інфекційного збудника і може коливатися залежно від характеру запального процесу та площі раневої поверхні. [2,86]

Досить широкого використання для патогенетичної терапії набули протеолітичні ферменти. В ПК ферменти, як правило, призводять до лізису гнійного ексудату, спричиняють розщеплення продуктів життєдіяльності мікроорганізмів і розпаду білків, поліпшують відтік ексудату завдяки його розрідженню, отже, зменшуючи застійні явища в кровоносних судинах і лімфатичних та створюючи умови для покращення транскапілярного кровообігу та лімфообігу. Завдяки цьому виникають несприятливі умови для життєдіяльності мікрофлори ПК. [2,86,239]

Доведена доцільність поєднання ферментів з нестероїдними протизапальними засобами та антибіотиками з метою поліпшення антибактеріальної дії останніх, які відчутно посилюють антимікробний вплив на тлі розщеплення некротичних мас та ексудату . Завдяки ферментам відбувається активне зниження антибіотикорезистентності патогенної мікрофлори шляхом інактивації пеніцилінази – ферменту, який продукують мікроорганізми у відповідь на застосування антибіотика. В практичній пародонтології найчастіше використовують суміші ферментів та антибіотиків у вигляді розчинів та екстемпоральних паст. Слід зауважити, що призначаючи протеолітичні ферменти потрібно уникати застосування їх разом із високими концентраціями анестетиків (більше 0,5 %) та сильнодіючими антисептиками такими як спирт, настоянка йоду та ін. задля попередження інактивації ферментів. [2,86,239,244,249]

Одним з ферментативних препаратів, що виправдав себе у стоматологічній практиці, є серратіопептидаза. [250-252] Серратіопептидаза – це протеолітичний фермент. Джерелом виділення ферменту є непатогенна кишкова бактерія *Serratia E15*. Фермент має фібринолітичну, протизапальну та протинабрякову дію. Крім зниження запальних явищ серратіопептидаза здатна блокувати вивільнення із запалених тканин больових амінів, внаслідок чого послаблюються больові відчуття. Має у 10 разів вищу, ніж у α -хімотрипсину ферментативну активність. Завдяки серратіопептидазі у вогнищі хронічного запалення знижується рівень медіаторів запалення, що мають поліпептидну природу, таких як брадикінін, а також фібрину. Не відмічено значного впливу ферменту альбумін та α - та γ -глобулін, що є білками живого організму. Має добру проникність у місце запалення та прискорює проникнення та стимулює активність нестероїдних протизапальних засобів та антибіотиків. Має літичну дію на некротизовані тканини та продукти їх розпаду, зменшує гіперемію. [250-253]

Для лікування запальних, дистрофічно-запальних захворювань пародонта на всіх етапах широко застосовують антисептичні засоби. Вони призначаються для місцевого лікування у вигляді зрошень, полоскань, аплікацій, інстиляцій у ПК. Будь-якій стоматологічній маніпуляції передують ретельне оброблення порожнини рота антисептиками. При полосканні і зрошенні порожнини рота розчинами антисептиків відбувається різке зниження концентрації мікрофлори, видалення злушеного епітелію, продуктів розпаду, нальоту, слизу, створюються несприятливі умови для патогенної мікрофлори СОПР. Також антисептичні засоби набули широкого застосування для медикаментозної терапії ясенних і ПК. Одним з найпопулярніших антисептиків є 0,1-0,2 % розчин хлоргексидину біглюконату. [249,254]

М.О. Фаустова (2018) [255], спираючись на багаторічні дослідження вітчизняних та зарубіжних вчених зазначає, що у стоматологічній практиці не зважаючи на ефективне використання цього антисептика протягом 40 років, зареєстровані небажані побічні дії цього препарату, що обмежує його широке застосування. “Після тривалого використання ХГ для антисептичної обробки порожнини рота у пацієнтів з’являється гіркий або солоний присмак, розвивається дисгевзія, на що вказує ряд авторів. Розщеплення молекули ХГ призводить до утворення параклороаніліну, і подальшу участь його у ферментнезалежній реакції каталізу. Результатом цієї реакції є денатурація білка та утворення сульфідів заліза, що призводить до появи стійкого коричневого забарвлення на поверхнях твердих тканин зубів, пломб, протезів, яснах, спинці язика, внаслідок його осідання. Крім цього, завдяки тривалому використанню хлоргексидину біглюконату створюються сприятливі умови для утворення зубного каменю та десквамативних уражень СОПР. Встановлений також негативний вплив ХГ на основні місцеві фактори імунітету порожнини рота при тривалому лікуванні ХГП: зменшення рівнів s-IgA, IgA та IgG, кількості зрілих і ранніх нейтрофілів, порушення

взаємозв'язку між гуморальними, клітинними та секреторними механізмами захисту біотопу". [255]

Дослідження багатьох науковців констатують, що стресові ситуації – травми, хірургічні втручання, зокрема стоматологічні, переохолодження, інтеркурентні захворювання, загострення хронічної патології тощо, можуть активізувати прихований інфекційний процес із загостренням його перебігу, з розвитком декомпенсації систем адаптації, імунного дисбалансу і формуванням важких захворювань. [76,78,79,158] Встановлено, що будь-яке втручання, що супроводжується порушенням цілісності СОПР у носіїв ВПГ, може спричинити рецидив вірусної інфекції, що значно продовжує терміни лікування. Результати дослідження О.А. Успенської та співавт. (2016) [256] показали, що проведення стоматологічних маніпуляцій, що супроводжувалися застосуванням анестезії, в 35 % випадків спричиняє появу герпетичних висипань на СОПР у місці проведення анестезії. У решти 65 % пацієнтів ніяких змін у порожнині рота після лікування не виявлено. Отже, на підставі проведеного дослідження зроблено висновки, що проведення знеболення в порожнині рота може бути причиною рецидиву ГВІ. Водночас дані літератури щодо реактивації ГВІ при хірургічних стоматологічних операціях досить неоднозначні.

Предметом дискусії у наш час залишається імуносупресивний вплив анестетиків. Проведення анестезії істотно впливає на імунну систему, призводячи до ще більшого її пригнічення. Низка препаратів викликає депресію системи комплементу, пригнічення фагоцитозу і антитілозалежної цитотоксичності, знижуючи потенціал антибактеріального захисту. У результаті дії анестетиків в крові хворих збільшується швидкість синтезу ФНО- α , що викликає гіперактивацію лімфоцитів, тобто посилює прояв запалення. [256,257] У стоматології дія анестетиків на імунну систему має короткочасний характер, проте не виключається, що такий вплив може набувати клінічного значення, особливо у імунокомпроментованих хворих, а

також після травматичних і тривалих втручань. Відносно імунної системи анестезія грає двояку роль, при цьому її захисна складова обумовлена ступенем забезпечення анестезіологічного захисту при різних стоматологічних операціях для зниження стресової складової цього втручання. [256,258]

На сучасному етапі доведений тісний зв'язок між загальносоматичною патологією, зокрема хворобами серцево-судинної системи (ССС), та захворюваннями пародонта. При хронічних запальних процесах у тканинах пародонта організм реагує вивільненням великої кількості високоактивних медіаторів, що можуть призвести до ангіоспазму і коронаротромбозу. Тому при лікуванні захворювань тканин пародонта у вищезгаданого контингенту хворих показаннями до системного призначення антибіотиків є наявність в анамнезі набутих та вроджених вад серця, ендокардитів, оперативних втручань на серці. [60,72,73,81] У пацієнтів з імунодефіцитними станами, особливо при генералізації інфекції та агресивному пародонтиті, системне призначення антибіотиків є необхідним. [114,194,259]

Ефективність застосування антибіотиків у комплексному лікуванні захворювань тканин пародонта залежить від чутливості умовно-патогенної мікрофлори ясенних та ПК до них. На сьогодні пародонтопатогенна флора має мінімальну чутливість до більшості антибіотиків. Тривалість впливу антибактеріального препарату на мікрофлору ПК залежить від методів їх іммобілізації. Для її подовження застосовують спеціальні лікарські форми антибактеріальних препаратів у вигляді сорбентів, чіпів, дисків, спеціальних адгезивних плівок, гелів, колагенових матриць, мікрогранул, тощо. Такі форми антибактеріальних препаратів легко вводяться у ПК, де їх бактерицидна концентрація підтримується на досить ефективному рівні тривалий час. [12,13,130]

Диплен-Дента – двошарова плівка, що складається з гідрофільного та гідрофобного шарів. Гідрофільний шар має здатність до адгезії на вологу

слизову оболонку, зовнішній, гідрофобний шар добре моделюється за рахунок пластичності і ізолює уражену ділянку від зовнішніх механічних, хімічних і бактеріальних впливів. До складу плівок входять різні антибактеріальні, антисептичні, протизапальні, знеболюючі фармакологічні препарати. [260]

Сьогодні на ринку представлені різні види плівок, які в залежності від вмісту фармакологічного препарату можна розділити на антибактеріальні, антисептичні, кератопластичні, протипротозойні і з комбінованою дією. Диплен-Дента К - пролонгована форма кліндаміцину місцевої дії, призначена для застосування в стоматологічній практиці. Має яскраво виражений спектр антибактеріальної дії, характерним для кліндаміцину. Плівки, можна застосовувати в домашніх умовах, за рекомендацією лікаря-стоматолога для проведення місцевої антимікробної і протизапальної терапії в порожнині рота. Накладаються вони безпосередньо на уражену ділянку. Виділення лікарських компонентів триває протягом декількох (6-8) годин. Терапевтичний ефект досягається швидко; після кількох сеансів приклеювання усувається гостре запалення, припиняється кровотеча, знімається набряклість. [86,254,261,262]

Найпопулярнішою групою антибіотиків, що мають широкий спектр антибактеріальної дії (зокрема проти *Actinobacillus actinomycetemcomitans*) є тетрацикліни. Їх часто застосовують для місцевого та загального лікування захворювань тканин пародонта завдяки тому, що вони, пригнічують активність лейкоцитарних колагеназ та ріст мікрофлори зубних відкладень. Однією з найважливіших особливостей цієї групи антибіотиків є перевищення відсотку концентрації в ясенній рідині, у порівнянні із відсотком концентрації у плазмі крові. У практичній пародонтології набули широкого застосування антибіотики, що володіють вираженою тропністю до кісткової тканини, такі як лінкоміцин, морфоциклін, кліндаміцин, тощо. Кліндаміцин має високу ефективність проти більшості пародонтопатогенних мікроорганізмів,

тому його застосування доцільне за наявності анаеробної інфекції, а також кісткових кишень. Крім того, прямим показанням до застосування кліндаміцину є наявність в анамнезі пацієнта бактеріального ендокардиту, що дозволяє застосовувати цей антибіотик для попередження розвитку цього захворювання у пацієнтів із ХГП і супутньою серцево-судинною патологією. [12,13,130,263]

Застосування антибіотиків без нагальної потреби може призвести до виникнення антибіотикорезистентних штамів пародонтопатогенної мікрофлори. Призначення тривалого загального курсу лікування антибіотиками може призвести до дисбіозу, сприяти виникненню різних алергійних реакцій (пеніциліни), ураженню нервової системи (ципрофлоксацин). [2,14,15,86,114,131]

Особливо важко піддаються лікуванню та призводять до значного зниження функціональних можливостей зубощелепної системи загалом захворювання пародонта, асоційовані з персистуючою вірусно-бактеріальною інфекцією. Для них характерний тривалий період відновлення та наступної реабілітації. Нерідко в пацієнтів, які є носіями вірусу герпесу, на етапах лікування та у післяопераційному періоді виникають ускладнення у вигляді маніфестних проявів ГВІ в порожнині рота. Відомо, що порушення цілісності слизової оболонки на тлі запального процесу у ротовій порожнині у таких пацієнтів призводить до появи елементів ураження. У 80 % хворих на ХГП у фазі загострення відзначаються ознаки вторинного імунного дефіциту на тлі рецидивуючої ГВІ. [30,33,34,195,264] Крім того, ГВІ, що міститься в тканинах пародонта, може призвести до підвищеної патогенності мікрофлори ПК. [8,25,28,46]

У 26 % пацієнтів, які проходять довготривале стоматологічне лікування у порожнині рота спостерігається соблива клінічна форма хронічного герпесу – “синдром напруги” (“syndromum mowgli”). [114,225] Такі явища, згідно з даними К.Є. Іщейкіна та співавторів (2011) [225], виявлені переважно в людей підліткового та зрілого віку і мають

відмінності від класичних форм рецидивуючого герпетичного стоматиту. Пацієнти та лікарі-стоматологи не мають чіткого пояснення підвищенню температури тіла, появі м'язового та головного болю, порушенням сну, що іноді виникають після стоматологічних маніпуляцій. На думку авторів, пояснюється це явище різницею будови жувального і покривного типів епітелію СОПР та різними стоматологічними маніпуляціями, що сприяють порушенню мікроциркуляції, обміну речовин, окислювально-відновних процесів, протягом тривалого часу (2-3 години та більше) у порожнині рота: використанням яскравого світла, тривалим застосуванням анестетиків, препаруванням зубів під різні конструкції, застосуванням фотокомпозитних матеріалів тощо. Захворювання має дуже короткий інкубаційний період і характеризується появою на яснах окремих або згрупованих везикулярних елементів, які швидко руйнуються із утворенням неглибоких ерозій. [225] Відмінність від хронічного рецидивуючого стоматиту полягає в утворенні везикул на жувальній поверхні слизової оболонки, а не на покривному типі епітелію, що не є характерним для пухирчатих елементів ураження. Тривалість подібного стану визначають кількість елементів ураження, наявність нейроінтоксикації та стан імунітету пацієнта. Зазвичай, при лікуванні, прояви захворювання зникають за 2-4 дні. Надалі такі пацієнти потребують обов'язкової підготовки до стоматологічних втручань, оскільки герпетичні прояви можуть знову рецидивувати при повторних медичних і стоматологічних маніпуляціях. За висновками авторів, стоматологічна патологія може бути одним з патогенетичних механізмів в розвитку герпетичних уражень СОПР. [225,265]

Лікування даної патології – важке завдання в практичній діяльності лікаря-стоматолога. Головне завдання в лікуванні ГВІ – селективний вплив на різні етапи репродукції ВПГ і підвищення резистентності як на клітинному рівні, такі на рівні усього організму. Водночас арсенал засобів специфічної профілактики та лікування ГВІ в порожнині рота залишається

досить обмеженим. [30,46,101] Хворим проводять комплексне лікування, що складається з антисептичної обробки осередків ураження з подальшою аплікацією противірусних мазей і прийомом внутрішньо противірусних засобів, полівітамінів, десенсибілізуючих засобів, в період епітелізації – кератопластичних препаратів, нормалізації режиму харчування, сну і відпочинку. [25,34,161,179,180]

На сьогоднішній день антигерпетики складають близько 80 % сучасного арсеналу існуючих антивірусних засобів. [266-268] Клінічна ефективність противірусних препаратів була доведена в багатьох дослідженнях. [44,158,179,262,269] Водночас застосування зовнішніх і внутрішніх противірусних препаратів частіше не дає очікуваних результатів унаслідок того, що рецидивування майже завжди пов'язане з дефектом імунної системи. [168,207,208,227,232] Аналіз сучасних підходів до терапії ГВІ дозволяє стверджувати, що сьогодні існують два її пріоритетних напрями – етіотропне лікування й імунотерапія (пасивна імунотерапія препаратами інтерферону або індукторами інтерферону), обидва з яких є патогенетично обґрунтованими. [40,268,270] Особливо актуальним напрямом у пошуку та застосуванні сучасних лікувальних стратегій є розробка препаратів з подвійним впливом – противірусним і імуномодулюючим. [270]

В.М. Царьов та співавт. (2020) [182] вказують, що використання антибактеріальних препаратів не завжди може запобігти розвитку ускладнень запального характеру у пацієнтів з ураженнями пародонта зі зниженим імунітетом, тому необхідність додаткового призначення курсу імуномодулюючої терапії, спрямованого на нормалізацію показників імунітету та створення оптимальних умов для проведення комплексного лікування (зокрема хірургічного втручання), є актуальною.

О.В. Бабій (2019) [271] провела аналіз фармакологічного ринку і зробила висновок, що на сьогодні існує велике різноманіття противірусних препаратів. Більшість сучасних протигерпетичних препаратів представлена

похідними ациклічних нуклеозидів – інгібіторами реплікації вірусу герпесу, які специфічно взаємодіють з вірусною ДНК-полімеразою. До них відносяться: ацикловір, валацикловір, пенцикловір, фамцикловір, валганцикловір.

Ацикловір за хімічною структурою є синтетичним ациклічним аналогом дезоксигуанозину, природного компоненту ДНК. Ацикловір надходить в уражені вірусом клітини, де під впливом вірусспецифічного ферменту тимідинкінази вступає в реакції трьохетапного внутрішньоклітинного фосфорилування з утворенням моно-, ди- і трифосфату ацикловіру. Останній є біологічно активним метаболітом, який взаємодіє з ДНК-полімеразою, включається в ланцюг вірусної ДНК та інгібує її реплікацію, і тим самим припиняє репродукцію вірусу та не завдає при цьому шкоди клітинам хазяїна. [272] Останнім часом, особливо у хворих з імунодефіцитом, відмічаються високі показники рецидування ГІ та ріст резистентності збудників до дії ацикловіру, що зумовлено відсутністю тимідинкінази або її структурною модифікацією, а також мутацією генів, які кодують ДНК-полімеразу, в результаті чого остання стає стійкою до дії антивірусного засобу. [36,273]

З часом були синтезовані нові ациклічні аналоги гуанозину – ганцикловір та пенцикловір, механізм дії яких подібний до ацикловіру. Ганцикловір має високу антивірусну активність, але проявляє гепато та гематотоксичність. Гематотоксичність цього препарату обумовлена тим, що найбільш інтенсивно цей процес відбувається у клітинах кісткового мозку, які є клітинами, що швидко діляться. [271,274] Пенцикловір, як і ацикловір, вступає в реакції фосфорилування під дією тимідинкінази, але є менш ефективним інгібітором синтезу вірусної ДНК. Валацикловір є L-валіновим етером ацикловіру, який перетворюється в організмі людини на ацикловір під дією ферменту валацикловіргідроксилази. За механізмом антивірусної дії валацикловір подібний до ацикловіру, але має вищу 34 біодоступність, що дозволяє зменшити кратність прийомів

препарату, тому є більш зручним при застосуванні. За результатами сучасних наукових досліджень біодоступність (per os) протигерпетичних препаратів з групи ациклічних нуклеозидів зростає в такому порядку: ацикловір (20 %), валацикловір (54 %) та фамцикловір (77 %). [271,274]

Інозин пранобекс відноситься до групи пурінових нуклеозидів і призначається як імуномодулюючий засіб з противірусною активністю. Ефективність комплексу визначається присутністю інозину; пранобекс підвищує його доступність для лімфоцитів. Інозин підсилює противірусну активність інтерферонів, їх продукцію Т-хелперами; підвищує активність зрілих Т-лімфоцитів, стимулює активність природних кілерів і Т-хелперів; активізує синтез інтерлейкіну-2; стимулює хемотаксичну і фагоцитарну активність моноцитів, макрофагів і поліморфно-ядерних клітин; впливає на В-лімфоцити, підвищуючи синтез антитіл. Противірусна дія обумовлена придушенням реплікації ДНК і РНК вірусів шляхом зв'язування з рибосомами уражених вірусом клітин і зміни їх стереохімічної будови. Препарат активний при лікуванні пацієнтів із імунодефіцитними станами, що викликані ВПГ-1,2, ВЕБ і ЦМВ. Також одним з показань до призначення препарату є післяопераційний період та період реконвалесценції у хворих із вірусоносійством відносно ГВІ. [267,268,275]

Попри ефективність засобів ациклічних нуклеозидів, антивірусній хіміотерапії цими препаратами характерні наступні недоліки: дія лише на реактивованій вірус, неефективність ерадикації інфекції, відсутність ефекту післядії, ряд побічних ефектів (особливо у ганцикловіра), розвиток резистентності вірусів до препаратів. Необхідно зазначити, що на ВПГ, ЦМВ та ВЕБ направлена противірусна терапія активно впливає лише в період безпосередньої активації вірусу в організмі носія. Тому призначати похідні ацикловіру для профілактики маніфестних проявів ГВІ не має сенсу. [267,276] Більш ефективна терапія ГІ включає

комплексне застосування протигерпетичних та імунобіологічних препаратів – інтерферонів (ІФН), індукторів ІФН, імуномодуляторів. [33,270,274] Специфічна імунотерапія включає застосування герпетичної вакцини, яка, на думку деяких науковців, не завжди є ефективною. [33,36,145,270] Антивірусний ефект ІФН ґрунтується на здатності пригнічувати синтез вірусної РНК та білків оболонки вірусу. ІФН не проникають всередину клітини, а взаємодіють з мембранними рецепторами, індують утворення циклічного аденозинмонофосфату, який передає сигнал на відповідний оперон ДНК. Також ІФН активують гени, що кодують ферменти з прямою антивірусною дією – протеїнкінази (порушують зборку білкової молекули), γ -ІФН активують цитотоксичні лімфоцити, натуральні кілери, моноцити, гранулоцити, що здатні знищувати інфіковані клітини. [36,150] При лікуванні ГІ найчастіше використовують: циклоферон, тилорон, кагоцел, арбідол, імунофлазід, протекфлазід. У зв'язку з цим, протигерпетична терапія, окрім системних препаратів, повинна також включати лікувальні засоби для місцевого застосування, які дозволяють: знизити клінічні прояви інфекції, прискорити час епітелізації ерозій, блокувати реактивацію вірусу в осередках персистенції за рахунок формування адекватної, тривалої імунної відповіді. [33,36,132,270]

Для місцевого аплікаційного застосування використовується лінімент циклоферону 5 %. “Циклоферон 5 % лінімент” має протівірусну дію відносно ВПГ-1,2, ЦМВ, ВЕБ, а також імуномодулюючу, антибактеріальну, антихламідійну і протигрибкову дію. Препарат сприяє усуненню дисбактеріозу та відновленню мікробіоценозу ротової порожнини. [33,132,276] Як додаткову та превентивну терапію у фазі ремісії ГВІ використовують імуномодулятори рослинного походження (адаптогени). [271,277]

А.І. Булгакова та співавт. (2012) [34] за допомогою імунологічного моніторингу отримали нові дані про особливості клінічного перебігу та

ступінь імунних порушень у хворих на ХГП із супутньою цитомегалогією/або ГВІ. Лабораторна діагностика уражень тканин пародонта повинна бути комплексною і ґрунтуватися на даних імуноферментного визначення антитіл до вірусів (визначення стадії гострої вірусної інфекції) і виявлення ДНК вірусів молекулярно-біологічним методом (остаточний діагноз). На підставі цього вона робить висновок, що при лікуванні ХГП необхідно враховувати індивідуальні показники стану імунного статусу пацієнта, а також специфічного протівірусного імунітету і включати до комплексу лікування заходів протівірусних препаратів і адаптогенів. Вони нормалізують стан імунної системи організму, активуючи Т-клітинну ланку, що призводить до прискорення відновлення пошкоджених та ліквідації аномальних клітин і тканин. Препарати цієї групи потенціюють дію антибіотиків та зменшують їх токсичну побічну дію. Нормалізація параметрів гомеостазу мінімізує вплив препаратів на організм, корегуючи ефект за принципом зворотнього зв'язку. Препарати нетоксичні, не мають кумулятивних властивостей, не викликають алергічних, канцерогенних, мутагенних ефектів. [103,266,268]

Актуальним є застосування препаратів, що здатні знизити до мінімуму реплікацію вірусу та відновити стан імунітету (з поєднаною етіотропною й імуномодулюючою дією) перед плановим лікуванням захворювань пародонта у таких пацієнтів. Для цього в стоматологічній практиці призначаються наступні препарати: “Ізопринозин”, “Ербісол”, “Протефлазід”, “Джерело-І”, препарати антигомтоксичної терапії. Вони нормалізують стан імунної системи організму, активуючи Т-клітинну ланку, що призводить до прискорення відновлення пошкоджених та ліквідації аномальних клітин і тканин. Препарати цієї групи потенціюють дію антибіотиків та зменшують їх токсичну побічну дію. При нормалізації параметрів гомеостазу, вплив препаратів на організм мінімізується з корекцією ефекту за принципом зворотнього зв'язку. Препарати нетоксичні, не мають кумулятивних властивостей, не

викликають алергічних, канцерогенних, мутагенних ефектів. [33,34,132,222,224,275,276]

“Джерело-Г” – багатокомпонентний фітокомплекс що містить водно-спиртові стандартизовані екстракти алое, подорожника, шавлії, крапиви, спориша, деревію, ехінацеї, звіробоя, материнки, полину, безсмертника, чабрецю, череди, квітів календули, плодів калини, обліпихи, шипшини, фенхеля, ялівцю, кореня кульбаби, родіоли, солодки, кореневища аїра, девясила, лапчатки, чаги (фітоекстракт). Препарат має антимікробну, протівірусну, протизапальну дію, значно посилює репаративну функцію імунітету, причому, потенціююча дія препарату тим сильніше, чим більше виражена імунодепресія. Має хорошу сумісність, його можна використовувати не тільки самостійно, але і з іншими препаратами в комплексному лікуванні більшості захворювань. При застосуванні на шкірі і слизових оболонках препарат швидко зменшує запальні явища, що підтверджено досить великою кількістю досліджень. [278,279] Призначався комплексно курсом 21 день: для внутрішнього прийому – 50-70 крапель на 100 мл води 2 рази на день за 40 хв перед прийомом їжі; для полоскання порожнини рота – у пропорції 20-30 крапель на 1 столову ложку води. [278-280]

Проведені численні дослідження свідчать, що запальні та дистрофічно-запальні захворювання тканин пародонта, асоційовані з персистою ГВІ без профілактичного та поточного лікування препаратами протівірусної спрямованості протікають досить важко. Крім того, стоматологічні втручання, що супроводжуються порушенням цілісності СОПР можуть провокувати маніфестні прояви ГВІ в порожнині рота у вірусоносіїв. Саме це обумовлює необхідність застосування в комплексній патогенетичній терапії запальних та дистрофічно-запальних захворювань тканин пародонта, асоційованих з персистою ГВІ протівірусних засобів та препаратів, які мають протизапальні та імуномодулюючі властивості. Комплекс невирішених медичних і організаційних проблем при діагностиці лікуванні

та реабілітації хворих на ХГП має велике соціальне значення і викликає необхідність даного дослідження.

РОЗДІЛ 2

ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження виконане з урахуванням основних положень GCP ICH і Гельсинської декларації з біометричних досліджень, де людина виступає об'єктом, її наступних переглядів (Сеул, 2008), Конвенції ради Європи про права людини та біомедицину (2007), рекомендацій Комітету з біоетики при Президії НАМН України (2002). Під час проведення дослідження не припускалося порушення морально-етичних норм.

При виконанні дослідження були враховані принципи належної клінічної практики та доказової медицини. Лабораторія, де здійснювалися біохімічні й імунологічні дослідження, була сертифікованою.

Дослідження проводилося протягом 2016-2020 рр. на базі кафедри стоматології Інституту стоматології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України (завідувач кафедри – професор О.В. Павленко) та клінічній базі ПП “Український стоматологічний центр”. Імунологічні та біохімічні дослідження виконувалися в співпраці з відділом нейроімунології Інституту нейрохірургії імені академіка А.П. Ромоданова НАМН України (завідувач відділу – член-кореспондент НАМН України, професор М.І. Лісяний).

У дослідження були включені 139 пацієнтів з ХГП II ступеня тяжкості (за класифікацією захворювань пародонта М.Ф. Данилевського, 1994), глибина ПК в яких не перевищувала 4,2 мм. Додатково були залучені 20 осіб з інтактним пародонтом і без ознак захворювань СОПР, які звернулися до клініки для лікування неускладненого карієсу.

Також у межах дослідження були опрацьовані та проаналізовані 174 амбулаторних карти пацієнтів, яким проводилося хірургічне лікування ХГП II ступеня, у віці від 35 до 60 років. Хірургічне втручання здійснювалося у вигляді закритого та відкритого кюретажу в ділянці чотирьох зубів.

2.1. Дизайн і матеріали дослідження

Дизайн містив два підготовчих і чотири основних етапи клінічного дослідження.

На першому підготовчому етапі проводилися аналітичний огляд та опрацювання літературних джерел з вивченням сучасних підходів до лікування та профілактики маніфестних проявів ГВІ в порожнині рота пацієнтів із запальними та запально-дистрофічними ураженнями тканин пародонта. Ключовими словами були: пародонтит, ГВІ, закритий кюретаж, ясенна рідина.

Другий підготовчий етап включав у себе визначення мети та завдань, об'єкта та предмета дослідження, обґрунтування методів та обсягів дослідження, розробку критеріїв включення, невключення та виключення пацієнтів з дослідження. Також він вмщував опрацювання та ретроспективний аналіз 174 амбулаторних карт осіб, яким проводилося хірургічне лікування ХГП II ступеня у віці від 35 до 60 років у вигляді закритого та відкритого кюретажу в ділянці чотирьох зубів.

Критеріями включення пацієнтів до програми дослідження були:

- вік від 35 до 60 років;
- компенсований стан загальносоматичної патології (за наявності);
- присутність ХГП II ступеня важкості (за класифікацією М.Ф. Данилевського) з рентгенологічно підтвердженими ПК, глибина яких не перевищувала 4,2 мм;
- наявність в анамнезі ГВІ з частотою рецидивів не більше 8 разів на рік;
- мотивованість пацієнтів до дотримання лікарських рекомендацій та оглядів у відповідні терміни, призначені лікарем-дослідником;
- наявність добровільної інформованої згоди на проведення дослідження.

Критеріями невключення пацієнтів до програми дослідження були:

- вік, молодший за 35 і старший за 60 років;
- наявність ХГП II ступеня важкості (за класифікацією

М.Ф. Данилевського) з рентгенологічно підтвердженими ПК, глибина яких перевищувала 4,2 мм;

- тяжка та декомпенсована загальносоматична патологія (онкологічні захворювання, психічні розлади, захворювання крові та кровотворних органів, генетично обумовлені системні захворювання, ВІЛ-інфекція, гепатити, тяжкі порушення ритму серця, епілепсія);
- виражена обтяженість алергологічного анамнезу, алергічні реакції щодо місцевих анестетиків, антибіотиків, чутливість до будь-яких компонентів і препаратів, що використовувалися в дослідженні;
- пацієнти з частотою рецидивів ГВІ більше 8 разів на рік;
- жінки в період вагітності та годування груддю.

Критеріями виключення пацієнтів з програми дослідження були:

- особи, які не дотримувалися належного рівня гігієни порожнини рота (спрощений індекс гігієни порожнини рота (ОHI-S) більше 1,6 балів після проведення відповідного інструктажу з догляду за ротовою порожниною);
- пацієнти з низькою мотивацією до дотримання лікарських рекомендацій та оглядів у відповідні терміни, призначені лікарем-дослідником;
- відсутність добровільної інформованої згоди на проведення дослідження.

Завданнями першого етапу клінічного дослідження були: верифікація діагнозів (ХГП II ступеня, хронічна рецидивуюча та хронічна асоційована ГВІ) в пацієнтів, включених до програми дослідження; клінічна оцінка стоматологічного та пародонтологічного статусів до лікування.

На другому етапі проводилися біохімічні й імунологічні дослідження ротової рідини пацієнтів, включених у дослідження, з визначенням її кількісного складу та вмісту в ній гістаміну, серотоніну та секреторного імуноглобуліну А (sIgA); сироватки крові з метою оцінки деяких показників клітинного та гуморального імунітету. Також здійснювалися імунологічні

дослідження грануляційних тканин, вилучених під час проведення закритого кюретажу.

На третьому етапі виконувалися дослідження особливостей перебігу ХГП II ступеня в осіб, не обтяжених супутньою ГВІ. Також проводилася порівняльна оцінка ефективності запропонованих схем медикаментозного лікування в найближчі та віддалені терміни після здійснення закритого кюретажу з метою вибору групи порівняння для оцінки ефективності схем лікування, запропонованих для пацієнтів з ХГП II ступеня, асоційованим з хронічною персистою ГВІ.

На четвертому етапі виконувалися дослідження особливостей перебігу ХГП II ступеня в осіб з ХГП II ступеня, асоційованим з хронічною персистою ГВІ. Також проводилися порівняльна оцінка ефективності запропонованих схем лікування в найближчі та віддалені терміни після виконання закритого кюретажу, дослідження ускладнень у вигляді маніфестних проявів персистою ГВІ в порожнині рота в групі пацієнтів-вірусоносіїв після проведеного закритого кюретажу.

Дизайн роботи був схвалений позитивним висновком комісії з питань етики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (витяг з протоколу № 2 від 10.01.2017 р.).

2.2. Клінічна характеристика груп дослідження

Розподіл пацієнтів з ХГП II ступеня відбувався за критерієм наявності чи відсутності в них в анамнезі проявів ГВІ протягом життя. Розподілення осіб з ХГП II ступеня тяжкості за віковими групами (тих, які є вірусоносіями щодо ГВІ (ВПГ-1,2, ВЕБ, ЦМВ), і тих, які ними не є) проводилося відповідно до рекомендацій ВООЗ. [281] Вікові розподіли пацієнтів між основною групою та групою порівняння не мали статистично значущої різниці ($p > 0,05$).

Найбільше хворих на ХГП II ступеня зустрічалося у віковому проміжку 35-45 років у обох групах. У всіх вікових групах превалювали жінки,

незалежно від наявності чи відсутності ГВІ (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

**Розподіл пацієнтів за віком, статтю та наявністю (відсутністю)
герпесвірусної інфекції в анамнезі**

Стать	n	Вік, роки			Наявність ГВІ	Відсутність ГВІ	% (n=139)
		35-45	46-55	55-60			
Чоловіки	26	11	9	6	-	26	18,7
Жінки	35	14	12	9	-	35	25,18
Чоловіки	27	12	10	5	27	-	19,42
Жінки	51	21	17	13	51	-	36,7

Розглядаючи отримані дані, можна зазначити, що кількість пацієнтів у всіх вікових проміжках була приблизно однаковою.

Показово, що всі особи з ХГП II ступеня, незалежно від наявності чи відсутності ГВІ в анамнезі, мали соматичну патологію, встановлену лікарями відповідного профілю на підставі анамнезу, скарг, об'єктивних, лабораторних та інструментальних методів дослідження (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Структура та частота виявлення супутньої системної патології (абс., %)

Загальносоматичні захворювання в пацієнтів з ХГП II ступеня	Вік пацієнтів							
	35-45 років (n=58)		46-55 років (n=48)		56-60 років (n=33)		усього (n=139)	
Загальносоматичні захворювання	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Захворювання шлунково-кишкового тракту	21	36,21 ±2,16	14	29,17 ±4,04	9	27,27 ±4,21	44	31,65 ±1,89

Загальносоматичні захворювання в пацієнтів ХГП II ступеня	Вік пацієнтів							
	35-45 років (n=58)		46-55 років (n=48)		56-60 років (n=33)		усього (n=139)	
Захворювання ССС	4	6,89± 1,56	6	12,52± 2,88	4	12,12 ±2,71	14	10,07± 1,91
Захворювання ЛОР- органів	4	6,89± 1,56	2	4,17± 1,45	1	3,03± 1,41	7	5,03± 1,43
Захворювання нирок	2	3,44± 1,12	2	4,17± 1,45	3	9,09± 2,48	7	5,03± 1,43
Цукровий діабет	9	15,51 ±3,12	7	14,58± 3,39	4	12,12 ±2,71	20	14,39± 3,34
Поєднання декількох захворювань	18	31,03 ±3,25	17	35,42± 3,75	12	36,36 ±2,54	47	33,81± 3,88

2.3. Клінічні методи обстеження стану тканин пародонта

Усім пацієнтам було проведене комплексне клініко-рентгенологічне обстеження за загальноприйнятою схемою згідно з “Протоколами надання медичної допомоги зі спеціальності “Стоматологія терапевтична” (МОЗ України, 2007). Отримані дані заносили до спеціально розробленої Індивідуальної карти пацієнта (дод. А).

Верифікація діагнозу “генералізований пародонтит” проводилася на основі загальноприйнятих клінічних і параклінічних методів обстеження з визначенням пародонтального індексу (PI) (за Russel), папілярно-маргінально-альвеолярного індексу (РМА) (за Parma), індексу кровоточивості (SBI). Оцінка стану гігієни ротової порожнини здійснювалася за індексом ІГ. Діагноз був підтверджений за допомогою рентгенографії. Результати заносили до індивідуальної карти пацієнта.

Індексна оцінка пародонтального статусу у хворих, включених до

дослідження, проводилася за стандартними методиками. При вивченні оцінювали: ОНІ-S, РМА, кровоточивість при зондуванні (ВОР), глибину ПК, втрату епітеліального прикріплення (ВЕП), рецесію (РЕЦ). Оцінку всіх індексів проводили до лікування, після проведення закритого кюретажу, а також у віддалені терміни: 3, 6, 12 місяців.

Стан гігієни порожнини рота визначали за індексом ОНІ-S. [282] Рівень запалення ясен і його інтенсивність визначали за індексом РМА. [2,86]

Глибину ураження ясен запаленням оцінювали за числом Свракова (ЧС), що є вдосконаленою пробою Шиллера-Пісарєва, що ґрунтується на виявленні глікогену в яснах, вміст якого різко зростає при запаленні за рахунок відсутності кератинізації епітелію й оцінюється в балах: 2 бали – забарвлення сосочків; 4 – краю ясен; 8 – коміркових ясен. [2,86,246] Отриману загальну суму балів ділили на 6 (кількість обстежених зубів). Інтерпретація індекса: до 2,3 балів – слабо виражене запалення; 2,67-5,0 – помірно виражене; 5,33-8,0 – інтенсивний запальний процес. [2]

Визначення пародонтального статусу пацієнтів й оцінку потреби в лікуванні здійснювали за значеннями комплексного періодонтального індексу (КПІ), запропонованого П.А. Леусом [2,86]: 0,1-1,0 бал – ризик захворювання; 1,1-2,0 – легкий; 2,1-3,5 – середній; 3,6-5,0 – важкий ступінь ураження пародонта.

Індекс кровоточивості (ВОР) встановлювали у відсотках після дослідження 4-х поверхонь зуба. [51]. Індокси ВЕП та РЕЦ ясен визначали шляхом вимірювання відстані зондування ПК за допомогою стандартного градуйованого пародонтального зонда довжиною 15 мм (UNC 15, Nu-Friedy, США): від емалево-цементної межі до дна ПК (ВЕП); від емалево-цементної межі до маргінального краю ясен (РЕЦ). [283] Числові значення вимірювань реєстрували в 6 точках при зондуванні в ділянці всіх поверхонь зубів: дисто-, медіо- та мезіобукальній, дисто-, медіо- та мезіолінгвальній. [51,284]

Для оцінки стану кісткової тканини щелеп на момент обстеження та в динаміці лікування використовували внутрішньоротові рентгенівські знімки й ортопантомограми. При аналізі рентгенограми враховувалися: локалізація й об'єм деструкції кістки, дефекти твердих тканин, патологічні зміни в ділянці окремих зубів і коренів, величина ураження (відстань від краю кістки до емалево-цементної межі, ураження фуркації); причини деструкції (над'ясенний і під'ясенний зубні камені, ятрогенні чинники, форма та положення зуба). Інтерпретація ступенів деструкції кісткової тканини щелеп була наступною: початковий – відсутня компактна пластинка вершин міжкоміркових перетинок без зміни їхньої висоти, остеопороз у сусідніх з компактною пластинкою ділянках без істотної втрати кісткової маси; I – деструкція міжкоміркових перетинок у проксимальному відділі кореня на 1/3 його довжини; II – їхня деструкція до 1/2 довжини кореня; III – більша за 1/2 довжини кореня. [2,51,86,246]

При встановленні діагнозу ХГП II ступеня тяжкості були проаналізовані скарги хворих. Зовнішній огляд включав у себе оцінку стану СОПР й ясен: забарвлення, консистенція, наявність кровоточивості, ступінь рухомості зубів, гігієнічний стан ротової порожнини, наявність твердих і м'яких зубних відкладень, штучних коронок і протезів, стан оклюзії (вид прикусу, наявність зубощелепних аномалій), рівень прикріплення вуздечок губ та язика.

З даних анамнезу встановлювали: давність захворювання, частоту загострень, чи супроводжувалися загострення захворювання маніфестними проявами ГВІ в порожнині рота, розвитком ознак інтоксикації (підвищення температури тіла, головний біль, загальна слабкість).

2.4. Лабораторні методи дослідження

Методика отримання ясенної рідини та розрахунок її кількості. Кількість ясенної рідини визначали при первинному огляді пацієнтів

основної групи, груп порівняння та контролю до початку стоматологічних маніпуляцій, після проведеного лікування, через 90 діб, 6 місяців та 1 рік від початку терапії.

Ясенну рідину збирали навколо кожного зуба в ділянці 36, 33, 32, 31, 41, 42, 43, 46 зубів нижньої щелепи та 16, 13, 12, 11, 21, 22, 23, 26 – верхньої за методом N. Brill, B. Crasse. [285]

Кількість ясенної рідини встановлювали шляхом вимірювання площі просякнутої нею ділянки смужки фільтрувального паперу за методом М.Г. Барера та співавт. [286] у мм². Через те, що показники кількісного вмісту ясенної рідини в області різних груп зубів неоднакові, було використане визначення середніх величин цих показників на одного обстеженого (індекс ясенної рідини (ІЯР)) за наступною формулою:

$$\text{ІЯР} = \frac{\text{сума окремих показників кількості ЯР}}{\text{кількість досліджених ясенних боріздов та ясенних кишень}}$$

2.5. Біохімічні методи дослідження

З метою визначення наявності й інтенсивності запального процесу в крайовому пародонті застосовувалося вимірювання кількості ясенної рідини та визначення в ній вмісту медіаторів запалення (гістамін і серотонін). [248]

Ясенну рідину отримували вищезазначеним методом. [285]

Визначення кількісного складу біогенних амінів (гістамін і серотонін) проводили за методикою Б.В. Михайличенка. [287] Для цього одержану ясенну рідину елюїрували 1,5 мл 0,1 НСІ, додавали 1,5 мл хлорної кислоти, центрифугували та послідовно додавали інші реактиви відповідно до інструкції проведення методики.

Рівень гістаміну визначали відносно стандартів на флюорометрі “Біан-130” при довжині хвилі збудження 470 нм, серотоніну – 490 нм.

Розрахунок вмісту гістаміну та серотоніну в ясенній рідині проводили

за наступною формулою:

$$A = \frac{\Phi_{\text{досл}} \cdot 0,5 \cdot 2,5}{\Phi_{\text{станд}} \cdot 2 \cdot \text{наважка (мг)}},$$

де А – вміст біогенного аміну (серотоніну чи гістаміну) в мг;

Φ досл. – флюоресценція дослідної проби (різниця показників досліджуваної проби та контролю реактиву);

0,5 – розведення стандарту;

2,5 – ступінь розведення ясенної рідини;

2 – кількість мл безбілкового екстракту.

2.6. Верифікація діагнозів хронічний рецидивуючий герпес і хронічна асоційована герпетична інфекція

Згідно з даними численних джерел, субклінічні форми ГВІ в людей реєструються у 80-90 % випадків, тому співвідносити клінічний діагноз з лабораторним досить складно. [33,40,154] Межу між гострим процесом і загостренням хронічного, особливо латентного, перебігу інфекції не завжди можливо провести. Даний розділ досліджень присвячений вивченню деяких показників клітинного та гуморального імунітету пацієнтів основної групи, проведенню порівняльного аналізу з аналогічними даними осіб групи порівняння.

Для цього використовували наступні методи: збір анамнезу; імуноферментний аналіз (ІФА); полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР).

Діагноз “Рецидивний герпес” встановлювали на підставі оцінки даних анамнезу, клінічного перебігу захворювання, диференціальної діагностики з подібними хворобами, результатів додаткових лабораторних методів діагностики. [25,30,150,225]

Збір анамнезу. Для збору анамнестичних даних була розроблена спеціальна анкета (дод. А). Увага зверталася на скарги пацієнтів (характер

больових відчуттів, наявність чи відсутність кровоточивості ясен, зв'язок дискомфорту в порожнині рота з прийомом їжі та чищенням зубів, оцінка загального стану). Анамнестичне дослідження включало в себе: аналіз давності та періодичності проявів захворювання; наявність чи відсутність ГВІ в батьків і родичів, зв'язок з екзо- й ендогенними факторами; наявність загострень, чи супроводжувалися загострення захворювання маніфестними проявами ГВІ в порожнині рота, розвитком ознак інтоксикації; первинні та наступні звернення за медичною допомогою до стоматолога, характер проведеного лікування та його ефективність. Клінічний аналіз анамнезу життя хворих і здорових пацієнтів проводився з урахуванням існуючих і раніше перенесених соматичних захворювань. Повне стоматологічне обстеження хворих здійснювалося в період клінічної ремісії захворювання.

Ідентифікація ДНК ВПГ-1,2, ВЕБ, ЦМВ у ротовій рідині пацієнтів. ІФА, в основу якого покладене мічення антитіл ферментами (пероксидаза хрому та лужна фосфатаза), проводився для визначення вірусних антитіл. Комплекс мічених антитіл, зв'язаних з антигеном, виявлявся при додаванні субстрату до ферменту, з яким кон'юговані антитіла. При випадінні кінцевого продукту реакції у вигляді нерозчинного осаду облік проводився за допомогою звичайного світлового мікроскопа.

Кінцевий результат реакції у вигляді розчинного продукту, що зазвичай забарвлений (чи може бути флюоресцентним або люмінісцентним), реєструється інструментально. Для виявлення антитіл методом ІФА використовували набір реагентів для встановлення імуноглобулінів до ВПГ, ВЕБ, ЦМВ в ротовій рідині людини (тест-систем ЗАО "Вектор-Бест" (Росія)). Концентровані очищені інактивовані антигени досліджуваних вірусів, сорбовані на поверхні лунок полістиролового розбірного планшета, були основними реагентами. Проводилася інкубація досліджуваних і контрольних зразків у лунках планшета з імобілізованим антигеном. Незв'язаний матеріал видаляли відмивкою. Зв'язаний імуноглобулін виявляли при інкубації антитіл з пероксидазою хрому. Кількість кон'югата, що зв'язався, визначали

кольоровою реакцією з використанням субстрату пероксидази (перекис водню) та хромогену (тетраметилбензидин) після повторної відмивки. Реакцію зупиняли додаванням розчину сірчаної кислоти та встановлювали оптичну щільність розчинів у лунках при довжині хвилі 459 нм. Інтенсивність жовтого забарвлення пропорційна кількості антитіл, що містяться в досліджуваному зразку. Для проведення досліджень використовували ІФА-аналізатор Labsystems Multiscan MS.



Рис. 2.1. Імуноферментний аналізатор LabSystem Multiscan MS.

Визначення вірусної ДНК в ротовій рідині за допомогою методу ПЛР. Універсальний і високочутливий метод ДНК-діагностики (метод ПЛР) був використаний для встановлення вірусної ДНК в досліджуваній рідині (ротова рідина).

Основний принцип ПЛР полягає в тому, що реакція полімеризації (синтез полімерної ланки ДНК з мономерних нуклеотидних ланцюгів) ініціюється специфічними праймерами (короткими фрагментами “затравочної” ДНК) в кожному з багатьох повторюваних циклів. Специфічність ПЛР визначається здатністю праймерів “впізнавати” суто певну ділянку ДНК та зв’язуватися з нею згідно з принципом молекулярної комплементарності. [288]

У звичайній ПЛР використовується пара праймерів, що обмежують ділянку, що ампліфікується, з обох боків, зв’язуючись з протилежними ланками ДНК-матриці. Для багаторазового збільшення кількості копій

вихідної ДНК потрібна циклічність реакції. Зазвичай кожний із циклів, що послідовно повторюються, складається з трьох етапів: 1) денатурація чи плавлення ДНК, коли дволанцюгова ДНК під дією високої температури переходить в одноланцюговий стан; 2) зв'язування (випалювання) праймерів з матричної ДНК; 3) елонгація чи подовження ланцюга. Зміна етапів кожного циклу здійснюється шляхом зміни температури реакційної суміші. Спочатку праймери можуть зв'язатися тільки з певною послідовністю вихідної ДНК, але в наступних циклах вони зв'язуються з копіями цієї послідовності, синтезованої на попередніх циклах. За такої умови кількість основного продукту ПЛР (копії послідовності ДНК, обмеженої праймером) теоретично подвоюється в кожному циклі, тобто експоненціально зростає з чисельністю циклів. [288,289]

У роботі використовували набори реагентів “ГЕРПОЛ 1+2” (Herpes simplex virus 1+2); “ЦИТОПОЛ” (Citomegalovirus), “ЕБАРПОЛ” (Epstein-Barr virus) виробництва ООО “Літех” (Росія) відповідно до інструкцій виробника.

Імунологічні методи обстеження. Дослідження імунного профілю пацієнтів проводили в обох групах при хронічному перебігу генералізованого пародонтиту II ступеня (в основній групі в період ремісії ГВІ) на початку лікування та після нього. Особливості імунологічної реактивності вивчали за допомогою скринінгових тестів 1-2 рівнів. [290,291]

Загальний імунний статус організму оцінюється за значеннями найбільш достовірних показників, що вказують на ефективність роботи всіх систем імунітету загалом. Специфічні тести призначені для вивчення вразливої ланки, диференціальні – окремо для кожної системи. У даному дослідженні встановлення абсолютного та відносного вмісту лімфоцитів у периферичній крові; кількості Т- і В-лімфоцитів; імуноглобулінів основних класів (IgG, IgM, IgA); активності лейкоцитів проводили за тестами 1-го рівня. Подальша тактика імунологічного дослідження визначалася, враховуючи аналіз їхніх результатів. Поглиблений і докладний аналіз стану імунної системи (оцінка функціональної активності Т- і В-лімфоцитів,

фагоцитів, допоміжних клітин, природних кілерів) проводився за тестами 2-го рівня.

Визначення фенотипу лімфоцитів методом проточної цитофлюорометрії. Імунофенотипування лейкоцитів периферійної крові пацієнтів з пародонтитом II ступеня проводили за допомогою методу проточної лазерної цитометрії з одинарною чи подвійною міткою. [291,292] Гепаринізовану кров, набрану з ліктьової вени, розводили рівними об'ємами фосфатно-сольового буфера з вмістом 2 % желатини (2-2,5 мл желатини на 10 мл крові), виконували інкубацію протягом 25-30 хвилин при температурі 37°C для осадження еритроцитів. Лейкомаса вилучалася. Домішок еритроцитів лізувався буфером з вмістом 0,84 % NH_4Cl , 0,084 % NaHCO_3 , 0,043 % EDTA. Відмивали за допомогою центрифугування двічі та проводили ресуспензію в розчині Хенкса з вмістом 0,05 % ЧСА та 2 mM HEPES у концентрації 2-10 клітин на 1 мл. Вносили клітинну суспензію в планшет (400 тис. клітин на 1 лунку). Додавали PBS з азидом до 200 мкл. Центрифугували протягом 5 хвилин при 1000 об/хв. Надосад зливали. Моноклональні антитіла додавали (за схемою) по 20 мкл (HLA-DR+антитіла, мічені CD3-FITC), після перемішування інкубували протягом 30 хв при температурі 4°C. Відмивання проводилося двічі холодним PBS з азидом із центрифугуванням по 5 хв при 1000 об/хв. Надосад вилучали, для фіксації клітин додавали по 200 мкл 1 % параформу в кожен лунку. Результати обраховували на лазерному цитофлюорометрі Epics XL-MCL (Coulter, Франція). У роботі використовували моноклональні антитіла (ТОВ "ДИАГНОТЕХ" (Росія)) до наступних маркерів: рецепторів субпопуляцій лімфоцитів CD3+; CD4+; CD8+; CD22+; CD16+.

Концентрацію IgA, IgM, IgG у сироватці крові визначали методом радіальної імунодифузії в гелі за Манчіні. Функціональну активність макрофагів досліджували реакцією фагоцитозу з визначенням фагоцитарних числа й індексу, НСТ-тесту. Циркулюючі імунні комплекси (ЦІК) визначали за допомогою поліетиленгліколю-6000. [290,293] Отримані дані доповнювали

результатами досліджень імунологічної панелі, молекулярно-генетичних досліджень (ПЛР) для виявлення ДНК ВПГ-1,2, ЦМВ, ВЕБ.

На наступному етапі оцінювали стоматологічний статус, проводили його зіставлення зі станом організму та наявною соматичною патологією, а також з результатами лабораторних досліджень, що дозволило встановити діагноз і віднести пацієнта до певної групи, зробити вибір патогенетичної терапії ХГП II ступеня, що перебігав на тлі персистуючої ГВІ.

Імунологічне дослідження тканин пародонта. Противірусна імунна відповідь людського організму визначає тип ГВІ, глибину вірусного ураження та його характер, а також частоту рецидивів. Згідно з результатами численних досліджень, при рецидивуючій ГВІ в пацієнтів спостерігаються глибокі зрушення в усіх ланках імунної системи, завдяки чому розвивається вторинний вірусіндукований імунодефіцит, прогресування хвороби.

Вивчаючи роль гуморальних і клітинних чинників імунної системи як у розвитку запальних і дистрофічно-запальних захворювань тканин пародонта, так і механізмів противірусного захисту, встановили, що в тканинах пародонта містяться різні субпопуляції імунних клітин, що синтезують прозапальні цитокіни й інтерферони. [30,31,291]

У межах дослідження для виявлення субпопуляцій імунних клітин, вивчення їх кількісного й якісного складу проводився забір дослідного матеріалу пацієнтів. Дані людей, які дали інформовану згоду на дослідження, для анонімності були закодованими. Для участі в дослідженні відбиралися особи з позитивним результатом IgG до ВПГ-1,2, ЦМВ або ВЕБ.

Забір біологічного матеріалу здійснювався при встановленні діагнозу ХГП II ступеня в пацієнтів, яким проводили закритий кюретаж.

Методика забору тканин пародонта та підготовка до дослідження. Перед проведенням провідникової анестезії порожнина рота пацієнта оброблялася 0,12 % розчином хлоргесидину впродовж 1 хв. Потім виконувалася операція закритого кюретажу за допомогою стерильних кюрет. Забір грануляційної тканини також здійснювався за допомогою стерильної

кюрети. Зразки тканини поміщалися до флаконів з поживним середовищем ДМЕМ (Дульбекко модифіковане поживне середовище Ігла) з вмістом антибіотиків (гентаміцин (150 мкг/мл) і амфотерицин Бі (10 мкг/мл)), одразу ж транспортувалися до лабораторії та зберігалися при температурі +4°C не більше 4-х годин. Шматочки вилученої грануляційної тканини подрібнювалися механічно та шляхом пропускання через шприц з голкою для внутрішньовенних ін'єкцій переносилися в чашку Петрі. Для уникнення дії ферментних експресій CD імунологічних рецепторів обробку клітин ферментами або трипсином не проводили (оскільки відомо, що трипсин зменшує експресію Т-лімфоцитів CD-2, CD-3 рецепторів). Отриману суспензію клітин фіксували через клітинний фільтр і вели підрахунок кількості фіксованих клітин за забарвленням 0,1 % розчином трипсинового синього. Суспензію клітин доводили до концентрації $2-3 \times 10^9$ клітин в одному мілілітрі та використовували для подальших досліджень.

Визначення методом ПЛР вірусів сімейства *Herpesviridae* в тканинах пародонта, взятих з патологічного вогнища. Для встановлення видового складу вірусів сімейства *Herpesviridae* в тканинах пародонта пацієнтів-вірусоносіїв була використана модифікована методика, розроблена на кафедрі стоматології Інституту стоматології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика за участі відділу нейроімунології Інституту нейрохірургії імені академіка А.П. Ромоданова. [294]

Цей метод діагностики як більш надійний та ефективний дозволяє не тільки швидко та точно отримати інформацію про наявність вірусного збудника в клітинній суспензії пародонтальної тканини, взятої з патологічного вогнища, а й зменшити тривалість інкубації до 8-ми годин, об'єм досліджуваних зразків до 0,06 мл.

У проведених дослідженнях ми надавали перевагу визначенню наявності трьох основних вірусів сімейства *Herpesviridae* (ВПГ-1,2, ЦМВ, ВЕБ), оскільки саме вони найчастіше виявляються в тканинах пародонта. [150,169,229,288]

Метод ПЛР для встановлення вірусів проводився в три етапи. На першому виконували виділення ДНК вірусів з біологічного матеріалу; другому – ампліфікацію ДНК-збудника з ДНК-праймером; третьому – електрофорез продуктів реакції ампліфікації в агаровому гелі. У наших дослідженнях постановка реакції ПЛР проводилася згідно з інструкцією РО здійснення цієї реакції фірми “АмплиСенс” (Росія). Для отримання результатів дослідження були використані набори для виділення ДНК, праймери для ПЛР до ВПГ-1,2, ЦМВ і ВЕБ, а також концентровані розчини для електрофорезу й агарозу фірми “АмплиСенс” (Росія).

Результати ПЛР обробляли за допомогою транскриптації (ДНК-технологія (Росія)) та програми “Біо-тест” для комп’ютерної обробки зображення.

Визначення вмісту окремих субпопуляцій лімфоцитів у пародонтальних тканинах. Метою даного дослідження було проведення більш точної оцінки імунного захисту шляхом встановлення вмісту окремих субпопуляцій лімфоцитів безпосередньо в патологічному вогнищі.

У наших дослідженнях основні субпопуляції лімфоцитів, що беруть участь у реакціях противірусного захисту та відповідають за місцевий імунітет, визначалися за допомогою набору моноклональних антитіл виробництва Інституту проблем онкології НАН України. У роботі використовувалися моноклональні антитіла CD-3, 4, 8, що виявляють наступні Т-лімфоцити: Т-лімфоцити-хелпери (CD-4+) і Т-лімфоцити цитотоксичні (CD-8+). Крім цього, в роботі досліджували антиген адгезії та колонізації CD-11 β з експресією переважно на макрофагах, а також CD-95+ антитіла проти Fas-рецептора (рецептор апоптозу, що відображає готовність активованих клітин до нього).

Методика визначення окремих субпопуляцій. До 100 мкл суспензії досліджуваних клітин тканин пародонта додавали 10,0 мкл суспензії відповідного моноклонального антитіла та проводили інкубацію (40 хв), після чого клітинну суспензію 2 рази відмивали фізіологічним розчином і

зважували в 100,0 мкл готового розчину, до якого додавали 10,0 мкл вторинних антитіл, мічених флюоресцином, на 40 хв. Надалі проводили 2-кратне промивання клітинної суспензії фізіологічним розчином і фіксацію 0,1 % розчином формаліну. Дослідження вмісту окремих субпопуляцій лімфоцитів виконувалося з використанням проточного цитофлюориметра FACS scan фірми Vector Diskinson (США). Для визначення відсотка окремих фракцій лімфоцитів до загальної кількості клітин у суспензії клітин, отриманих з тканин пародонта, за програмою Wind MDI 2.8.



Рис. 2.2. Проточний цитофлюориметр FACS scan фірми Vector Diskinson (США).

Визначення рівня цитокінів у супернатантах клітин пародонта. Характер запальної реакції в тканинах пародонта у відповідь на вірусно-бактеріальну колонізацію залежить від стану захисних сил організму. Провідну роль у цьому механізмі відіграють поліморфноядерні лейкоцити, тромбоцити, Т-лімфоцити, ендотеліальні клітини, опасисті клітини та фібробласти. Основна кількість медіаторів запалення, як-от вільні радикали та реактивні форми кисню, простагландини, різноманітні регуляторні цитокіни, виділяються макрофагами.

У гострофазовій відповіді на запалення цитокіни першої хвили, як-от інтерлейкін 1 бета (ІЛ-1 β), фактор некрозу пухлин альфа (ФНПа) й інтерлейкін 6 (ІЛ-6), зі свого боку індукують другу фазу реакцій.

Встановлення вмісту прозапального цитокіну ІЛ-1, антизапального ІЛ-

4 й інтерферону γ виконувалося за допомогою стандартних наборів для імуноферментного визначення цих цитокінів: “Вектор-Бест” згідно з інструкціями та рекомендаціями до них. [295] Після встановлення рівня цитокінів у тканинах пародонта та сироватці крові проводили оцінку інтенсивності запальної реакції залежно від змін показників рівнів прозапального ІЛ-1, антизапального ІЛ-4 й інтерферону γ .

2.7. Клінічні групи, методи лікування та профілактики хронічного генералізованого пародонтиту II ступеня, асоційованого з персистуючою герпесвірусною інфекцією

Верифікацію діагнозу рецидивного герпесу проводили на підставі оцінки даних анамнезу, що включав у себе анкету-опитувальник з питаннями про наявність загальносоматичних захворювань, шкідливих звичок (паління), а також наявність чи відсутність проявів ГВІ в пацієнта протягом останніх десяти років життя, клінічного перебігу захворювання, а також ІФА та ПЛР.

До дослідження залучалися особи з легким перебігом ГВІ, які мали маніфестні прояви в порожнині рота та на червоній облямівці губ від одного випадку на 2-3 роки до 2-3 випадків на рік з подовженістю рецидиву від 3 до 7 днів; середньотяжким (від 4 до 6 рецидивів на рік з подовженістю рецидиву від 7 до 14 днів) і тяжким (від 6 до 8 рецидивів на рік) перебігом. Пацієнти з частотою рецидивів більше 8 разів на рік до дослідження не включалися.

Оцінюючи ефективність лікування осіб з ХГП II ступеня, асоційованим з персистуючою ГВІ, залежно від використання різних сучасних способів, провели розподіл пацієнтів, залучених до дослідження, на групи.

Залежно від наявності чи відсутності в анамнезі осіб з ХГП II ступеня персистуючої ГВІ їх розподілили на дві групи. До I (групи порівняння) увійшов 61 пацієнт з ХГП II ступеня без ознак і наявності в анамнезі ГВІ; до II (основної) – 78 осіб, в яких була діагностована персистуюча ГВІ (ВПГ-1,2, ВЕБ, ЦМВ). Однорідність груп хворих перед початком дослідження

оцінювалася за критеріями зіставності за демографічними та клінічними ознаками для коректності порівняльного дослідження ефективності схем лікування, що застосовувалися.

Також були опрацьовані та проаналізовані 174 амбулаторних карти пацієнтів, яким проводилося хірургічне втручання у вигляді закритого та відкритого кюретажу в ділянці 4-х зубів, лікування ХГП II ступеня, у віці від 35 до 60 років з метою обрання найбільш безпечного методу стоматологічного втручання для хворих, включених у дане дослідження.

Як група контролю до дослідження були додатково залучені 20 осіб з інтактним пародонтом, які звернулися до клініки для лікування неускладненого карієсу. Консервативна терапія проводилася згідно з вітчизняними та міжнародними протоколами лікування. [190,194,296,297]

Використовуючи міждисциплінарний підхід, перед початком терапії для кожного хворого склали план комплексного лікування ХГП II ступеня тяжкості з урахуванням подальшої участі стоматологів суміжних спеціальностей (рис. 2.3).

Консервативну терапію починали з проведення санації ротової порожнини, видалення зубів за показаннями, шинування рухомих зубів і детального інструктажу з гігієни ротової порожнини, включаючи підбір індивідуальних гігієнічних засобів.

У перше відвідування всім пацієнтам на обох щелепах проводилися супрагінгівальний скейлінг і полірування поверхонь зубів згідно з загальноприйнятими протоколами лікування.

Через тиждень відбувався контроль мануальних навичок з гігієни, за умови задовільного гігієнічного стану ротової порожнини проводилися скейлінг і згладження відкритих поверхонь коренів зубів з використанням зоноспецифічних ультразвукових насадок апарата “Cavitron Select SPS” (25 кГц, Dentsply (США)).

Для видалення патологічних грануляцій на всю глибину ПК застосовували мануальні кюрети Грейсі (Hu-Friedy (США)). Для висікання

внутрішньої, латеральної стінки без втручання в кісткову тканину використовували універсальну кюрету (4R-4L Columbia Universal curette) з метою проведення процедур з видалення під'ясенних зубних відкладень, а також детоксикації поверхні кореня.

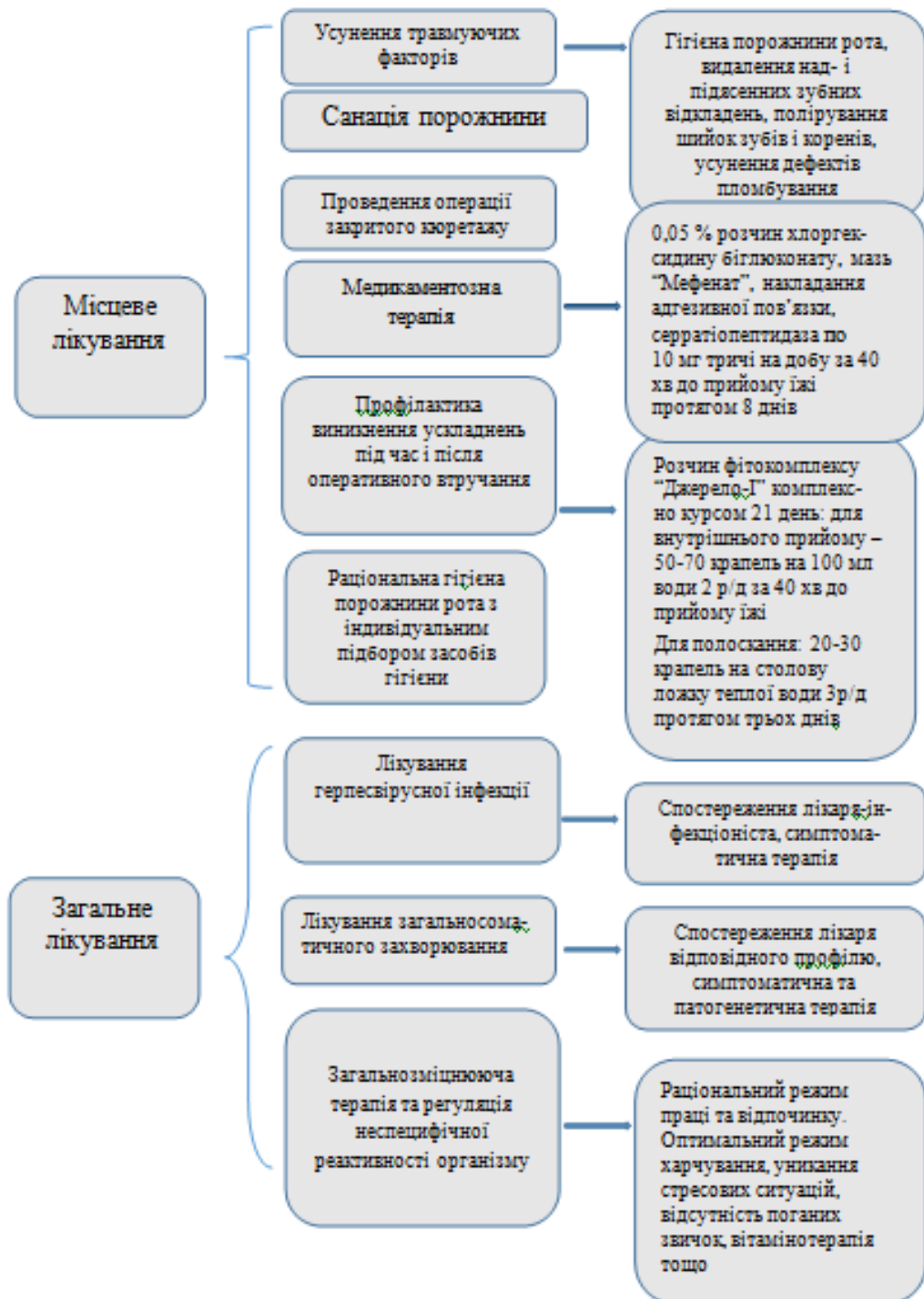


Рис. 2.3. Лікування хронічного генералізованого пародонтиту II ступеня, асоційованого з хронічною персистуючою герпесвірусною інфекцією.

Закритий кюретаж проводився пацієнтам з ХГП II ступеня тяжкості за загальноприйнятою методикою. [2,86,235,245,284]

У процесі розробки та застосування запропонованих схем лікування для порівняння їхньої ефективності обидві групи (основна (II) та порівняльна (I)) були розділені на дві підгрупи: А та Б.

Для пацієнтів підгрупи А I групи, що включала в себе 30 осіб із захворюваннями ССС в анамнезі, застосовувалася наступна стандартна схема медикаментозної терапії (Схема 1): перед початком лікування профілактичний пероральний прийом кліндаміцину за 3 дні до призначеного втручання по 300 мг 4 рази на добу з подовженням курсу до 7 діб з метою запобігання розвитку системної септицемії й уникнення бактеріального ендокардиту; промивання ПК теплим розчином антисептика (0,5 % водний розчин мефенаміату натрію); інстиляція в ПК в ділянці проведення оперативного втручання лікувальної пасти (мефенамінова кислота, вінілін (мазь “Мефенат”) – 2,0; оксид цинку – 2,0), що готувалася безпосередньо перед застосуванням; накладання адгезивної плівки з вмістом кліндаміцину фосфату (Диплен-Дента К); призначення для перорального прийому серратіопептидази в дозуванні 10 мг тричі на добу за 40 хв до прийому їжі протягом 8 днів; вітамінні препарати (ретинолу ацетат 3,44 %, токоферолу ацетат 10 %) та препарати репаративної дії (мазь з включенням мефенамінової кислоти та вініліну) для аплікацій на ясна.

Пацієнти підгрупи В I групи (31 особа) отримували наступну схему медикаментозної терапії (Схема 2): з метою запобігання розвитку системної септицемії й уникнення бактеріального ендокардиту перед початком оперативного втручання був призначений профілактичний пероральний прийом кліндаміцину по 600 мг за 60 хв до оперативного втручання; промивання ПК теплим розчином антисептика (0,5 % водний розчин мефенаміату натрію); інстиляція в ПК в ділянці проведення оперативного втручання лікувальної пасти (мефенамінова кислота, вінілін (мазь “Мефенат”) – 2,0; оксид цинку – 2,0), що готувалася безпосередньо перед

застосуванням; накладання адгезивної пов'язки (Reso-rac); призначення для перорального прийому серратіопептидази в дозуванні 10 мг тричі на добу за 40 хв до прийому їжі протягом 8 днів; вітамінні препарати (ретинолу ацетат 3,44 %, токоферолу ацетат 10 %) та препарати репаративної дії (мазь з включенням мефенамінової кислоти та вініліну) для аплікацій на ясна.

Контрольний огляд проводився на третю добу після оперативного втручання та через 7 днів.

Пацієнти II (основної) групи також були поділені на дві підгрупи А та В.

Для хворих підгрупи А II групи (41 особа) була запропонована наступна схема медикаментозного лікування (Схема 3): попередньо перед оперативним втручанням призначався розчин фітокомплексу “Джерело-І” комплексно курсом 21 день (для внутрішнього прийому – 50-70 крапель на 100 мл води 2 рази на день за 40 хв перед прийомом їжі; для полоскання порожнини рота – в пропорції 20-30 крапель на 1 столову ложку теплої води (розчин готується безпосередньо перед застосуванням і не зберігається) 3 рази на добу протягом 3-х тижнів); з метою запобігання розвитку системної септицемії й уникнення бактеріального ендокардиту перед початком оперативного втручання був приписаний профілактичний пероральний прийом кліндаміцину по 600 мг за 60 хвилин до оперативного втручання; промивання ПК теплим розчином антисептика (0,5 % водний розчин мефенамінату натрію); інстиляція в ПК в ділянці проведення оперативного втручання лікувальної пасти (мефенамінова кислота, вінілін (мазь “Мефенат”) – 2,0; оксид цинку – 2.0), що готувалася безпосередньо перед застосуванням; накладання адгезивної пов'язки (Reso-rac); призначення для перорального прийому серратіопептидази в дозуванні 10 мг тричі на добу за 40 хв до прийому їжі протягом 8 днів; аплікації на уражену ділянку розчину фітокомплексу “Джерело-І” протягом 30 хв 2 рази на день.

Контрольний огляд проводився на третю добу після оперативного втручання. Курс медикаментозного лікування повторювали через 6 місяців.

Хворим підгрупи В II групи (37 осіб) була запропонована Схема 2. Контрольний огляд проводився на третю добу після оперативного втручання. У разі виникнення ускладнень у вигляді маніфестних проявів ГВІ цим пацієнтам були призначені інозин пранобекс 500 мг у дозуванні по 2 таблетки 4 рази на добу протягом 14 днів і лінімент циклоферона 5 % місцево 1-2 рази на добу у вигляді аплікацій на місце ураження.

2.8. Методи статистичної обробки отриманих результатів

Результати, що були отримані при проведенні клінічних і клініко-лабораторних досліджень, підлягали обробці за допомогою методів варіаційної статистики з використанням комп'ютерних програм з інстільованим програмним пакетом StatSoft, Inc. (2011) Statistica та Microsoft Excel 2010. [298] Застосовуючи загальноприйняті показники описової статистики з визначенням величин у вигляді середньої величини (M) і стандартної похибки (m), проводили аналіз статистичних даних окремих груп з урахуванням характеру варіаційних рядів зі статистичною сукупністю нормального (симетричного) розподілу, що носили досліджувані дані.

Для оцінки вірогідності змін показників усередині груп використовували метод порівняння спряжених випадків Вілкоксона (Т-критерій Вілкоксона), що не потребує наявності нормального розподілу порівнюваних сукупностей. Він оцінює відмінність між двома рядами вимірювань, що виконані для однієї і тієї ж групи досліджуваних, але з різницею в умовах або часі. Вірогідність різниці значень оцінювали за методом порівняння неспряжених випадків Манна-Уїтні (U-критерій). Оцінка вірогідності розбіжностей вибірок, що піддаються нормальному закону розподілу, проводилася з використанням t-критерію Стьюдента та розрахунком рівня його значущості (p). Значення, де рівень був меншим за 0,05, вважалися статистично достовірними. Ранговий коефіцієнт кореляції

Спірмена був застосований для аналізу взаємозв'язків між показниками.
[298]

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ ІІ СТУПЕНЯ, АСОЦІЙОВАНОГО З ПЕРСИСТУЮЧОЮ ГЕРПЕСВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

3.1. Оцінка загально-клінічних параметрів стану тканин пародонта в пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом ІІ ступеня важкості

При первинному обстеженні всіх пацієнтів з ХГП ІІ ступеня не було виявлено статистично значущої різниці між скаргами в чоловіків і жінок в обох досліджуваних групах. Пацієнти скаржилися на неприємні відчуття у вигляді свербіння та дискомфорт у порожнині рота, кровоточивість ясен, особливо при прийомі їжі та чищенні зубів, а також підвищену чутливість зубів. Частина хворих мала скарги на неприємний запах з ротової порожнини та прискорене утворення зубного каменю.

При клінічному дослідженні був виявлений незадовільний гігієнічний стан ротової порожнини в пацієнтів обох груп. Ясна були набряклими, мали ознаки застійної гіперемії з ціанотичним відтінком. Цілісність ясенного краю була порушеною. Спостерігалось відкладення зубних нашарувань у вигляді м'якого нальоту, над- і під'ясенного зубного каменю, що локалізувалися з язикового боку на нижніх фронтальних зубах, іноді на пришийковій частині щічної поверхні верхніх молярів. Визначалася наявність ясенної кишені в межах 2,5-3 мм. ВЕП сягала 3-4 мм, а РЕЦ ясен становила від 0,8 до 0,9 мм. Патологічна рухливість зубів мала І-ІІ ступені.

Індекси оцінки стану тканин пародонта в основній і порівняльній групах мали статистично значущу різницю між ними з тенденцією до погіршення в групі пацієнтів з ХГП ІІ ступеня, асоційованим з персистуючою ГВІ.

Індекс РМА в осіб ІІ групи перевищував значення аналогічного

показника I групи на 9,86 %, індекс ВОР – 18,46 %. Глибина ПК у пацієнтів II групи була в середньому на 12,6 % більшою, ВЕП перевищувала аналогічний показник у I групі на 12,34 %, а РЕЦ ясен, відповідно, була більшою на 11,54 %. Значення ЧС в основній групі на 16,2 % перевищувало аналогічні дані в групі порівняння ($p < 0,05$) (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Індексні показники первинного обстеження пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня

Індекс	Здоровий пародонт (n=20)	I (група порівняння) (n=61)	II (основна група) (n=78)
ОHI-S, бал	1,2 (1,12;1,28)	2,28 (2,23;2,33)	2,53 (2,49;2,57)
РМА, %	6,31 (5,7;6,92)	53,04 (51,58;54,5)	58,27* (44,67;71,81)
ВОР, %	-	52,17 (50,33;54,01)	61,8* (59,88;63,72)
ПК, мм	-	2,54 (2,06;3,02)	2,86* (2,5;3,22)
ВЕП, мм	-	3,32 (2,83;3,81)	3,73* (3,29;4,17)
РЕЦ, мм	-	0,78* (0,33;1,23)	0,87* (0,18;1,56)
ЧС, бал	1,0 (0,99;1,01)	1,79 (1,75;1,83)	2,08* (2,02;2,14)

Примітка. * – відмінності вірогідні ($p < 0,05$) у порівнянні між пацієнтами I та II груп.

Аналіз даних рентгенограм не виявив вірогідних відмінностей між хворими I та II груп. На оглядових знімках були відмічені явища

остеопорозу, вертикальна резорбція гребеня альвеолярної кістки на 1/2 відносно довжини кореня. Це давало змогу констатувати однаковий початковий стан руйнації альвеолярної кістки в обох групах.

Кількість ясенної рідини (в мм²) в осіб I та II груп мала статистично значущу різницю ($p < 0,05$) між собою та вірогідно ($p < 0,05$) перевищувала показники групи контролю. Ці дані свідчать про більшу вираженість хронічного запального процесу в пацієнтів II групи порівняно з I.

Показники кількості ясенної рідини в осіб основної групи (з ГВІ) та групи порівняння (без ГВІ) при ХГП II ступеня до початку лікування представлені в табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Кількість ясенної рідини (в мм²) у пацієнтів I та II груп до лікування

Група	Інтактний пародонт	ХГП II ступеня
I (група порівняння) (n=61)	-	1,6 (1,42;1,78)
II (основна група) (n=78)	-	5,8* (5,65;5,95)
Група контролю (n=20)	0,42 (0,40;0,44)	-

Примітка. * – вірогідні відмінності між основною групою та групою порівняння ($p < 0,05$).

Вміст гістаміну та серотоніну в ясенній рідині в осіб I та II груп мав статистично значущу різницю ($p < 0,05$) між собою та вірогідно ($p < 0,01$) перевищував аналогічні показники групи контролю. Ці дані також свідчать про більш виражений запальний процес у пацієнтів II групи порівняно з I, що можна пояснити впливом наявної ГВІ.

Біохімічні показники вмісту гістаміну та серотоніну в ясенній рідині, що теж є показниками інтенсивності запального процесу, представлені в

табл. 3.3.

Таблиця 3.3

Вміст гістаміну та серотоніну в ясенній рідині (мкг/3 хв) в осіб I та II груп до лікування

Група	Вміст гістаміну в мкг/3 хв	Вміст серотоніну в мкг/3 хв
I (група порівняння) (n=61)	0,028* (0,0274;0,0286)	0,022 * (0,0213;0,0227)
II (основна група) (n=78)	0,036** (0,0353;0,0367)	0,033 ** (0,0317;0,0343)
Група контролю (n=20)	0,007 (0,0065;0,0075)	0,009 (0,0084;0,0096)

Примітка. * – вірогідні відмінності між основною групою та групою порівняння ($p < 0,05$); ** – вірогідні відмінності між основною групою, групами порівняння та контролю ($p < 0,05$).

3.2. Відсоткова розповсюдженість і видовий розподіл герпесвірусної персистенції (вірус простого герпесу 1,2; цитомегаловірус; вірус Епштейн-Барр) у пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня

Розподіл осіб з ХГП II ступеня відбувався за критерієм наявності чи відсутності в них в анамнезі проявів ГВІ протягом життя. Оцінюючи можливість вірусоносійства відносно ВПГ-1,2, ЦМВ та ВЕБ, вивели відсоткове співвідношення пацієнтів з асоційованим з ГВІ ХГП II ступеня до осіб, які не мали персистенції герпесвірусів в організмі.

Відсоткове співвідношення пацієнтів з патологією пародонта обох груп (асоційованою з персистуючою ГВІ та без її наявності) представлено на рис. 3.1.



Рис. 3.1. Відсоткове співвідношення осіб з патологією пародонта обох груп (асоційованою з персистуючою герпесвірусною інфекцією та без її наявності).

З огляду на те, що клінічні прояви ГВІ в порожнині рота пацієнтів не завжди обумовлені її моноформами, був проведений видовий розподіл герпесвірусної персистенції: визначення моно- й асоційованих форм вірусів сімейства Herpesviridae (ВПГ-1,2; ЦМВ; ВЕБ) після ретельного клініко-лабораторного обстеження осіб-вірусоносіїв. Дані видового розподілу ГВІ в пацієнтів-вірусоносіїв представлені в табл. 3.4.

Таблиця 3.4

Видовий розподіл герпесвірусної персистенції в осіб-вірусоносіїв (моно- й асоційовані форми) ($M \pm m$)

Форма ГВІ	Види ГВІ	Загальна кількість (n=78)	
		абс.	%
Асоційовані форми (n=67) (85,89 %)	ВПГ-ЦМВ-ВЕБ	4	5,13±0,018
	ВПГ-ВЕБ	14	17,95±0,013
	ВПГ-ЦМВ	42	53,85±0,038
	ВЕБ-ЦМВ	7	8,97±0,043
Моноформи (n=11) (14,11 %)	ВПГ	6	7,69±0,023
	ЦМВ	3	3,85±0,038
	ВЕБ	2	2,56±0,041

Аналізуючи отримані дані, можна стверджувати, що моноформи ГВІ в носіїв зустрічаються досить рідко (14,11 %). Зокрема, ВЕБ у моноформі був виділений у 2,56 %, ЦМВ – 3,85 %, ВПГ – 7,69 % пацієнтів-вірусоносіїв. Значно частіше зустрічалися асоційовані форми. Найчастіше були відмічені асоціації ВПГ-ЦМВ (53,85 %), ВПГ-ВЕБ (17,95 %). Поєднані форми ВПГ-ЦМВ-ВЕБ спостерігалися тільки в 5,13 % випадків.

Слід зазначити, що велику цікавість викликала частота рецидивів ГВІ в порожнині рота пацієнтів II (основної) групи. При зборі анамнестичних даних було встановлено, що найбільша кількість рецидивів ГВІ припадала на осіб у вікових групах 35-45 і 46-55 років. Частота виникнення та клінічна форма перебігу рецидивів ГВІ залежно від віку представлені в табл. 3.5.

Таблиця 3.5

Залежність частоти рецидивів герпесвірусної інфекції в порожнині рота пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня від вікової групи (M±m)

Форма захворювання	Вікова група					
	35-45 років (n=33)		46-55 років (n=27)		56-60 років (n=18)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Легка	19	57,58±3,32	9	33,33±1,41	7	38,89±1,23
Середньої тяжкості	13	39,39±1,37	15	55,56±2,52	11	61,11±2,33
Тяжка	1	3,03±1,02	3	11,11±2,08	-	-

Отримані дані свідчать про те, що легка форма перебігу ГВІ з рецидивами 1-2 рази на 3 роки виявлялася в 57,58 % хворих вікової групи 35-45 років; 33,33 % – 46-55; 38,89 % – 56-60. Середньотяжка форма ГВІ з рецидивами до 3 разів на рік зустрічалася в 39,39 % пацієнтів вікової групи 35-45 років; 55,56 % – 46-55; 61,11 % – 56-60. Тяжка форма з рецидивами 1 раз на 3-4 місяці відмічалася тільки в 1 (3,03 %) хворого вікової групи 35-45 років і 3 (11,11 %) – 46-55.

Звертає на себе увагу переважання у відсотковому співвідношенні легкої форми тяжкості перебігу ГВІ у віковій групі 35-45 років. Під час збору анамнестичних даних було встановлено, що в переважній більшості пацієнтів цієї вікової групи прояви ГВІ були відмічені вже після періоду статевого дозрівання, водночас у вікових групах 46-55 і 56-60 років більшість хворих відмічали в себе маніфестні прояви ГВІ, починаючи з раннього дитячого віку. Крім того, переважна більшість жінок цієї вікової групи має гормональні зрушення, що пов'язані з пре- або постменопаузальним періодом. Саме цим, на нашу думку, пояснюються досить значна кількість легкої форми тяжкості перебігу ГВІ у віковій групі 35-45 років і великий відсоток середньотяжкої форми у вікових групах 46-55 і 56-60 років. Водночас не було виявлено тісного кореляційного зв'язку між віком і клінічною формою перебігу персистуючої ГВІ в пацієнтів з ХГП II ступеня тяжкості ($r=0,28$).

Матеріали розділу висвітлені в наступних публікаціях:

1. Кравченко АВ. Обґрунтування доцільності проведення закритого кюретажу у пацієнтів з генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості, асоційованого з персистуючою герпесвірусною інфекцією. Експерим. і клініч. медицина. 2019;(2):86-92.
2. Volosovets TM, Kravchenko AV. Efficacy assessment of the scheme for prevention of herpesvirus infection manifestations in the oral cavity of patients with herpes-associated generalized moderate severity periodontitis. *Wiad Lek.* 2020;73(3):578-83.
3. Volosovets TM, Kravchenko AV. Improvement of the medical therapy regimens for patients with II degree generalized periodontitis at the stages of closed curettage and comparison of their efficacy. *Світ медицини та біології.* 2020;(1):27-31.

РОЗДІЛ 4

ОЦІНКА СТАНУ МІСЦЕВОГО ТА ЗАГАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ В ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ ПАРОДОНТИТОМ II СТУПЕНЯ, АСОЦІЙОВАНИМ З ПЕРСИСТУЮЧОЮ ГЕРПЕСВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

4.1. Імунологічні показники дослідження ротової рідини пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня з персистенцією вірусів сімейства Herpesviridae

Дослідження імунного профілю пацієнтів основної групи проводилися при хронічному перебігу ХГП II ступеня в період ремісії ГВІ до лікування, в найближчі (90 діб) і віддалені (6 місяців, 1 рік) терміни після терапії.

4.1.1. Ідентифікація вірусу простого герпесу 1,2, вірусу Епштейн-Барр, цитомегаловірусу в ротовій рідині пацієнтів методом полімеразної ланцюгової реакції. Імунологічне обстеження 78 осіб з ХГП II ступеня, інфікованих вірусами сімейства Herpesviridae, показало, що під час проведення ПЛР репродукція ГВІ була виявлена в ротовій рідині 32 (41,02 %) пацієнтів.

Позитивна ПЛР на ВПГ-1,2 спостерігалася в 23 осіб (29,48 %: ВПГ-1 – 18 (23,07 %); ВПГ-2 – 5 (6,41 %) відповідно), ВЕБ – 2 (2,56 %) з ХГП II ступеня. Позитивна реакція на ЦМВ була виявлена в 7 (8,98 %) пацієнтів. Отже, в порожнині рота обстежених хворих з найбільшою частотою відмічалася репродукція ВПГ-1,2. Частоту виявлення різних типів герпесвірусів у ротовій рідині осіб з патологією пародонта за даними ПЛР (% позитивних проб) ілюструє рис. 4.1.

4.1.2. Ідентифікація вірусу простого герпесу 1,2, вірусу Епштейн-Барр, цитомегаловірусу в ротовій рідині пацієнтів методом імуноферментного аналізу та полімеразної ланцюгової реакції. Під час дослідження вмісту противірусних антитіл проти ВПГ-1,2, ВЕБ і ЦМВ типу

IgG та IgM у ротовій рідині осіб з ХГП II ступеня, асоційованим з персистуючою ГВІ, оцінювався стан локального імунітету методом ІФА.



Рис. 4.1. Частота виявлення різних типів герпесвірусів у ротовій рідині пацієнтів з патологією пародонта за даними полімеразної ланцюгової реакції (% позитивних проб).

Антитіла первинної імунної відповіді (IgM) у ротовій рідині до ВПГ-1 спостерігалися в 4 (5,13 %) пацієнтів, до ВПГ-2 антитіл IgM класу виявлено не було. Також у жодного хворого основної групи не відмічалось антитіл IgM класу до ВЕБ. Антитіла IgM класу до ЦМВ спостерігалися в 2 (2,56 %) осіб.

Анамнестичні антитіла IgG класу до ВПГ-1,2 визначалися в 66 (84,61 %) обстежених пацієнтів. Антитіла IgG класу до ВЕБ спостерігалися в 27 (34,62 %) осіб. Антитіла IgG класу до ЦМВ виявлялися в 56 (71,79 %) пацієнтів з ХГП II ступеня, асоційованим з персистуючою ГВІ.

Враховуючи те, що дослідження проводилися під час періоду ремісії ГВІ в осіб основної групи та клінічні прояви ГВІ виникали в обмеженої кількості пацієнтів, можна стверджувати, що в даному випадку підвищений рівень IgG до ВПГ-1,2 без маніфестних проявів ГВІ є анамнестичним критерієм і відображає відсутність активної репродукції вірусів у ротовій рідині при ремісії або латентній персистенції вірусів у організмі.

Отже, в організмі імунокомпроментованих осіб, які увійшли до основної групи, була наявна латентна герпесвірусна поліінфекція, що здатна до реактивації під впливом зниження загальної імунної резистентності під

час загострення ХГП, про що свідчать отримані результати.

Чіткішу інформацію про наявність латентної інфекції в організмі при перенесеному раніше захворюванні дає метод ПЛР, за допомогою якого виявляють антитіла в ротовій рідині.

ДНК ВПГ-1 була ідентифікована у 18 (23,07 %), ВПГ-2 – 6 (7,69 %), ЦМВ – 10 (12,82 %), ВЕБ – 4 (5,1 %) пацієнтів основної групи (рис. 4.2).

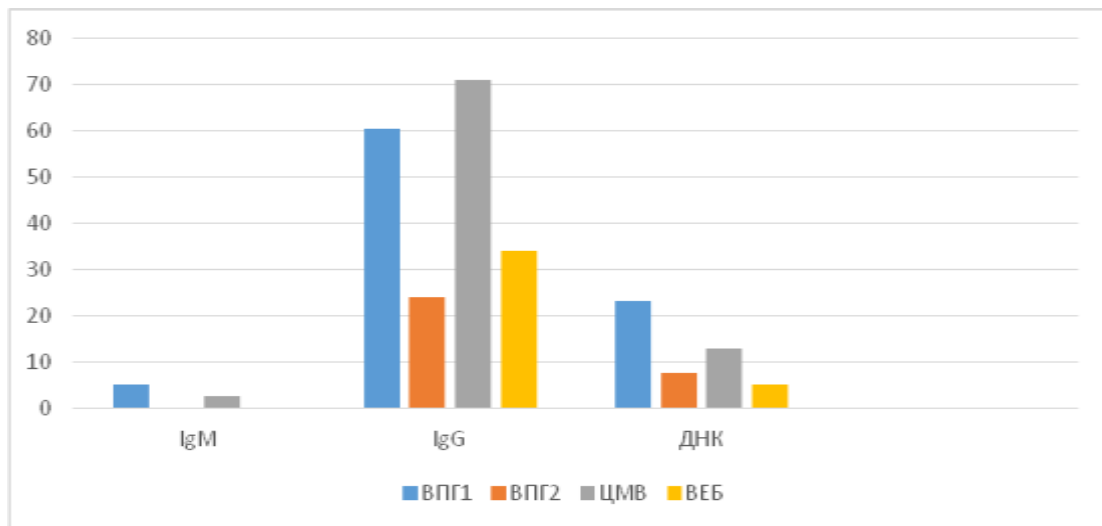


Рис. 4.2. Показники вмісту вірусної дезоксирибонуклеїнової кислоти й антитіл до різних типів герпесвірусів у ротовій рідині в осіб з хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня на тлі персистуючої герпесвірусної інфекції.

4.2. Імунологічні показники дослідження сироватки крові хворих з персистенцією вірусів сімейства *Herpesviridae*

Дослідження показників клітинної ланки імунної системи у хворих на ХГП II ступеня показали зниження відсоткової кількості CD3⁺-лімфоцитів у II і I групах порівняно з пацієнтами з інтактним пародонтом.

Ступінь зниження мав статистично значущу різницю між показниками хворих основної та порівняльної груп ($p < 0,05$) і становив від 22,57 % (у II групі) до 12,38 % (у I) порівняно з даними осіб з інтактним пародонтом ($p < 0,05$).

Абсолютна кількість CD3⁺-лімфоцитів у групі порівняння

$((1,04 \pm 0,35) \times 10^9/\text{л})$ також мала вірогідні відмінності від аналогічного показника основної групи $((0,817 \pm 0,045) \times 10^9/\text{л})$. Ступінь зниження абсолютної кількості клітин порівняно зі здоровими особами складав 9,57 % у I групі та 28,95 % у II відповідно. Проте статистично значущих відмінностей абсолютної кількості CD3^+ -лімфоцитів між групами хворих встановлено не було.

Відносна кількість CD4^+ -лімфоцитів у пацієнтів основної групи також була зниженою порівняно зі здоровими особами (на 24,01 %; $p < 0,05$). У пацієнтів групи порівняння її зменшення становило 23,11 % ($p < 0,05$). Водночас числове значення показників між групами не мало статистично значущої різниці ($p > 0,1$).

Абсолютна кількість Т-хелперів теж була зниженою в основній і контрольній групах порівняно зі здоровими особами на 32,08 % ($p < 0,05$) у I і 42,52 % ($p < 0,05$) – II. Водночас статистично значущої різниці відмінностей у кількісному складі даного показника між групами пацієнтів ($p > 0,1$) виявлено не було.

Слід зазначити, що в осіб основної та порівняльної груп спостерігалось підвищення відносного та абсолютного вмісту CD8^+ -лімфоцитів (на 35,34 % у II групі ($p < 0,05$), 25,27 % – I ($p < 0,05$)), що мало статистично значущу різницю між показниками пацієнтів з ХГП II ступеня та контрольної групи.

Зважаючи на те, що в основній і порівняльній групах вміст CD4^+ -хелперів був нижчим, а CD8^+ -цитотоксичних лімфоцитів – вищим за значення аналогічних показників осіб з інтактним пародонтом, імунорегуляторний індекс теж був меншим порівняно з пацієнтами контрольної групи: на 43,54 % ($p < 0,05$) у II, 38,17 % ($p < 0,05$) – I групи, що склало статистично значущу різницю. Вірогідність різниці між показниками I та II груп також була статистично значущою ($p < 0,05$).

Крім того, спостерігалось вірогідне зниження відносної й абсолютної кількості CD16^+ -лімфоцитів, що говорить про імунодефіцитний стан з відносним дефіцитом НК-клітин. Відносна кількість CD16^+ в основній групі

хворих на ХГП II ступеня з персистою ГВІ була зменшеною на 34,57 %, а в групі порівняння – на 15,53 %, що склало статистично значущу різницю ($p < 0,05$) з групою контролю.

Показник абсолютної кількості CD16⁺ також був зниженим у пацієнтів II групи на 28,84 %, I – 13,85%, що мало статистично значущу різницю ($p < 0,05$) з групою контролю, між основною та порівняльною групами, що свідчить про пригнічення імунної системи в осіб цієї групи та, за відсутності відповідного лікування, поглиблення хронізації процесу без вираженого прояву загострень.

Показники відносної кількості В-лімфоцитів (CD22⁺) також були зменшеними в основній (на 22,36 %) і порівняльній (на 17,31 %) групах, що мало статистично значущу різницю з даними контрольної групи ($p < 0,05$).

Абсолютна кількість CD22⁺ також мала нижчі показники: в пацієнтів II групи – на 54,76 % ($p < 0,05$), I – 26,19 % ($p < 0,05$). Характерно, що між I та II групами показники статистично значущої різниці не мали.

Метаболічна активність нейтрофілів оцінювалася за даними НСТ-тесту. Показники спонтанного НСТ-тесту хворих II групи були зниженими відносно аналогічних даних контрольної (на 20,77 %) і I (на 15,74 %) груп, що склало статистично значущу різницю ($p < 0,05$) між ними. Показники індукованого НСТ-тесту II групи також були зменшеними відносно аналогічних даних контрольної (на 18,56 %) і I (на 15,31 %) груп.

Показники спонтанного й індукованого НСТ-тесту хворих I групи статистично значущої різниці з даними контрольної групи не мали.

Показники клітинної ланки імунної системи пацієнтів з ХГП II ступеня, включених у дослідження, представлені в табл. 4.1.

Оцінка місцевої резистентності порожнини рота у хворих на ХГП II ступеня була проведена на основі вивчення показників концентрації гуморальних факторів імунітету в сироватці крові та sIgA в ротовій рідині. Вміст sIgA в ротовій рідині пацієнтів основної групи був на 48,18 % нижчим, ніж у контрольній групі, та на 26,8 % меншим за аналогічний показник групи

порівняння ($p < 0,001$). Концентрація sIgA в ротовій рідині хворих I групи також була нижчою, ніж у пацієнтів контрольної групи (на 29,19 %), що становило статистично значущу різницю між показниками цих груп ($p < 0,001$) і дає змогу говорити про зниження специфічного захисту на СОПР.

Таблиця 4.1

Показники клітинної ланки імунної системи у хворих на хронічний генералізований пародонтит II ступеня ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група (n=20)	До лікування			
		вірогідність різниці показника р між I, II та контрольною групами	I (група порівняння) (n=61)	II (основна група) (n=78)	вірогідність різниці показника р між I та II групами
CD3+, %	68,39±5,68	<0,05	59,92±6,36	52,95±5,82	<0,05
абс.×10 ⁹ /л	1,15±0,38	<0,05	1,04±0,035	0,817±0,045	<0,05
CD4+, %	44,35±2,96	<0,05	34,1±1,74	33,7±1,49	>0,1
абс.×10 ⁹ /л	0,854±0,06	<0,05	0,58±0,05	0,49±0,08	>0,1
CD8+, %	23,86±2,36	<0,05	29,89±1,21	32,05±1,23	<0,05
абс.×10 ⁹ /л	0,41±0,04	<0,05	0,49±0,05	0,62±0,08	<0,05
Імунорегуляторний індекс	1,86±0,07	<0,05	1,15±0,04	1,05±0,05	<0,05
CD16+, %	13,97±1,57	<0,05	11,8±1,19	9,14±0,87	<0,05
абс.×10 ⁹ /л	0,267±0,04	<0,05	0,23±0,02	0,19±0,03	<0,05
CD22+, %	18,2±1,07	<0,05	15,05±0,86	14,13±0,71	>0,1
абс.×10 ⁹ /л	0,42±0,03	<0,05	0,31±0,02	0,28±0,01	>0,1

Показник	Контрольна група (n=20)	До лікування			
		вірогідність різниці показника р між I, II та контрольною групами	I (група порівняння) (n=61)	II (основна група) (n=78)	вірогідність різниці показника р між I та II групами
НСТ-тест: спонтанна, %	21,95±1,92	>0,1	20,64±1,63	17,39±1,41	<0,05
НСТ-тест: індукована (зимозан), %	64,4±2,83	<0,05	61,93±2,94	52,45±2,47	<0,05

Навпаки, концентрація IgA в сироватці крові в II групі давала приріст 35,81 % порівняно з аналогічним показником контрольної групи ($p < 0,001$). Збільшення концентрації IgA в сироватці крові пацієнтів I групи становило 27,7 % ($p < 0,001$) порівняно з аналогічним показником контрольної групи. Статистично значущої різниці між концентрацією IgA у хворих I та II груп виявлено не було.

При дослідженні сироватки крові на наявність антитіл класу IgG та IgM до ВПГ-1,2, ЦМВ та ВЕБ особлива увага приділялася титрам цих антитіл у сироватці крові пацієнтів з ХГП II ступеня, асоційованим з персистуючою ГВІ. Антитіла класу IgG до ВПГ-1,2 в сироватці крові були виявлені в 66 (84,61 %) осіб, причому високі титри антитіл (від 1:1600 до 1:6400) спостерігалися в 62 (79,5 %). У 4 пацієнтів титри IgG до ВПГ-1,2 мали середнє значення (від 1:400 до 1:1600). Антитіла класу IgG до ЦМВ були виявлені в сироватці крові 56 (71,79 %) хворих, причому титри антитіл були

дещо нижчими та мали показники від 1:1600 до 1:3200 у 35 (44,87 %) осіб, від 1:400 до 1:600 – 21 (26,92 %). Антитіла класу IgG до ВЕБ спостерігалися в сироватці крові 27 (34,61 %) пацієнтів, але високих титрів не мали (від 1:200 до 1:800).

Оскільки хворі на ХГП II ступеня на момент дослідження мали період ремісії ГВІ, то антитіла класу IgM до ВПГ-1,2 та ЦМВ, що були виявлені під час дослідження сироватки крові, високих титрів не мали.

Антитіла класу IgM до ВПГ-1,2 спостерігалися в 17 (21,79 %) пацієнтів і мали показники титру від 1:200 до 1:278. Титри антитіл класу IgM до ЦМВ, що також були низькими та мали діапазон від 1:120 до 1:140, були виявлені в 6 (7,69 %) осіб. Антитіл класу IgM до ВЕБ не спостерігалося.

Бактеріальна інфекція як патогенетична ланка розвитку захворювань тканин пародонта обумовила підвищення рівнів IgG, IgM і ЦК у сироватці крові пацієнтів основної та порівняльної груп. Крім того, в основній групі на ці показники також впливала персистуюча ГВІ. При дослідженні концентрації IgG у сироватці крові пацієнтів II групи було відмічене її збільшення в 2,09 рази порівняно з особами з інтактним пародонтом ($p < 0,001$). Вміст IgG у пацієнтів I групи також був підвищеним в 1,7 рази порівняно з аналогічним показником в осіб контрольної групи ($p < 0,001$). Різниця між показниками IgG у пацієнтів I та II груп складала 22,35 % і була статистично значущою ($p < 0,001$).

Дослідження концентрації IgM показало її збільшення в сироватці крові пацієнтів II групи в 2,23 рази порівняно з контрольною ($p < 0,001$). Показники вмісту IgM в осіб I групи також були вищими за контрольні в 1,32 рази. Різниця між даними основної та контрольної груп склала 69 % ($p < 0,001$).

Показник вмісту ЦК у пацієнтів з ХГП II ступеня також мав тенденцію до зростання. У II групі він перевищував дані контрольної групи на 37,19 %, I – 28,68 % відповідно ($p < 0,001$). Різниця між показниками вмісту ЦК у пацієнтів I та II груп склала 16,32 % ($p < 0,001$). Показники гуморального

імунітету в осіб з ХГП II ступеня до початку лікування представлені в табл. 4.2.

Таблиця 4.2

Показники гуморального імунітету в пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня до лікування ($M \pm m$)

Показники	Контрольна група (n=20)	Вірогідність різниці показника р між I, II та контрольною групами	Група порівняння (n=61)	Основна група (n=78)	Вірогідність різниці показника р між I та II групами
sIg A	2,74±0,02	<0,001	1,94±0,02	1,42±0,09	<0,001
Ig A	1,48±0,32	<0,001	1,89±0,26	2,01±0,31	>0,05
Ig G	13,95±2,19	<0,001	23,8±1,28	29,12±1,59	<0,001
Ig M	1,71±0,14	<0,001	2,26±0,31	3,82±0,16	<0,001
ЦІК	93,04±2,54	<0,05	119,73±2,14	127,64±2,78	<0,05

4.3. Порівняльний аналіз показників клітинної та гуморальної ланок імунної системи у хворих на хронічний генералізований пародонтит II ступеня, асоційований з персистуючою герпесвірусною інфекцією, залежно від титру антитіл до вірусу простого герпесу 1,2, цитомегаловірусу та вірусу Епштейн-Барр при моно- та полігерпесвірусній інфекції

Аналізуючи показники клітинної та гуморальної ланок імунної системи у хворих основної групи залежно від виду та титру антитіл до кожного вірусу та їх асоціацій (моно- та поліінфекція), виявили залежність від кількісного складу персистуючих вірусів групи Herpesviridae (ВПГ-1,2, ЦМВ, ВЕБ)

вмісту НК-клітин Т- і В-лімфоцитів у сироватці крові пацієнтів з ХГП II ступеня, асоційованим з персистою ГВІ.

При дослідженні було встановлено, що при моноінфекції незалежно від типу вірусу (ВПГ-1,2, ЦМВ, ВЕБ) з невисокими титрами IgG (у межах 1:800-1:1600) було констатоване зниження вмісту CD3⁺-лімфоцитів до (54,3±2,13) %, що перевищувало середній показник у групі на 2,5 %, відсоткової кількості CD4⁺-лімфоцитів до (34,6±1,49) % (перебільшення середнього показника в групі на 2,67 %); рівень CD8⁺, навпаки, зріс до (28,04±2,77) % і був нижчим за середній показник у групі на 12,51 %, хоча перевищував дані групи осіб з інтактним пародонтом на 17,52 % (p<0,05). Показник імунорегуляторного індексу мав вище значення порівняно з середнім у групі на 15,24 % і був нижчим за аналогічні дані пацієнтів контрольної групи на 34,95 % (p<0,05).

Показник вмісту CD16⁺ також був зменшеним і становив (10,7±1,07) %, перевищуючи середні значення в групі на 14,58 %, мав статистично значущу різницю (p<0,05) з групою контролю, що свідчило про пригнічення імунної системи в пацієнтів цієї групи та, за відсутності відповідного лікування, поглиблення хронізації процесу без вираженого прояву загострень.

Показники відносної кількості В-лімфоцитів (CD22⁺) також були зниженими порівняно з даними контрольної групи на 13,19 % і перевищували середні значення в групі на 10,57 %, що мало статистично значущу різницю (p<0,05).

Метаболічна активність нейтрофілів за даними НСТ-тесту не мала статистично значущих відмінностей від середніх значень у групі (перевищення на 5,69 %) і була зменшеною відносно показників групи контролю на 15,99 % (p<0,05). Дані індукованого НСТ-тесту також були зниженими порівняно з аналогічними показниками контрольної групи на 16,54 % і не мали статистично значущої різниці з середніми показниками в

групі.

Дані вмісту IgG у сироватці крові хворих відповідали значенню в групі. Величина концентрації IgG при моноінфекції з низьким титром противірусних антитіл становила $(27,14 \pm 1,48)$ г/л, що не мало статистично значущої різниці з середнім показником у групі. Рівні IgA й IgM практично не відрізнялися від середніх у групі. Рівень ЦК був вірогідно вищим (на 34,97 %) за показник осіб зі здоровим пародонтом і становив $(125,58 \pm 2,54)$ у. о., не мав статистично значущої різниці з середнім показником у групі.

При моновірусній інфекції за наявності високих титрів IgG (1:1600-1:6400) поряд з IgG у 17 (21,79 %) хворих також виявлялися IgM, що мали показники титру від 1:200 до 1:278.

Вказане свідчило про те, що ГВІ в пацієнтів з ХГП II ступеня, включених у дослідження, знаходиться в періоді ремісії.

Відносна кількість CD3+-лімфоцитів при моноінфекції з високими титрами IgG становила $(51,6 \pm 1,41)$ %, що було меншим за значення в здорових осіб на 24,55 %, при середньому показнику в групі $(52,95 \pm 0,818)$ %. Також спостерігалось зниження відсоткового вмісту CD4+-лімфоцитів при моновірусній інфекції з високими титрами IgG, наявністю IgM та антигенів у ротовій рідині та крові порівняно з даними в групі до $(32,8 \pm 1,39)$ % при середньому груповому значенні $(33,7 \pm 1,49)$ %, водночас рівень CD8+-лімфоцитів практично відповідав середнім груповим показникам. Відповідно в таких осіб знижувався імунорегуляторний індекс (до $(1,02 \pm 0,03)$).

У периферичній крові спостерігалось помірне зменшення відсоткової кількості CD16+-клітин до $(8,64 \pm 0,68)$ % при середньому значенні в групі $(9,14 \pm 0,87)$ %. У пацієнтів було виявлене помірне зниження відсоткової чисельності В-лімфоцитів до $(13,2 \pm 0,79)$ % при середньому значенні в групі $(14,13 \pm 0,71)$ %.

Показники спонтанного й індукованого НСТ-тесту також були

зменшеними та не мали статистично значущої різниці з середніми даними в групі.

Порівняно з показниками пацієнтів з низьким титром противірусних антитіл рівень сироваткового IgG в осіб з високим титром противірусних антитіл при моноінфекції був підвищеним і становив $(31,4 \pm 1,71)$ г/л. Кількісні показники циркулюючих у крові противірусних антитіл не впливали на вміст IgA в сироватці крові, проте сироваткова концентрація IgM зростала та складала $(4,01 \pm 0,16)$ г/л при середньогрупових значеннях $(3,82 \pm 0,16)$ г/л. Підвищення значень ЦК в сироватці крові поєднувалося зі зниженням показників фагоцитарної активності. Рівень ЦК становив $(131,1 \pm 1,71)$ у. о. при середньогрупових значеннях $(127,64 \pm 2,78)$ у. о.

Досліджуючи показники клітинного та гуморального імунітету хворих на ХГП II ступеня, слід зазначити, що при персистенції двох або трьох вірусів вони не мали статистично значущої різниці між собою ($p > 0,1$). Про це свідчить проведений аналіз індивідуальних показників пацієнтів з ХГП II ступеня, асоційованим з персистуючою герпесвірусною полівірусною інфекцією.

При низьких рівнях IgG (1:800-1:1600) і відсутності IgM у сироватці крові, антигенів вірусів у крові та ротовій рідині в осіб з полівірусною інфекцією виявлявся зменшений рівень CD3+-лімфоцитів $((53,14 \pm 6,08) \%)$ відносно аналогічного показника контрольної групи на 22,3 % ($p < 0,05$) при середньому значенні в групі $(52,95 \pm 5,82) \%$. Відсоткова кількість CD4+-лімфоцитів збільшувалася до $(34,9 \pm 1,46) \%$ при середньому значенні в групі $(33,7 \pm 1,49) \%$ і була зниженою порівняно з показниками здорових осіб на 21,31 % ($p < 0,05$). Значення імунорегуляторного індексу відповідало середньогруповому показнику. Відсоткова кількість CD22+-лімфоцитів була помірно підвищеною до $(14,45 \pm 1,1) \%$ відносно середніх значень у групі $((14,13 \pm 0,71) \%)$ і зниженою на 20,6 % ($p < 0,05$) щодо показників контрольної групи.

Відсоткова кількість CD16+-клітин також була помірно збільшеною до $(9,82 \pm 0,98)$ % при середньому значенні в групі $(9,14 \pm 0,87)$ %.

Показники пацієнтів основної групи з низьким рівнем IgG за відсутності IgM у сироватці крові, антигенів вірусів у крові та ротовій рідині з полівірусною інфекцією відносно рівнів IgA, IgM та IgG у сироватці крові становили величини, практично ідентичні середнім у групі. Підвищення вмісту ЦІК у сироватці крові осіб II групи з полівірусною інфекцією вірогідно перебільшувало значення цього показника в групі порівняння ($p < 0,05$). Одночасно підвищення вмісту ЦІК у сироватці крові супроводжувалося пригніченням фагоцитарної активності нейтрофілів.

Високі титри IgG (від 1:1600 до 1:6400) до ВПГ-1,2 та ЦМВ дозволяли виявити або IgM, або антигени відповідних вірусів до двох або трьох вірусів групи Herpesviridae в крові та слині, визначені за допомогою ПЛР у 23 (29,5 %) хворих основної групи.

При полівірусній інфекції з високими титрами IgG, наявністю IgM та антигенів у слині та крові відсотковий вміст CD3+-лімфоцитів був зниженим на 28,18 %, CD4+-лімфоцитів – 31,9 % порівняно з показниками контрольної групи ($p < 0,05$), хоча не мав статистично значущої різниці з середніми показниками в групі. Рівень CD8+-лімфоцитів перевищував дані контрольної групи на 43,76 % ($p < 0,05$) і не мав статистично значущої різниці з середніми показниками в групі. Відповідно значення імунорегуляторного індексу було зниженим відносно показника контрольної групи в 2,1 раза, середньогрупового показника – 1,2 раза ($p < 0,05$).

Одночасно в периферичній крові спостерігалось помірне зменшення відсоткової кількості CD16+-клітин (на 3 % ($p > 0,1$) порівняно з середнім показником у групі та на 36,5 % ($p < 0,05$) відносно групи контролю), В-лімфоцитів (на 3,04 % ($p > 0,1$) порівняно з середнім показником у групі та на 24,73 % ($p < 0,05$) відносно групи контролю).

Зниження показників фагоцитарної активності поєднувалося з вірогідним підвищенням значень ЦК у сироватці крові до $(130,08 \pm 1,64)$ у. о. У даної категорії пацієнтів сироватковий рівень IgG зростав до найбільших значень у групі та становив $(31,18 \pm 1,7)$ г/л, сироваткова концентрація IgM не перевищувала середньогрупових значень, водночас вміст IgA в сироватці крові не мав вірогідних змін, оскільки не залежав від кількості циркулюючих у крові противірусних антитіл.

Отже, у хворих з полівірусною етіологією хронічної ГВІ та високими титрами IgG у сироватці крові спостерігалися найбільш виражені порушення в імунній системі. У таких пацієнтів був виражений дисбаланс імунорегуляторних субпопуляцій з підвищенням рівня CD8+ лімфоцитів до найбільших показників у групі, найвищі серед усіх обстежених показники ЦК в сироватці крові на тлі зниженої фагоцитарної активності нейтрофілів.

4.4. Дослідження імунологічних показників зразків тканин пародонта в осіб з хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня, асоційованим з персистуючою герпесвірусною інфекцією

У межах дослідження були вивчені 65 зразків грануляційної тканини, вилученої при проведенні закритого кюретажу в пацієнтів основної та порівняльної груп, на наявність чи відсутність ВПГ-1,2, ЦМВ та ВЕБ.

ГВІ була виявлена в 48 (73,84 %) випадках дослідження зразків грануляційної тканини. У 17 (26,15 %) зразках ГВІ не спостерігалася.

Моновірусна інфекція була виявлена в 14 зразках, що склало 29,17 % від загальної кількості зразків, де була встановлена ГВІ: ВПГ-1,2 – 11 (22,91 %), ЦМВ – 2 (4,17 %), ВЕБ – 1 (2,09 %).

Асоційована ГВІ була виявлена в 34 (70,83 %) зразках: ВПГ-1,2-ВЕБ-ЦМВ – 2 (4,16 %), ВПГ-1,2-ВЕБ – 5 (10,42 %), ВПГ-1,2-ЦМВ – 23 (47,91 %),

ВЕБ-ЦМВ – 4 (8,34 %).

Отримані результати дозволяють зробити висновок, що асоційовані форми ГВІ зустрічаються в пацієнтів з ХГП II ступеня, асоційованим з персистуючою ГВІ, на 41,66 % частіше, ніж герпесвірусна моноінфекція, причому з переважанням асоціацій ВПГ-1,2-ВЕБ і ВПГ-1,2-ЦМВ.

Вивчення місцевого клітинного та гуморального імунітету тканин пародонта проводилося шляхом дослідження вмісту цитокінів і субпопуляцій Т-лімфоцитів у вилучених грануляційних тканинах пародонта в осіб основної (II) та порівняльної (I) груп. Результати представлені в табл. 4.3.

Таблиця 4.3

Вміст субпопуляцій Т-лімфоцитів і цитокінів у зразках тканин пародонта, вилучених у пацієнтів основної групи та групи порівняння (M±m)

Показники	Зразки, вилучені в пацієнтів без ГВІ (n=17) (I група)	Зразки, вилучені в пацієнтів з ГВІ (n=48) (II група)	Вірогідність різниці показника між I та II групами
CD3+, %	62,39±6,63	31,12±5,06	P<0,01 t=3,75
CD4+, %	35,12±1,32	26,17±2,44	P<0,01 t=2,56
CD8+, %	22,32±2,43	27,14±1,98	P<0,01 t=2,33
CD11+, %	17,35±4,43	16,48±5,74	P>0,05
CD95+, %	29,89±5,32	42,74±7,61	P<0,01 t=3,08
ІІ-1β, пг/мл	71,3±4,57	88,9±5,69	P<0,01 t=2,39

Показники	Зразки, вилучені в пацієнтів без ГВІ (n=17) (I група)	Зразки, вилучені в пацієнтів з ГВІ (n=48) (II група)	Вірогідність різниці показника між I та II групами
ІЛ-4, пг/мл	19,57±1,42	14,3±1,31	P<0,01 t=1,61
ІФ-γ, од/мл	37,23±3,24	34,47±3,18	P>0,05

Показники субпопуляційного складу клітин свідчать, що під впливом супутньої хронічної ГВІ їхній кількісний склад змінюється.

Відсотковий вміст CD3+-лімфоцитів у супернатантах грануляційної тканини пацієнтів основної групи був у 2 (p<0,01) рази менший, ніж у зразках осіб групи порівняння, а відсоткова кількість субпопуляції Т-лімфоцитів-хелперів у зразках основної групи пацієнтів була нижчою на 25,48 % (p<0,01) відносно аналогічного показника в групі порівняння.

Цей феномен пояснюється імунодепресивним впливом вірусів групи *Herpesviridae* на CD3+- і CD4+-лімфоцити. Крім того, віруси групи *Herpesviridae* діють на кількісний склад Т-лімфоцитів і Т-хелперів у тканинах пародонта, зумовлюючи їх міграцію з периферичної крові в периферичні лімфатичні вузли та периневральні ганглії задля елімінації вірусних антигенів, а отже, зменшуючи їхню кількість у пародонтальній тканині, що й доводять вірогідно нижчі показники кількості Т-лімфоцитів і Т-хелперів у осіб із супутньою хронічною ГВІ.

Відсотковий вміст CD8+-лімфоцитів у зразках супернатантів основної групи на 21,59 % перевищував аналогічний показник групи порівняння (p<0,01).

Субпопуляція лімфоцитів CD11+ забезпечує зв'язок між лейкоцитами й ендотелієм і збільшується при загостренні запального процесу. Оскільки

зразки грануляційної тканини вилучалися з ПК у періоді ремісії запального процесу, вміст CD11+-лімфоцитів у зразках, отриманих у пацієнтів основної групи, не мав статистично значущої різниці з аналогічним показником групи порівняння ($p > 0,05$)

У вилучених зразках грануляційної тканини в осіб з ХГП II ступеня, асоційованим з хронічною персистою ГВІ, спостерігався підвищений відсотковий вміст CD95+: на 30,06 % ($p < 0,01$) вищий, ніж у групі порівняння. Оскільки під дією специфічного впливу вірусів родини Herpesviridae збільшуються кількісні показники активованих та апоптичних клітин імунної системи, закономірна поява значної кількості активованих лімфоцитів, що експресують FAS-рецептор і готові вступити в процес апоптозу, в результаті чого зменшується кількість Т-лімфоцитів і Т-хелперів через запрограмовану клітинну загибель лімфоцитів.

Рівень ІЛ-1 β в супернатантах з грануляційної тканини в пацієнтів із супутньою хронічною персистою ГВІ був на 19,8 % ($p < 0,01$) вищим порівняно зі зразками, взятими в осіб групи порівняння, рівень ІФ- γ був зниженим відносно аналогічного показника групи порівняння, але різниця даних не була статистично значущою ($p > 0,05$). Тривала персистенція вірусів родини Herpesviridae може бути як причиною, так і наслідком зменшення рівня ІФ- γ .

Концентрація ІЛ-4 в супернатантах з досліджуваних зразків грануляційних тканин пацієнтів-вірусоносіїв була на 26,92 % ($p < 0,01$) нижчою за аналогічний показник осіб, які не були носіями ГВІ. Це пояснюється компенсаторною пригніченістю функції Т-хелперів 2-го типу, що продукують ІЛ-4, зумовленою тривалим запальним процесом і виснаженням імунної системи, посиленою активністю Т-хелперів 1-го типу при супутній ГВІ, при функціонуванні імунної системи, спрямованому на елімінацію вірусів.

Матеріали розділу висвітлені в наступних публікаціях:

1. Кравченко АВ. Обґрунтування доцільності проведення закритого

кюретажу у пацієнтів з генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості, асоційованого з персистуючою герпесвірусною інфекцією. Експерим. і клін. медицина. 2019;(2):86-92.

2. Volosovets TM, Kravchenko AV. Improvement of the medical therapy regimens for patients with II degree generalized periodontitis at the stages of closed curettage and comparison of their efficacy. Світ медицини та біології. 2020;(1):27-31.

РОЗДІЛ 5

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ ІІ СТУПЕНЯ В ПАЦІЄНТІВ, НЕ ОБТЯЖЕНИХ ПЕРСИСТУЮЧОЮ ГЕРПЕСВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

5.1. Обґрунтування доцільності проведення методики закритого кюретажу в пацієнтів з генералізованим пародонтитом ІІ ступеня, асоційованим з персистуючою герпесвірусною інфекцією

У межах дослідження був здійснений ретроспективний аналіз 174 амбулаторних карт пацієнтів віком від 35 до 60 років, яким проводилося хірургічне лікування ХГП ІІ ступеня у вигляді закритого та відкритого кюретажу в ділянці чотирьох фронтальних різців на нижній щелепі.

100 осіб, яким за показаннями була виконана методика закритого кюретажу, увійшли до І групи; 74, яким проводився відкритий кюретаж, склали ІІ групи. Усім хворим І та ІІ груп було здійснене терапевтичне лікування генералізованого пародонтиту згідно з існуючими протоколами. [296,299-303]

Розподіл пацієнтів на підгрупи в межах груп проводився залежно від наявності та тяжкості виявленої при попередньому анамнезі ГВІ (підгрупа А), її відсутності (підгрупа В).

У І групі ГВІ в анамнезі була встановлена в 57 пацієнтів, які складають 57 % від загальної кількості хворих цієї групи: 14 чоловіків (42 %), 43 жінок (64 %).

Серед пацієнтів ІІ групи також переважав жіночий контингент (26,45 % проти 16,09 % чоловіків). Але кількість носіїв ГВІ (як у числовому, так і відсотковому співвідношенні) серед жінок була достовірно більшою (76,08 % проти 46,42 % у чоловіків) і перевищувала у відсотковому співвідношенні показники жінок І групи.

Основним завданням дослідження було обґрунтування доцільності проведення методики закритого кюретажу в категорії пацієнтів з ХГП II ступеня важкості, асоційованим з персистою ГВІ, та надання доказів переваги цієї методики над методом відкритого кюретажу в таких осіб. Тому була проаналізована залежність частоти рецидивів ГВІ в порожнині рота пацієнтів I та II груп від віку.

Отримані й опрацьовані дані показали, що в I групі легкий ступінь ГВІ з рецидивами 1-2 рази на 3 роки спостерігався в 12 (57,14 %) осіб вікової групи 35-45 років, 7 (38,89 %) – 46-55, 12 (66,67 %) – 56-60. Середній ступінь ГВІ з рецидивами до 3 разів на рік зустрічався в 6 (28,57 %) пацієнтів вікової групи 35-45 років, 6 (33,33 %) – 46-55, 4 (22,22 %) – 56-60. Тяжка форма з рецидивами 1 раз на 3-4 місяці спостерігалася в 3 (14,29 %) осіб вікової групи 35-45 років, 5 (27,78 %) – 46-55, 2 (11,11 %) – 56-60.

У II групі легкий ступінь ГВІ відмічався в 11 (61,11 %) пацієнтів вікової групи 35-45 років, 9 (56,25 %) – 46-55, 9 (64,28 %) – 56-60. Середній ступінь ГВІ зустрічався в 6 (33,33 %) осіб вікової групи 35-45 років, 5 (31,25 %) – 46-55, 3 (21,42 %) – 56-60. Тяжка форма ГВІ відмічалася в 1 (5,56 %) пацієнта вікової групи 35-45 років, 2 (12,5 %) – 46-55, 2 (14,3 %) – 56-60.

Хворим обох груп було проведене втручання за методикою закритого та відкритого кюретажу згідно з існуючими протоколами з подальшим накладанням пародонтальної пов'язки.

У післяопераційному періоді були призначені антибактеріальні препарати (амоксциліна тригідрат, калію клавуланат у вигляді оральної суспензії; кратність прийому – 2 рази на добу протягом 5 діб), знеболюючі засоби, нестероїдні протизапальні препарати (німесулід у вигляді таблеток 100 мг 2 рази на добу після їжі протягом 10 діб), активатори клітинного метаболізму та засоби, що сприяють швидкому загоєнню ран (солкосерил 3-5 разів на добу після прийому їжі та перед сном протягом 10 діб, лізоцима хлорид 20 мг по 3 таблетки 3 рази на добу протягом 8 діб). Антисептичну

обробку поверхні ран проводили 0,05 % розчином хлоргексидину біглюконату.

Зі скаргами протягом 3-х діб звернулися 37 (37 %) пацієнтів, яким було проведене хірургічне втручання за методикою закритого кюретажу (І група), та 52 (70,27 %) особи – відкритого кюретажу (ІІ група). Відсоток пацієнтів з ГВІ, в яких виникли ускладнення, в І групі складав 57,89 % (33 особи), ІІ – 72,92 % (35 осіб). Скарги пацієнтів з персистою ГВІ переважно були на болючість, післяопераційний набряк і появу на слизовій оболонці пухирців, оболонка яких легко руйнувалася з утворенням елементів ураження, характерних для герпетичного стоматиту. Аналіз скарг хворих І та ІІ груп у найближчому післяопераційному періоді (протягом 3-х днів після втручання) наведений у табл. 5.1.

Таблиця 5.1

Аналіз скарг пацієнтів І та ІІ груп у найближчому післяопераційному періоді (протягом 3-х днів після втручання)

Скарги	І група (n=100)				ІІ група (n=74)			
	підгрупа А (n=57) з ГВІ		підгрупа В (n=43) без ГВІ		підгрупа А (n=48) з ГВІ		підгрупа В (n=26) без ГВІ	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Біль, свербіж, кровоточивість ясен, післяопераційний набряк	33	57,89	4	9,3	35	72,92	17	65,38
Наявність елементів ураження ГВІ	33	57,89	-	-	35	72,92	-	-

Протягом 3-х діб після операційного втручання кількість ускладнень у І і ІІ групах переважала в контингенту осіб, які були носіями персистою

ГВІ. У I групі ускладнення виникли в 37 (37 %) пацієнтів, яким проводилася методика закритого кюретажу, причому вірусоносії відносно ГВІ становили 89,19 % (33 особи). У II групі ускладнення були виявлені в 52 (70,27 %) пацієнтів, причому вірусоносії відносно ГВІ склали 67,3 % (35 осіб).

Порівняльний аналіз отриманих даних показав, що кількість ускладнень у контингенту вірусоносіїв ГВІ у відсотковому співвідношенні (57,89 % у I групі проти 72,92 % у II) переважала в II групі.

Аналіз клінічних даних вказав на відмінності щодо термінів загоєння післяопераційних ран залежно від методу проведення кюретажу в пацієнтів I та II груп.

У хворих підгрупи B I групи, в яких не були відмічені ускладнення після проведення закритого кюретажу, повне загоєння післяопераційних ран відбулося через $(3 \pm 1,26)$ діб.

Пацієнти, які звернулися до клініки протягом 3-х днів після попередньої передопераційної підготовки з ускладненнями у вигляді елементів ураження, характерних для герпетичного стоматиту (підгрупа A), мали відтермінований етап закритого кюретажу до епітелізації елементів ураження (через $(6 \pm 2,18)$ діб).

Після закритого кюретажу на тлі запропонованої протівірусної терапії, що супроводжувалася прийомом антибактеріальних і протизапальних препаратів, ускладнення зазвичай не виникали. Проте терміни загоєння післяопераційних ран становили $(6 \pm 2,14)$ діб.

Терміни загоєння післяопераційних ран у пацієнтів підгрупи B II групи, післяопераційний період яких проходив без ускладнень після проведення відкритого кюретажу, становили $(10 \pm 2,12)$ діб. Шви знімали на 9-10 доби після виконання маніпуляції.

Пацієнти підгрупи A II групи, які мали ускладнення у вигляді елементів ураження, характерних для герпетичного стоматиту в найближчому післяопераційному періоді, мали більш подовжені терміни загоєння післяопераційних ран, що склали $(15 \pm 2,18)$ діб після проведення

відкритого кюретажу. Таким особам була призначена протівірусна терапія, що супроводжувалася прийомом антибактеріальних і протизапальних препаратів. У цього контингенту хворих навіть після зняття швів спостерігалися гіперемія ясенного краю в прооперованому сегменті та незначний набряк.

Отже, загоєння післяопераційних ран у пацієнтів з ГВІ було подовженим у часі за рахунок ускладнення маніфестними проявами герпетичної інфекції після проведеної передопераційної підготовки, відтермінованим очікуванням епітелізації елементів ураження для здійснення маніпуляції закритого кюретажу.

Термін остаточного загоєння післяопераційних ран у хворих підгрупи А І групи становив ($6\pm 2,14$) діб після проведення лікування.

У пацієнтів з ГВІ ІІ групи терміни загоєння також були довшими, ніж в осіб без ГВІ, яким проводили аналогічне оперативне втручання, в середньому на 5 діб і достовірно перевищували показники пацієнтів з ГВІ І групи ($(15\pm 2,18)$ проти ($6\pm 2,14$) у І групі).

5.2. Оцінка ефективності лікування пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом ІІ ступеня тяжкості, не обтяжених супутньою герпесвірусною інфекцією, в найближчі терміни

З метою оцінки ефективності запропонованих схем лікування та попередження можливості утворення антибіотикорезистентних штамів пародонтальної флори було проведене порівняння зіставності стандартної схеми медикаментозної терапії, що застосовується для медикаментозного супроводу закритого кюретажу, та схеми медикаментозного лікування, що не передбачала місцевого використання антибіотиків. [245,304-306] Для цього пацієнти групи порівняння (61), в яких не спостерігалось персистенції ГВІ, були розділені на дві підгрупи А та В.

Для осіб підгрупи А І групи, що включала в себе 30 пацієнтів із

захворюваннями ССС в анамнезі, застосовувалася стандартна схема медикаментозної терапії (Схема 1), що включала в себе профілактичний пероральний прийом кліндаміцину за 3 дні до призначеного оперативного втручання по 300 мг 4 рази на добу з подовженням курсу до 10 діб з метою запобігання розвитку системної септицемії й уникнення бактеріального ендокардиту, інстиляцію в ПК в ділянці проведення оперативного втручання лікувальної пасти (мефенамінова кислота, вінілін (мазь “Мефенат”) – 2,0; оксид цинку – 2,0), що готувалася безпосередньо перед застосуванням, накладання адгезивної плівки з вмістом кліндаміцину фосфату (Диплен-Дента К). Додатковим до стандартної схеми було приписування для перорального прийому серратіопептидази в дозуванні 10 мг тричі на добу за 40 хв до прийому їжі протягом 8 днів.

Призначення цього препарату обумовлене тим, що серратіопептидаза – це протеолітичний фермент, виділений з бактерії *Serratia E15*, що відноситься до непатогенної мікрофлори кишечника. Він має протинабрякову, протизапальну та фібринолітичну дію. Йому властива здатність послаблювати біль за рахунок блокування вивільнення больових амінів із запалених тканин, знижувати інтенсивність запального процесу. Має в 10 разів вищу ферментативну активність, ніж у α -хімотрипсин, і здатність сприяти зниженню рівнів брадикініну (медіаторів запалення поліпептидного походження), фібрину у вогнищі хронічного запалення, але помітно не впливає на альбуміни, α - та γ -глобуліни живого організму. Добре проникнення препарату в місця запалення сприяє швидкому розчиненню некротизованих тканин і лізису продуктів їхнього розпаду, зменшенню гіперемії. Препарат прискорює проникнення в ділянки запалення нестероїдних протизапальних засобів та антибіотиків, стимулює їхню активність. [250-253,296]

Спостереження за цією групою пацієнтів проводилося через добу протягом тижня після втручання, супроводжувалося зрошенням порожнини рота розчином антисептика (0,5 % водний розчин мефенамінату натрію) з

поновленням адгезивної плівки.

Хворі підгрупи В І групи (31 особа) отримували схему медикаментозної терапії (Схема 2), що включала в себе профілактичний пероральний прийом кліндаміцину по 600 мг за 60 хв до оперативного втручання з метою запобігання розвитку системної септицемії й уникнення бактеріального ендокардиту перед початком оперативного втручання. Пацієнтам цієї групи в ділянці здійснення оперативного втручання проводилися інстиляція в ПК лікувальної пасти (мефенамінова кислота, вінілін (мазь “Мефенат”) – 2,0; оксид цинку – 2,0), що готувалася безпосередньо перед застосуванням, накладання адгезивної пов’язки (Reso-rac), що містить мірру, завдяки чому проявляються в’язучий, антисептичний і гемостатичний ефекти, має характерну адгезію до вологих ранових поверхонь, повільно розчиняється (протягом 30 годин) і виявляє значні ранозагоюючі та репаративні властивості, прискорюючи регенерацію враженого епітелію слизової оболонки. [244,276] Крім того, для перорального прийому призначалася серратіопептидаза в дозуванні 10 мг тричі на добу за 40 хв до прийому їжі протягом 8 днів. Контрольний огляд пацієнтів здійснювався на третю добу після втручання, зважаючи на термін розчинення адгезивної пов’язки (Reso-rac) у порожнині рота.

Ефективність проведеного лікування оцінювалася в найближчі терміни після терапії (через тиждень після проведення закритого кюретажу) за динамікою скарг, гігієнічних і пародонтологічних індексів, а також показників ясенної рідини, вмісту в ній гістаміну та серотоніну як біохімічних маркерів наявності й інтенсивності запального процесу в крайовому пародонті, термінами одужання.

Аналізуючи скарги пацієнтів І групи до й одразу після терапії, визначили, що протягом тижня після операції закритого кюретажу у хворих на ХГП II ступеня без обтяження персистуючою ГВІ скарги на біль і свербіж у яснах, кровоточивість і неприємні відчуття під час прийому їжі та чищення зубів, чутливість зубів до зовнішніх подразників ще були присутніми в усіх

підгрупах. Через тиждень скарги на свербіж у яснах спостерігалися в 2 (6,67 %) пацієнтів підгрупи А й 1 (3,32 %) – В. Скарги на незначну кровоточивість ясен відмічалися в 2 (6,67 %) осіб підгрупи А та 2 (6,45 %) – В. На неприємний запах з порожнини рота після лікування скаржилися 6 (20,0 %) і 7 (22,58 %) пацієнтів підгруп А та В відповідно. Підвищена чутливість зберігалася в 20 (66,67 %) осіб підгрупи А, 11 (35,48 %) – В, що можна пояснити РЕЦ слизової оболонки ясенного краю та наявністю клиноподібних дефектів.

Отже, порівняно зі скаргами пацієнтів обох підгруп до лікування, можна стверджувати, що динаміка після проведеної терапії була позитивною, оскільки відсоток зменшення скарг у хворих був статистично значущим ($p < 0,05$). Динаміка скарг пацієнтів обох підгруп продемонстрована в табл. 5.2. Терміни повного загоєння ділянки, де був проведений закритий кюретаж, в обох підгрупах не мали статистично значущої різниці. У підгрупі А вони становили $(3 \pm 1,26)$ діб, В – $(3 \pm 1,12)$ діб.

Таблиця 5.2

Динаміка скарг пацієнтів з генералізованим пародонтитом II ступеня без персистенції герпесвірусної інфекції в найближчі терміни після лікування

Скарги	Підгрупа А (І група) (n=30)				Підгрупа В (І група) (n=31)				Т-критерій	U-критерій
	до лікування		7 доба після лікування		до лікування		7 доба після лікування			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Свербіж в яснах	21	70,0	2	6,67	24	77,42	1	3,22	p1A-2A<0,001 p1B-2B<0,001 pC<0,001	p1A-2A<0,05 p1B-2B<0,05 pC<0,05

Скарги	Підгрупа А (І група) (n=30)				Підгрупа В (І група) (n=31)				Т-критерій	U-критерій
	до лікування		7 доба після лікування		до лікування		7 доба після лікування			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Кровоточивість ясен	27	90,0	2	6,67	31	100,0	2	6,45	p1A-2A<0,001 p1B-2B<0,001 pC>0,001	p1A-2A<0,05 p1B-2B<0,05 pC>0,05
Неприємний запах з порожнини рота	22	73,33	6	20,0	26	83,87	7	22,58	p1A-2A<0,001 p1B-2B<0,001 pC>0,001	p1A-2A<0,05 p1B-2B<0,05 pC>0,05
Неприємні відчуття під час прийому їжі та чищення зубів	30	100,0	4	13,33	31	100,0	3	9,67	p1A-2A<0,001 p1B-2B<0,001 pC>0,001	p1A-2A<0,05 p1B-2B<0,05 pC>0,05
Підвищена чутливість зубів	24	80,0	20	66,67	23	74,19	11	35,48	p1A-2A<0,001 p1B-2B<0,001 pC<0,001	p1A-2A<0,05 p1B-2B<0,05 pC<0,05

Примітка. Вірогідність різниці показників pA – до підгрупи А (p1A – до

лікування, p2A – після); pB – до підгрупи B (p1B – до лікування, p2B – після); pC – до різниці між підгрупами.

При клінічному огляді через тиждень можна було констатувати повне загоєння поверхні ділянки втручання в обох підгрупах: ясна набули блідо-рожевого кольору, набряк і кровоточивість зникли. Також суттєво зменшилася рухливість зубів.

На 7-му добу після проведення закритого кюретажу динаміка клінічних і пародонтальних індексів також була позитивною в обох підгрупах. Ця ж тенденція зберігалася через 90 днів після втручання, про що свідчать дані, наведені в дод. Б.

Показники гігієнічного індексу ОНІ-S після проведеного лікування мали статистично значущу різницю ($p < 0,001$) з аналогічними даними до лікування в обох підгрупах: А – 60,08 % на 7-му добу, 53,51 % – 90-ту; В – 59,21 % і 48,68 % відповідно. Різниця показників індексу ОНІ-S між підгрупами не була статистично значущою ($p > 0,05$).

Вірогідну тенденцію до зниження ($p < 0,001$) також мали показники РМА: у підгрупі А – 83,82 % на 7-му добу, 82,58 % – 90-ту; В – 85,94 % та 82,79 % відповідно. Різниця показників індексу РМА між підгрупами не була статистично значущою ($p > 0,05$).

Глибина ПК також мала позитивну динаміку у вигляді зменшення на 7-му добу: у підгрупі А – на 13,39 %; В – 16,14 %. Різниця даного показника між підгрупами не була статистично значущою ($p > 0,05$). Така ж ситуація зберігалася на 90-ту добу після проведеного лікування.

Позитивні зрушення в динаміці також відмічалися в показників ВЕП та РЕЦ ($p < 0,001$). ВЕП зменшила своє значення в підгрупі А на 19,58 %, В – 25,9 %, що не мало статистично значущої різниці між підгрупами ($p > 0,05$); РЕЦ – на 39,74 % і 57,69 % відповідно, що було статистично значущим не тільки до значень даного показника до лікування ($p < 0,001$), але й після терапії між підгрупами ($p < 0,05$). Через 90 днів ці показники змін не зазнали.

ЧС також мало вірогідні зрушення ($p < 0,001$) у бік зменшення: у

підгрупі А на 26,25 % через 7 діб; В – 29,05 %, що не мало статистично значущої різниці між підгрупами ($p > 0,05$). Через 90 діб значення показника змін не зазнали.

Дані про динаміку показників кількості ясенної рідини, вмісту в ній гістаміну та серотоніну також зазнали позитивних змін. Чисельність ясенної рідини в підгрупі А через 7 діб зменшилася на 57,5 %, 90 – 61,88 %; В – на 60,63 % і 63,13 % відповідно ($p < 0,001$). Вірогідність різниці цього показника між підгрупами А та В статистичної значущості не мала ($p > 0,05$).

Вміст в ясенній рідині гістаміну на 7-му добу після втручання впав у підгрупі А на 35,71 %, В – 42,86 %. Через 90 діб у підгрупі А він був нижчим за аналогічний показник до лікування на 46,43 %, В – 53,57 % ($p < 0,001$). Вірогідність різниці цього показника між підгрупами А та В статистичної значущості не мала ($p > 0,05$).

Вміст серотоніну в ясенній рідині на 7-му та 90-ту доби теж мав позитивну динаміку в бік зниження. У підгрупі А на 7-му добу цей показник був нижчим, ніж до лікування, на 36,36 %, В – 40,91 % ($p < 0,001$). Через 90 діб вміст серотоніну в групі А був зменшеним на 45,45 %, В – 50,0 % ($p < 0,001$). Вірогідність різниці цього показника між підгрупами А та В статистичної значущості не мала ($p > 0,05$).

Динаміка кількості ясенної рідини, вмісту гістаміну та серотоніну в ній в осіб І групи до та в найближчі терміни після лікування представлена в табл. 5.4. Отримані результати свідчать, що статистично значуще зниження цих показників вказує на досягнення пацієнтами з ХГП II ступеня без обтяження супутньою персистуючою ГВІ ремісії захворювання. Зменшення медіаторів запалення в ясенній рідині вказує на стихання запального процесу.

Динаміку показників гуморального та клітинного імунітету пацієнтів з ХГП II ступеня, не обтяженим супутньою персистуючою ГВІ, визначали через 90 діб після проведення закритого кюретажу.

Дослідження зрушень у клітинному імунітеті хворих на ХГП II

ступеня, не обтяжений супутньою персистою ГВІ, показали, що через 90 днів показники клітинного імунітету мали тенденцію до нормалізації.

Таблиця 5.4

Динаміка кількості ясенної рідини, вмісту гістаміну та серотоніну в ясенній рідині (мкг/3 хв) в осіб І групи до та в найближчі терміни після лікування

Показник	До лікування	Підгрупа А (І група) (n=30)		Підгрупа В (І група) (n=31)	
		після лікування			
		на 7 добу	на 90 добу	на 7 добу	на 90 добу
Кількість ясенної рідини, мм ²	1,6 (1,42;1,78)	0,68 (0,63;0,73)	0,61* (0,57;0,65)	0,63 (0,59;0,67)	0,59** (0,56;0,62)
Приріст показника		-57,7	-61,88	-60,62	-63,13
Т-критерій		p1A-2A<0,001	p1A-3A<0,001	p1B-2B<0,001	p1B-3B<0,001
U-критерій		p1A-2A<0,05	p1A-3A<0,05	p1B-2B<0,05	p1B-3B<0,05
Вміст гістаміну	0,028 (0,0274; 0,0286)	0,018 (0,0173; 0,0187)	0,015* (0,0145; 0,0155)	0,016 (0,0154; 0,0161)	0,013** (0,0126;0,0134)
Приріст показника		-35,71	-46,42	-42,86	-53,57
Т-критерій		p1A-2A<0,001	p1A-3A<0,001	p1B-2B<0,001	p1B-3B<0,001
U-критерій		p1A-2A<0,05	p1A-3A<0,05	p1B-2B<0,05	p1B-3B<0,05

Показник	До лікування	Підгрупа А (І група) (n=30)		Підгрупа В (І група) (n=31)	
		після лікування			
		на 7 добу	на 90 добу	на 7 добу	на 90 добу
Вміст серотоніну	0,022 (0,0213; 0,0227)	0,014 (0,0134; 0,0146)	0,012* (0,0113; 0,0127)	0,013 (0,0125; 0,0135)	0,011** (0,0104;0,0116)
Приріст показника		-36,36	-45,45	-40,91	-50,0
Т-критерій		p1A- 2A<0,001	p1A- 3A<0,001	p1B-2B<0,001	p1B-3B<0,001
U-критерій		p1A-2A<0,05	p1A- 3A<0,05	p1B-2B<0,05	p1B-3B<0,05

Примітка. Вірогідність різниці показників рА – до підгрупи А (р1А – до лікування, р2А – через 7 діб після, р3А – через 90 діб після); рВ – до підгрупи В (р1В – до лікування, р2В – через 7 діб після, р3В – через 90 діб після); рС – до різниці між підгрупами (* – рС>0,001; ** – рС>0,05).

Відсоткова кількість CD3+-лімфоцитів зросла порівняно з аналогічним показником до лікування (в підгрупі А на 2,19 %, В – 6,71 %), що, як і відмінність між підгрупами, не мало статистично значущої різниці (р>0,05).

Також спостерігалось помірне збільшення відсоткового вмісту CD4+ (у підгрупі А на 12,02 %, В – 15,5 % (р<0,001)), що не мало статистично значущої різниці між підгрупами (р>0,05).

Відсоткова кількість CD8+, навпаки, помірно знизилася (в підгрупі А на 11,38 %, В – 12,54 % (р<0,001)), що також не мало статистично значущої різниці між підгрупами (р>0,05).

Імунорегуляторний індекс помірно підвищився (в підгрупі А на 26,31 %, В – 32,46 % (р<0,001)), що мало статистично значущу різницю між

двома підгрупами ($p < 0,05$).

Відсоткова кількість CD16+ і CD22+ суттєво не змінилася та не мала статистично значущої різниці між показниками підгруп А та В як між собою, так і до лікування ($p > 0,001$). Також не мали суттєвих змін дані спонтанного й індукованого НСТ-тесту. Вірогідність різниці цих показників як між підгрупами, так і порівняно з аналогічними показниками до лікування не була статистично значущою ($p > 0,05$). Динаміка показників клітинного імунітету пацієнтів І групи через 90 діб після проведення закритого кюретажу представлена в дод. В.

Аналізуючи отримані дані, можна припустити, що незначні зрушення клітинної ланки імунітету в позитивний бік зумовлені невеликою кількістю часу, що пройшов після лікарського втручання, та тим, що ХГП ІІ ступеня в осіб І групи перебував у стадії ремісії, але позитивна динаміка дає надію на подальшу нормалізацію цієї ланки імунітету. Показники гуморального імунітету в даного контингенту пацієнтів також мали позитивну динаміку через 90 діб після проведення закритого кюретажу. В осіб підгрупи А показники концентрації sIgA в ротовій рідині зросли на 5,15 %, В – 9,28 % ($p < 0,001$) порівняно з аналогічними даними до початку лікування, хоча між підгрупами ця різниця не була статистично значущою ($p > 0,05$).

Показники IgA в сироватці крові пацієнтів обох підгруп І групи помірно знизилися (в підгрупі А на 7,9 %, В – 10,58 % ($p < 0,001$)) і не мали статистично значущої різниці між групами ($p > 0,05$).

Показники IgG у сироватці крові також зменшилися (в підгрупі А на 21,42 %, В – 24,79 %), що склало статистично значущу різницю з аналогічними даними до лікування ($p < 0,001$), хоча різниця цього показника між підгрупами не була статистично значущою ($p > 0,05$).

Динаміка показника IgM у сироватці крові пацієнтів обох підгруп І групи була позитивною (його зниження в підгрупі А становило 2,21 %, В – 3,09 % ($p > 0,001$)), що не мало статистично значущої різниці з аналогічними даними до лікування та між показниками в підгрупах ($p > 0,05$).

Показники значень ЦК у сироватці крові хворих обох підгруп I групи через 90 діб після стоматологічного втручання були помірно зниженими (в підгрупі А на 7,3 %, В – 8,85 % ($p < 0,001$)) порівняно з аналогічними даними в I групі до лікування, але статистично значущої різниці між підгрупами не було ($p > 0,05$) (дод. Д).

5.3. Оцінка ефективності лікування пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості, не обтяжених супутньою герпесвірусною інфекцією, у віддалені терміни

Оцінка віддалених результатів лікування хворих на ХГП II ступеня тяжкості, не обтяжений супутньою ГВІ, проводилася через 6 місяців та 1 рік. Під час відвідування здійснювалися опитування пацієнтів, об'єктивний огляд з оцінкою клінічного стану тканин пародонта, біохімічні й імунологічні дослідження. Рентгенологічний статус хворих оцінювався через 1 рік.

Через 6 місяців у 54 (88,52 %) пацієнтів обох підгруп I групи спостерігалася клінічна картина стійкої ремісії. Скарги були відсутніми. При об'єктивному огляді ротової порожнини слизова оболонка ясен без ознак запалення, блідо-рожевого кольору. У 7 осіб (11,47 %: 4 (6,56 %) з підгрупи А, 3 (4,92 %) – В) спостерігалися слабо виражені ознаки запального процесу, незначні зубні відкладення у вигляді м'якого зубного нальоту в місцях скупченості зубів, причому в 5 (8,19 %) з них під назубними шинами. ВОР в таких пацієнтів становив ($19,91 \pm 0,78$) проти ($52,17 \pm 1,84$) до лікування, що складало статистично значущу різницю (61,83 %) між показниками ($p < 0,001$). Дані спостережень за динамікою індексних показників осіб з ХГП II ступеня без персистенції ГВІ у віддалені терміни після лікування наведені в дод. Е.

У пацієнтів підгрупи А відмічався незначний приріст значень гігієнічних і пародонтологічних показників порівняно з даними на 30-ту добу після проведеного закритого кюретажу (ОНІ-S – на 5,66 %; ПК – 6,36 %;

РЕЦ – 8,5 %; ЧС – 6,8 % ($p < 0,001$); РМА – 2,06 %; ВЕП – 2,79 % ($p > 0,001$)) порівняно з аналогічними даними на 90-ту добу. У підгрупі В збільшення становило: ПК – 7,04 % ($p < 0,001$); ОНІ-S – 4,27 %; РМА – 2,85 %; ВЕП – 2,44 %; РЕЦ – 3,03 %; ЧС – 3,15 % ($p > 0,001$) відповідно.

Викликає цікавість те, що в підгрупі А, яка була пролікована за Схемою 1, що включала в себе місцеве застосування антибіотиків, більшість індексів мали статистично значущий приріст відносно аналогічних значень на 90-ту добу після закритого кюретажу ($p < 0,001$). На нашу думку, вказане свідчить про те, що в порожнині рота таких пацієнтів з'явилися антибіотикорезистентні штами пародонтопатогенної мікрофлори, що може викликати та підтримувати запальний процес у тканинах пародонта.

У підгрупі В, яка була пролікована за Схемою 2, навпаки, індексна динаміка була більш позитивною та значення переважної більшості показників не мали статистично значущої різниці з даними на 90-ту добу після закритого кюретажу ($p > 0,05$). Пацієнтам обох підгруп І групи була проведена професійна гігієна ротової порожнини, надані рекомендації щодо гігієнічного догляду за ротовою порожниною.

Через 1 рік динаміка гігієнічних і пародонтологічних індексів майже не відрізнялася від даних, що спостерігалися при огляді через 6 місяців. Приріст значень показників у обох підгрупах не мав статистично значущої різниці ($p > 0,05$). Для проведення повторної процедури закритого кюретажу показань не було в жодного пацієнта І групи.

Динаміка показників кількості ясенної рідини, вмісту гістаміну та серотоніну в ній через 6 місяців і 1 рік представлена в дод. Ж. Дані через 6 місяців та 1 рік мали статистично значущу різницю з аналогічними показниками на 90-ту добу після закритого кюретажу в обох підгрупах І групи ($p < 0,001$). У підгрупі А кількість ясенної рідини зросла на 8,19 % через 6 місяців, 13,11 % – 1 рік ($p < 0,001$). У підгрупі В цей показник мав приріст на 6,78 % і 10,16 % відповідно ($p < 0,01$).

Вміст гістаміну в ясенній рідині, навпаки, давав від'ємний приріст: у

підгрупі А він знизився на 6,35 % через 6 місяців і зріс до показника на 90-ту добу через 1 рік ($p < 0,001$). У підгрупі В спостерігалася така ж тенденція: зменшення на 7,69 % через 6 місяців ($p < 0,001$) і збільшення до показника на 90-ту добу через 1 рік.

Вміст серотоніну в ясенній рідині також мав позитивну динаміку в бік зменшення: в підгрупі А на 8,3 % через 6 місяців ($p < 0,001$), до показника на 90-ту добу він зріс через 1 рік; В – 9,23 % ($p < 0,001$) і залишався сталим протягом року.

Вірогідність різниці між даними підгруп А та В І групи щодо показників ясенної рідини, вмісту в ній гістаміну та серотоніну не була статистично значущою через 6 місяців та 1 рік ($p > 0,05$). При дослідженні показників клітинного імунітету пацієнтів І групи також спостерігалася позитивна динаміка. Через 6 місяців відсотковий вміст CD3+ відносно аналогічного показника на 90-ту добу в підгрупі А зріс на 1,47 %, через 1 рік – 3,12 % ($p > 0,001$), що не мало статистично значущої різниці. У підгрупі В приріст показника теж не мав статистично значущої різниці зі значенням на 90-ту добу та становив 0,34 % через 6 місяців, 1,53 % – 1 рік ($p > 0,001$). Відсотковий вміст CD4+ мав збільшення в підгрупі А на 5,24 % через 6 місяців, 7,64 % – 1 рік ($p < 0,001$). У підгрупі В через 6 місяців він становив 3,65 %, 1 рік – 4,41 %, що не мало статистично значущої різниці з показниками на 90-ту добу ($p > 0,001$). Вірогідної різниці між підгрупами виявлено не було ($p < 0,05$).

Рівень CD8+, навпаки, знизився: в підгрупі А через 6 місяців на 1,13 %, 1 рік – 3,78 % ($p > 0,001$); В – на 0,8 % і 3,75 % відповідно ($p > 0,001$). Порівняння значень показників між підгрупами статистично значущої різниці не виявило ($p > 0,05$). Враховуючи вищезазначене, зросло значення імунорегуляторного індексу: в підгрупі А через 6 місяців на 6,25 %, 1 рік – 11,8 % ($p < 0,001$); В – на 4,63 % та 7,9 % відповідно ($p > 0,001$). Відмінність значення показників між підгрупами статистично значущої різниці не мала ($p > 0,05$).

Позитивна динаміка також спостерігалася відносно відсоткового вмісту CD16+: у підгрупі А через 6 місяців показник зріс на 1,24 %, 1 рік – 3,23 % ($p > 0,001$). У підгрупі В збільшення показника через 6 місяців становило 2,12 %, 1 рік – 3,01 % ($p > 0,001$). Статистично значущої відмінності між даними обох підгруп виявлено не було ($p > 0,05$). Показник відсоткового вмісту CD22+ за період спостереження помірно зростав у обох підгрупах І групи: в підгрупі А через 6 місяців збільшення становило 1,5 %, 1 рік – 2,62 % ($p > 0,001$); В – 0,62 % та 1,31 % відповідно ($p > 0,001$). Статистично значущої різниці між числовими значеннями показника обох підгруп не було ($p > 0,05$), хоча у відсотковому співвідношенні приріст у підгрупі А майже в 2 рази перевищував збільшення в підгрупі В.

Також не було суттєвих змін показників спонтанного й індукованого НСТ-тесту. Вірогідність їх різниці як між підгрупами, так і порівняно з аналогічними показниками на 90-ту добу в обох підгрупах через 6 місяців та 1 рік не була статистично значущою ($p > 0,05$). Динаміка показників клітинного імунітету пацієнтів з ХГП ІІ ступеня, не обтяженим персистуючою ГВІ, у віддалені терміни після лікування представлена в дод. 3.

Показники гуморального імунітету хворих обох підгруп І групи також мали позитивні зрушення порівняно з даними на 90-ту добу після проведення закритого кюретажу. Показники sIgA в ротовій рідині осіб підгрупи А через 6 місяців зросли на 4,67 %, 1 рік – 1,96 % порівняно з даними на 90-ту добу ($p > 0,001$). Концентрація sIgA в пацієнтів підгрупи В через 6 місяців збільшилася на 1,89 %, 1 рік – 0,94 % порівняно з показниками на 90-ту добу ($p > 0,001$). Статистично значущої різниці приросту цього показника між підгрупами не було ($p > 0,05$). У сироватці крові пацієнтів І групи рівень IgA порівняно з аналогічними даними на 90-ту добу через 6 місяців невірогідно знижувався: у підгрупі А на 1,72 %, В – 3,55 % ($p > 0,001$). Через 1 рік у підгрупі А цей показник дав позитивний приріст на 2,87 % ($p > 0,001$), хоча числове значення рівня IgA було меншим, ніж до лікування.

У підгрупі В через 1 рік спостерігалось зниження значення показника на 0,59 % ($p > 0,001$). Рівень IgG у сироватці крові пацієнтів І групи показував невірогідне зменшення протягом усього періоду спостереження. Через 6 місяців у хворих підгрупи А цей показник був зниженим на 4,81 %, В – 3,91 % ($p > 0,001$). Через 1 рік його зменшення становило: в підгрупі А – 2,14 %, В – 2,79 % ($p > 0,001$). Вірогідність різниці між підгрупами статистично значущою не була ($p > 0,05$). Також спостерігалось зниження рівня IgM в обох підгрупах (А – через 6 місяців на 4,52 %, 1 рік – 2,26 %; В – на 4,57 % і 3,2 % відповідно) порівняно з аналогічними показниками на 90-ту добу ($p > 0,001$). Між підгрупами статистично значущої різниці не було ($p > 0,05$).

Позитивні зрушення також спостерігалися в концентрації ЦК у сироватці крові пацієнтів І групи: через 6 місяців у підгрупі А було виявлене зниження цього показника на 5,87 %, В – 8,24 % ($p < 0,001$). Через 1 рік у підгрупі А спостерігалось збільшення відносно даних на 90-ту добу на 0,13 %, В – зменшення на 1,76 % ($p > 0,001$). Вірогідність різниці між підгрупами не була статистично значущою ($p > 0,05$). Динаміка показників гуморального імунітету пацієнтів з ХГП ІІ ступеня, не обтяженим персистуючою ГВІ, у віддалені терміни після лікування представлена в дод. ІІ.

Рентгенологічні дослідження хворих обох підгруп І групи показали, що на їхніх ортопантомограмах негативних змін у вигляді наростання деструктивних явищ не спостерігалось. Ретельний аналіз динаміки гігієнічних і пародонтологічних індексів, показників кількісного стану ясенної рідини, вмісту в ній гістаміну та серотоніну, клітинного та гуморального імунітету пацієнтів підгруп А та В показав, що значення аналогічних показників у обох підгрупах при порівнянні не мали статистично значущої різниці протягом усього терміну спостереження. Отже, порівняльна оцінка ефективності лікування хворих підгрупи А, що проводилося з застосуванням Схеми 1, та підгрупи В, для терапії яких була застосована

Схема 2, дала змогу свідчити про зіставність цих схем, оскільки результати їх застосування не мали статистично значущої різниці.

Матеріали розділу висвітлені в наступних публікаціях:

1. Кравченко АВ. Обґрунтування доцільності проведення закритого кюретажу у пацієнтів з генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості, асоційованого з персистою герпесвірусною інфекцією. *Експерим. і клін. медицина*. 2019;(2):86-92.
2. Volosovets TM, Kravchenko AV. Efficacy assessment of the scheme for prevention of herpesvirus infection manifestations in the oral cavity of patients with herpes-associated generalized moderate severity periodontitis. *Wiad Lek*. 2020;73(3):578-83.
3. Volosovets TM, Kravchenko AV. Improvement of the medical therapy regimens for patients with II degree generalized periodontitis at the stages of closed curettage and comparison of their efficacy. *Світ медицини та біології*. 2020;(1):27-31.

РОЗДІЛ 6
ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО
ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ ІІ СТУПЕНЯ,
АСОЦІЙОВАНОГО З ПЕРСИСТУЮЧОЮ ГЕРПЕСВІРУСНОЮ
ІНФЕКЦІЄЮ

6.1. Оцінка ефективності лікування пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом ІІ ступеня, асоційованим з персистуючою герпесвірусною інфекцією, в найближчі терміни

Для медикаментозного лікування осіб з ХГП ІІ ступеня, асоційованим з персистуючою ГВІ, після проведеного закритого кюретажу були запропоновані дві схеми терапії (Схеми 2 та 3). Залежно від використаної схеми пацієнти основної (ІІ) групи (78 осіб) були розділені на дві підгрупи: АІІ та ВІІ.

Для підгрупи АІІ (41 особа) була запропонована Схема 3, що передбачала застосування розчину фітокомплексу “Джерело-І” перед втручанням комплексно курсом 21 день: для внутрішнього прийому – 50-70 крапель на 100 мл води 2 рази на день за 40 хв перед прийомом їжі; полоскання порожнини рота – в пропорції 20-30 крапель на 1 столову ложку теплої води 3 рази на добу протягом 3-х тижнів; після проведення закритого кюретажу аплікації на уражену ділянку розчину фітокомплексу “Джерело-І” протягом 30 хв 2 рази на день протягом тижня.

Метою призначення фітокомплексу “Джерело-І” було запобігання виникненню маніфестних проявів герпесвірусної патології в порожнині рота пацієнтів на етапах лікування ХГП середнього ступеня тяжкості. Цей багатокомпонентний препарат містить водно-спиртові стандартизовані екстракти алое, подорожника, шавлії, крапиви, споришу, деревію, ехінацеї, звіробою, материнки, полину, безсмертника, чабрецю, череди, квітів календули, плодів калини, обліпихи, шипшини, фенхелю, ялівцю, кореня

кульбаби, родіоли, солодки, кореневища айру, оману, лапчатки, чаги. Він має антимікробну, противірусну, протизапальну дію, значно посилює репаративну функцію імунітету, причому потенціуюча дія препарату тим сильніша, чим більш виражена імунодепресія. При застосуванні на СОПР препарат швидко зменшує запальні явища. Має хорошу сумісність, його можна використовувати не тільки самостійно, але й з іншими препаратами в комплексному лікуванні більшості захворювань. [278-280]

Для підгрупи ВІІ (37 осіб) була запропонована Схема 2, що була ефективною для медикаментозного супроводу пацієнтів підгрупи ВІ і не передбачала застосування розчину фітокомплексу “Джерело-І” та місцевого використання антибіотиків. Контрольний огляд пацієнтів проводився на 3-тю добу після втручання, зважаючи на термін розчинення адгезивної пов’язки (Reso-pac) у порожнині рота.

Як група порівняння до цього розділу дослідження була включена 31 особа з ХГП ІІ ступеня, не обтяжена персистою ГВІ (підгрупа ВІ групи), яка отримала медикаментозне лікування за Схемою 2.

Ефективність проведеного лікування оцінювалася в найближчі терміни після терапії (через тиждень після здійснення закритого кюретажу) за динамікою скарг, гігієнічних і пародонтологічних індексів, а також показників динаміки ясенної рідини та вмісту в ній гістаміну та серотоніну як біохімічних маркерів наявності й інтенсивності запального процесу в крайовому пародонті, термінами одужання.

Провівши аналіз скарг пацієнтів ІІ групи до й одразу після лікування, констатували, що протягом тижня після операції закритого кюретажу у хворих на ХГП ІІ ступеня, асоційований з персистою ГВІ, в обох підгрупах спостерігалися скарги на: біль і свербіж в яснах, кровоточивість і неприємні відчуття під час прийому їжі та чищення зубів, чутливість зубів до зовнішніх подразників.

При контрольному огляді на 3-тю добу після проведення закритого кюретажу запальні явища ексудації та больові відчуття в ділянці виконання

втручання зникли. Зазвичай ознаки вираженого запального процесу в переважній більшості пацієнтів обох підгруп II групи зникали на 3-тю добу. Через тиждень скарги на свербіж в яснах відмічалися в 3 (7,41 %) осіб підгрупи АІІ, 7 (18,92 %) – ВІІ. Скарги на незначну кровоточивість ясен були в 5 (12,19 %) пацієнтів підгрупи АІІ, 8 (21,62 %) – ВІІ. Неприємні відчуття під час прийому їжі та чищення зубів спостерігалися в 15 (36,59 %) осіб підгрупи АІІ, 17 (45,94 %) – ВІІ. На неприємний запах з порожнини рота після лікування скаржилися 4 (9,76 %) і 9 (29,03 %) пацієнтів підгруп АІІ та ВІІ відповідно.

Підвищена чутливість зберігалася в 13 (31,7 %) осіб підгрупи АІІ, 14 (37,83 %) – ВІІ, що можна пояснити РЕЦ слизової оболонки ясенного краю та наявністю клиноподібних дефектів. Також суттєво зменшилася рухливість зубів у пацієнтів обох підгруп II групи.

Ускладнення у вигляді маніфестних проявів ГВІ на СОПР виникли в 2 (4,88 %) осіб підгрупи АІІ, 11 (29,73 %) – ВІІ. Таким хворим призначався інозин пранобекс 500 мг у дозуванні по 2 таблетки 4 рази на добу протягом 6 днів з пролонгуванням до 6 тижнів по 2 таблетки 3 рази на добу 2 рази на тиждень.

Інозин пранобекс приписувався як імуномодулюючий засіб з противірусною активністю. Ефективність комплексу визначається присутністю інозину; пранобекс підвищує його доступність для лімфоцитів. Інозин підсилює противірусну активність інтерферонів, їх продукцію Т-хелперами; підвищує активність зрілих Т-лімфоцитів, стимулює активність природних кілерів і Т-хелперів; активує синтез інтерлейкіну-2; стимулює хемотаксичну та фагоцитарну активність моноцитів, макрофагів і поліморфноядерних клітин; впливає на В-лімфоцити, підвищуючи синтез антитіл. Противірусна дія обумовлена придушенням реплікації ДНК та РНК вірусів шляхом зв'язування з рибосомами уражених вірусом клітин і зміни їхньої стереохімічної будови. Препарат активний при лікуванні пацієнтів з імунодефіцитними станами, що викликані ВПГ-1,2, ВЕБ і ЦМВ. Також

одним з показань до призначення препарату є післяопераційний період і період реконвалесценції у хворих з вірусоносійством відносно ГВІ. [267,268,275]

Отже, порівняно зі скаргами пацієнтів обох підгруп до лікування, можна стверджувати, що переважно, за виключенням осіб з ускладненнями у вигляді маніфестних проявів ГВІ, динаміка скарг у II групі після проведеного лікування була позитивною, оскільки відсоток зменшення скарг у пацієнтів був статистично значущим ($p < 0,05$). Динаміка скарг осіб обох підгруп продемонстрована в дод. К.

Загоєння поверхні ділянки втручання відбулося через $(5 \pm 1,26)$ діб після проведення маніпуляції в пацієнтів підгрупи АII, $(6 \pm 2,18)$ – ВII, про що свідчила нормалізація показників клінічних індексів, представлених у дод. Л.

Аналізуючи отримані дані, визначили, що значення показника гігієни на 7-му добу після проведеного кюретажу вірогідно знижувалися порівняно з аналогічними даними до лікування: в підгрупі АII – на 67,98 %, ВII – 61,66 %, що мало статистично значущу різницю як між підгрупами АII та ВII ($p < 0,01$), так і між вказаними підгрупами та групою порівняння ($p < 0,05$). Через 90 діб тенденція в бік зниження зберігалася та складала в підгрупі АII 69,16 %, ВII – 56,91 %, що становило статистично значущу різницю ($p < 0,01$) між підгрупами основної групи та групою порівняння ($p < 0,05$).

Показники РМА через 7 діб мали від'ємний приріст (у підгрупі АII – 68,76 %, ВII – 63,72 % ($p < 0,01$)) відносно значень аналогічного показника до лікування. Через 90 діб значення РМА в підгрупі АII зменшилося на 73,29 %, ВII – 69,43 % щодо даних у пацієнтів II групи до лікування, що мало статистично значущу різницю в значенні цього показника як між підгрупами основної групи ($p < 0,01$), так і відносно групи порівняння ($p < 0,05$).

Глибина ПК через 7 діб теж зменшилася в підгрупі АII на 12,24 %, ВII – 7,69 % ($p < 0,01$) порівняно зі значеннями цього показника до лікування, через 90 діб дані ПК не мали змін в обох підгрупах основної групи, хоча були вірогідно меншими, ніж аналогічний показник у групі порівняння ($p < 0,05$).

Значення ВЕП також мали позитивну динаміку відносно аналогічного показника до лікування: через 7 діб у підгрупі АІІ спостерігався негативний приріст цього показника на 4,02 % зі збереженням цього значення через 90 діб; ВІІ – 1,61 % зі збереженням значення через 90 діб, що не мало статистично значущої різниці між підгрупами АІІ та ВІІ ($p > 0,01$), становило статистично значущу різницю в 21,88 % ($p < 0,05$) з показником групи порівняння.

Показник РЕЦ через 7 діб, навпаки, збільшив своє значення за рахунок зменшення набряку маргінального краю ясен (у підгрупі АІІ – на 4,6 %, ВІІ – 18,39 %), що було статистично значущим не тільки до значень даного показника до лікування ($p < 0,001$), але і після терапії між підгрупами та групою порівняння ($p < 0,05$). Через 90 діб ці показники змін не зазнали.

Динаміка показника ЧС також була позитивною: через 7 діб його зниження в підгрупі АІІ становило 28,85 %, ВІІ – 19,71 %. Через 90 діб зменшення цього показника в підгрупі АІІ складало 29,81 %, ВІІ – 24,51 % порівняно з даними до лікування ($p < 0,01$), що становило статистично значущу різницю між підгрупами ІІ групи ($p < 0,05$), хоча з аналогічним показником групи порівняння статистично значущої різниці виявлено не було ($p > 0,05$).

Показники кількості ясенної рідини та вмісту в ній гістаміну та серотоніну також зазнали позитивних змін. Кількість ясенної рідини в підгрупі АІІ через 7 діб після проведення закритого кюретажу зменшилася на 57,41 %, 90 діб – 81,38 %; ВІІ – на 56,21 % і 79,13 % відповідно ($p < 0,001$). Вірогідність різниці цього показника між підгрупами АІІ, ВІІ та групою порівняння статистичної значущості не мала ($p > 0,05$).

Вміст гістаміну в ясенній рідині на 7-му добу після втручання в підгрупі АІІ впав на 52,78 %, ВІІ – 36,11 % ($p < 0,001$), що мало статистично значущу різницю між підгрупами АІІ та ВІІ ($p < 0,05$). Слід зазначити, що аналогічний показник групи порівняння вірогідно перевищував значення підгруп АІІ та ВІІ ($p < 0,05$). Через 90 діб вміст гістаміну в підгрупі АІІ був

нижчим за аналогічний показник до лікування на 61,11 %, ВІІ – 47,22 % ($p < 0,001$). Вірогідність різниці цього показника між підгрупами АІІ, ВІІ та групою порівняння була статистично значущою ($p < 0,05$).

Показники вмісту серотоніну в ясенній рідині теж мали позитивну динаміку в бік зниження на 7-му та 90-ту доби. У підгрупі АІІ на 7-му добу він був меншим, ніж до лікування, на 54,55 % і вірогідно перевищував аналогічний показник пацієнтів групи порівняння ($p < 0,05$). У підгрупі ВІІ вміст серотоніну в ясенній рідині впав на 36,36 % ($p < 0,001$) і не мав статистично значущої різниці з аналогічним показником групи порівняння ($p > 0,05$). Через 90 діб показники вмісту серотоніну в групі АІІ були зниженими на 63,64 %, ВІІ – 51,52 % ($p < 0,001$). Вірогідність різниці цього показника між підгрупами АІІ та ВІІ була статистично значущою ($p < 0,05$). Відносно групи порівняння значення вмісту серотоніну в ясенній рідині пацієнтів підгрупи АІІ мало вірогідну відмінність ($p < 0,05$), аналогічний показник підгрупи ВІІ статистично значущої різниці не мав ($p > 0,05$).

Отримані результати свідчать, що статистично значуще зниження показників кількості ясенної рідини, вмісту в ній гістаміну та серотоніну вказує на досягнення пацієнтами з ХГП ІІ ступеня, асоційованим з персистуючою ГВІ, ремісії захворювання. Зменшення в ясенній рідині медіаторів запалення свідчить про стихання запального процесу, причому показники підгрупи АІІ, для лікування якої застосовували Схему 3, мали більш виражену позитивну динаміку, ніж пацієнти підгрупи ВІІ та групи порівняння.

Динаміка кількості ясенної рідини, вмісту в ній гістаміну та серотоніну в осіб ІІ групи до та в найближчі терміни після лікування представлена в дод. М.

Показники гуморального та клітинного імунітету пацієнтів з ХГП ІІ ступеня, асоційованим з персистуючою ГВІ, досліджували через 90 діб після проведеного закритого кюретажу.

Динаміка показників клітинного імунітету хворих ІІ групи через 90 діб

після проведення закритого юретажу представлена в дод. Н.

Відсоткова кількість CD3+-лімфоцитів зросла порівняно з аналогічним показником до лікування: в підгрупі АІІ на 11,61 %, ВІІ – 2,51 % ($p < 0,001$), що мало статистично значущу різницю між підгрупами основної групи ($p < 0,05$) і не було статистично значущим відносно групи порівняння.

Також спостерігалось незначне зростання відсоткового вмісту CD4+ (у підгрупі АІІ на 5,64 %, ВІІ – 0,3 %; $p < 0,001$), що мало вірогідну відмінність між підгрупами основної групи ($p < 0,05$) і було істотно меншим, ніж аналогічний показник групи порівняння ($p < 0,05$).

Відсоткова кількість CD8+, навпаки, помірно знизилася: на 13,79 % у підгрупі АІІ, 6,8 % – ВІІ ($p < 0,001$), що склало статистично значущу різницю між підгрупами основної групи ($p < 0,05$). Відносно групи порівняння приріст показника підгрупи АІІ не був статистично значущим ($p > 0,05$), хоча в підгрупі ВІІ він мав вірогідну різницю ($p < 0,05$).

Значення імунорегуляторного індексу також підвищилися: в підгрупі АІІ на 21,9 %, ВІІ – 7,62 %, що склало статистично значущу різницю з аналогічним показником до лікування ($p < 0,001$). Відносно групи порівняння приріст цього показника в підгрупах основної групи мав статистично значущі відмінності ($p < 0,05$). Різниця даних між підгрупами АІІ та ВІІ також була достовірною ($p < 0,05$).

Відсоткова кількість CD16+ в підгрупі АІІ зросла на 36,1 %, ВІІ – 18,82 %, що склало статистично значущу різницю з показниками обох підгруп до лікування ($p < 0,001$) і мало вірогідні відмінності від аналогічних даних групи порівняння ($p < 0,05$). Значення цього показника в підгрупі АІІ майже в 2 рази перевищувало його величину в підгрупі ВІІ, що мало статистично значущу різницю ($p < 0,05$) між показниками обох підгруп основної групи.

Значення CD22+ також мало позитивний приріст: у підгрупі АІІ на 13,31 % ($p < 0,001$), ВІІ – 3,26 % ($p > 0,001$). Різниця збільшення цього показника була статистично значущою як між підгрупами основної групи,

так і між підгрупою АІІ та групою порівняння ($p < 0,05$), не мала статистичної значущості між показниками підгрупи ВІІ та групою порівняння ($p > 0,05$).

Показники спонтанного й індукованого НСТ-тесту на 90-ту добу після проведення закритого кюретажу зросли в пацієнтів обох підгруп основної групи. У підгрупі АІІ приріст спонтанного НСТ-тесту становив 14,77 % ($p < 0,001$), що на 10,17 % перевищувало показник підгрупи ВІІ ($p < 0,05$) і на 12,93 % – групи порівняння ($p < 0,05$). Аналогічний показник осіб підгрупи ВІІ на мав статистично значущої різниці з даними групи порівняння ($p > 0,05$) і значенням до лікування ($p > 0,001$). Показник індукованого НСТ-тесту на 90-ту добу після проведення закритого кюретажу в підгрупі АІІ на 8,94 % перевищував аналогічні значення до лікування ($p < 0,001$), 5,4 % – показника підгрупи ВІІ, 7,65 % – групи порівняння, що мало статистично значущу різницю ($p < 0,05$). Аналогічний показник підгрупи ВІІ не мав вірогідної різниці як між показником цієї підгрупи до лікування ($p > 0,001$), так і з даними індукованого НСТ-тесту групи порівняння ($p > 0,05$).

Динаміка показників гуморального імунітету пацієнтів з ХГП ІІ ступеня, асоційованим з персистуючою ГВІ, на 90-ту добу після лікування представлена в дод. П.

Оцінка динаміки показників гуморального імунітету вказала на позитивні зрушення в даного контингенту пацієнтів через 90 діб після проведення закритого кюретажу. В осіб підгрупи АІІ показники концентрації sIgA в ротовій рідині зросли на 42,95 %, ВІІ – 27,46 % ($p < 0,001$) порівняно з аналогічними даними до початку лікування. Значення цього показника перевищували дані групи порівняння (в підгрупі АІІ на 33,68 %, ВІІ – 18,19 %), що склало статистично значущу різницю як між підгрупами основної групи, так відносно групи контролю ($p < 0,05$). Показники IgA в сироватці крові пацієнтів обох підгруп ІІ групи через 90 діб після проведення закритого кюретажу знизилися (в підгрупі АІІ на 23,88 %, ВІІ – 17,41 %; $p < 0,001$) і мали статистично значущу різницю між підгрупами основної групи ($p < 0,05$). Щодо групи порівняння різниця між від'ємним приростом

показника в підгрупі АІІ становила 13,3 % ($p < 0,05$), ВІІ – 6,83 % ($p < 0,05$).

Показники IgG у сироватці крові також суттєво зменшилися (на 31,59 % у підгрупі АІІ, 25,31 % – ВІІ), що склало статистично значущу різницю з аналогічним показником до лікування ($p < 0,001$) і між підгрупами основної групи ($p < 0,05$), хоча різниця цього показника між підгрупою ВІІ основної групи та групою порівняння не була статистично значущою ($p > 0,05$). Різниця між підгрупою АІІ та групою порівняння становила 6,8 % ($p < 0,05$). Динаміка показника IgM у сироватці крові пацієнтів обох підгруп І групи була позитивною: його зниження в підгрупі АІІ становило 27,74 % ($p < 0,001$), що на 9,94 % перевищувало зменшення аналогічного показника в підгрупі ВІІ (17,8 %) і на 24,65 % – групі порівняння ($p < 0,05$). Різниця в динаміці цього показника між підгрупою ВІІ та групою порівняння теж була статистично значущою та становила 14,71 % ($p < 0,05$).

Показники значень ЦК у сироватці крові пацієнтів обох підгруп І групи через 90 діб після стоматологічного втручання були помірно зниженими (в підгрупі АІІ на 13,2 %, ВІІ – 10,49 %; $p < 0,001$) порівняно з аналогічними даними в ІІ групі до лікування, але статистично значущої різниці як між підгрупами, так і з групою порівняння не мали ($p > 0,05$).

6.2. Оцінка ефективності лікування пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом ІІ ступеня, асоційованим з персистуючою герпесвірусною інфекцією, у віддалені терміни

Оцінка віддалених результатів лікування пацієнтів з ХГП ІІ ступеня тяжкості, асоційованим з персистуючою ГВІ, проводилася через 6 місяців та 1 рік. Під час відвідування здійснювалися опитування пацієнтів, об'єктивний огляд з оцінкою клінічного стану тканин пародонта, біохімічні й імунологічні дослідження. Рентгенологічний статус пацієнтів оцінювався через 1 рік.

Через 6 місяців у 58 (74,35 %) пацієнтів обох підгруп ІІ групи спостерігалася клінічна картина ремісії. Скарги були відсутніми. При

об'єктивному огляді ротової порожнини слизова оболонка ясен була без ознак запалення, блідо-рожевого кольору. При доторку кровоточивості в цих пацієнтів не спостерігалось. Слабко виражені ознаки запального процесу були виявлені в 20 (25,64 %) осіб: 6 (7,69 %) з підгрупи АІІ, 14 (17,95 %) – ВІІ. У цих пацієнтів спостерігалися незначні зубні відкладення у вигляді м'якого зубного нальоту в місцях скупченості зубів, причому в 13 (16,67 %) з них під назубними шинами. ВОР в таких осіб становив ($24,04 \pm 0,83$) проти ($61,8 \pm 1,92$) до лікування, що складало статистично значущу різницю (61,1 %) між показниками ($p < 0,001$).

Дані спостережень за динамікою індексних показників пацієнтів з ХГП ІІ ступеня без персистенції ГВІ у віддалені терміни після лікування наведені в дод. Р.

У хворих підгрупи АІІ відмічався незначний приріст значень гігієнічних і пародонтологічних показників порівняно з даними на 90-ту добу після проведеного закритого кюретажу: ОНІ-S – на 5,13 %; РМА – 18,38 %; РЕЦ – 8,79 %; ЧС – 14,38 % ($p < 0,001$); ПК – 1,19 %; ВЕП зменшувалася на 3,35 % ($p > 0,001$). У підгрупі ВІІ приріст становив: ОНІ-S – 21,1 %; РМА – 19,93 %; ПК – 5,68 %; РЕЦ – 8,74 %; ЧС – 14,01 % ($p < 0,001$). Значення ВЕП мало від'ємний приріст на 2,45 % ($p > 0,001$).

Викликає цікавість те, що в підгрупі АІІ, яка була пролікована за Схемою 3, що передбачала комплексне застосування розчину фітокомплексу “Джерело-І” перед втручанням і під час медикаментозного супроводу найближчого періоду після закритого кюретажу, індексна динаміка була позитивнішою. Деякі показники (ОНІ-S, ПК, ВЕП) не мали статистично значущої різниці з аналогічними показниками групи порівняння ($p > 0,05$). Приріст показників РМА, РЕЦ та ЧС вірогідно перевищував значення аналогічних показників групи порівняння на 15,53 %, 5,76 % та 10,88 % відповідно ($p < 0,05$).

У підгрупі ВІІ, що була пролікована за Схемою 2, навпаки, індексна динаміка була менш позитивною, приріст значень переважної більшості

показників мав статистично значущу різницю як з показниками на 90-ту добу після закритого кюретажу ($p < 0,001$), так і даними групи порівняння ($p < 0,05$). Статистично значущої різниці між показниками РМА, ВЕП, РЕЦ та ЧС в підгрупах АІ та ВІ виявлено не було ($p > 0,05$). Між показниками ОНІ-S і ПК у підгрупах ІІ групи спостерігалася різниця приросту в 15,97 % і 4,49 % відповідно.

Пацієнтам обох підгруп ІІ групи була проведена професійна гігієна ротової порожнини, надані рекомендації відносно гігієнічного догляду за ротовою порожниною. Хворим підгрупи АІ додатково був призначений повторний курс фітокомплексу “Джерело-І” тривалістю 21 день: для внутрішнього прийому – 50-70 крапель на 100 мл води 2 рази на день за 40 хв перед прийомом їжі; полоскання порожнини рота – в пропорції 20-30 крапель на 1 столову ложку теплої води 3 рази на добу протягом 3-х тижнів.

Через 1 рік динаміка пародонтологічних індексів РМА, ПК, ВЕП, РЕЦ та ЧС майже не відрізнялася від аналогічних показників, що спостерігалися при огляді пацієнтів через 6 місяців. Приріст значень цих показників у обох підгрупах не мав статистично значущої різниці ($p > 0,05$). Показник ОНІ-S мав негативну динаміку відносно даних через 6 місяців (у підгрупі АІ збільшення на 20,51 %, ВІ – 15,59 %; $p < 0,001$), хоча абсолютне числове значення цього показника в підгрупі ВІ перевищувало аналогічне в підгрупі АІ на 52,04 % ($p > 0,05$).

Відносно групи порівняння значення гігієнічних і пародонтологічних індексів пацієнтів ІІ групи, крім показників ВЕП та РЕЦ, мало статистично значущу різницю ($p < 0,05$), що свідчило про негативний вплив персистуючої ГВІ на стан тканин пародонта в осіб-вірусоносіїв у віддалені терміни після лікування. Проте, якщо порівнювати ці показники з аналогічними даними пацієнтів ІІ групи до проведеного лікування, то, безперечно, простежується позитивна динаміка в осіб обох підгруп. Через 1 рік для виконання повторної процедури закритого кюретажу в пацієнтів обох підгруп ІІ групи показань не було.

Значення показників кількості ясенної рідини, вмісту в ній гістаміну та серотоніну через 6 місяців і 1 рік не мали статистично значущої різниці з аналогічними даними на 90-ту добу після закритого кюретажу в обох підгрупах II групи ($p > 0,001$). У підгрупі АII кількість ясенної рідини зросла на 2,78 % через 6 місяців, 7,4 % – 1 рік. У підгрупі ВII цей показник мав приріст на 4,13 % через 6 місяців, 8,26 % – 1 рік ($p > 0,05$). Різниця цього показника з аналогічними даними групи порівняння в підгрупі АII склала 4 % через 6 місяців, 2,76 % – 1 рік; ВII – 2,65 % та 1,9 % відповідно ($p > 0,05$) (дод. С).

Приріст показника вмісту гістаміну в ясенній рідині відносно даних на 90-ту добу в підгрупі АII склав 7,86 % через 6 місяців, він збільшився до 11,42 % через 1 рік ($p < 0,001$). У підгрупі ВII спостерігалася така ж тенденція: ріст вмісту гістаміну на 10,52 % через 6 місяців, 18,94 % – 1 рік ($p < 0,001$). Відносно групи порівняння різниця показника склала: в підгрупі АII – 15,55 % через 6 місяців, 11,42 % – 1 рік ($p < 0,05$); ВII – 18,21 % і 18,94 % відповідно ($p < 0,05$), хоча порівняно з аналогічними даними пацієнтів обох підгруп до лікування динаміка була позитивною.

Вміст серотоніну в ясенній рідині також мав певні зрушення порівняно з аналогічним показником на 90-ту добу: в підгрупі АII він зріс на 11,6 % через 6 місяців, 17,5 % – 1 рік ($p < 0,001$); ВII – 18,75 % і 31,88 % відповідно ($p < 0,001$), що мало статистично значущу різницю як між показниками підгруп АII та ВII, так і між даними обох підгруп II групи та групи порівняння ($p < 0,05$), хоча відносно аналогічних значень вмісту серотоніну в ясенній рідині пацієнтів II групи до лікування спостерігалася позитивна динаміка. Порівняльну динаміку кількості ясенної рідини та вмісту в ній гістаміну та серотоніну в осіб основної групи та групи порівняння до, в найближчі та віддалені терміни після лікування демонструють рис. 6.1-6.3.

При дослідженні показників клітинного імунітету пацієнтів II групи у віддалені терміни після терапії спостерігалися певні зрушення відносно

аналогічних даних на 90-ту добу після лікування.

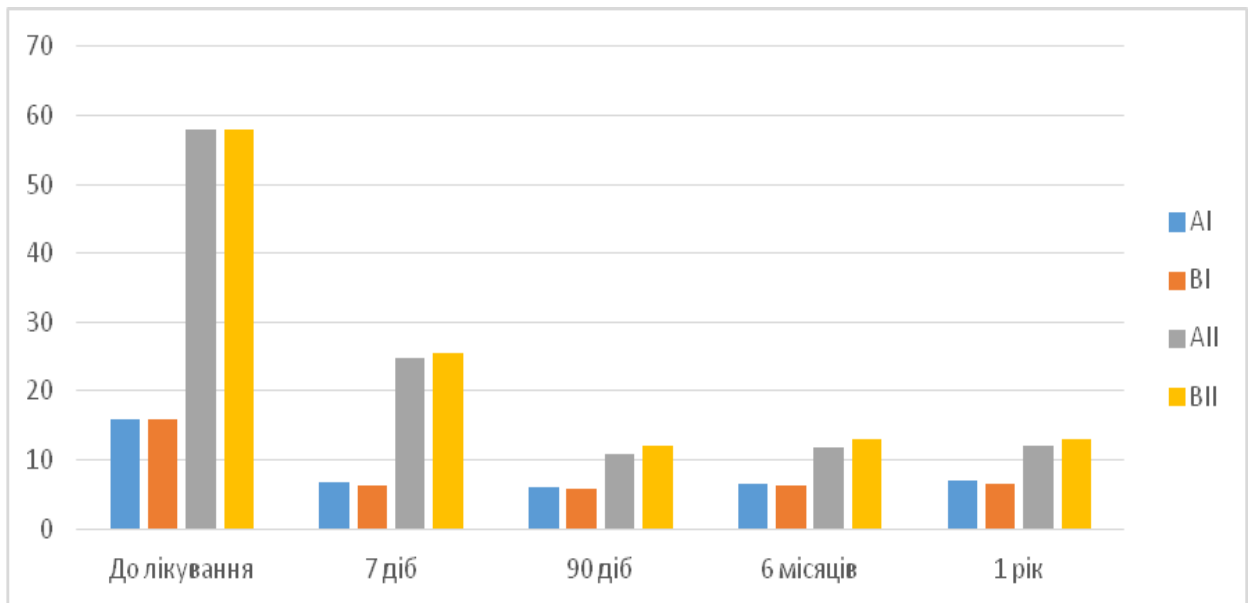


Рис. 6.1. Порівняльна динаміка кількості ясенної рідини в осіб основної групи та групи порівняння до, в найближчі та віддалені терміни після лікування.

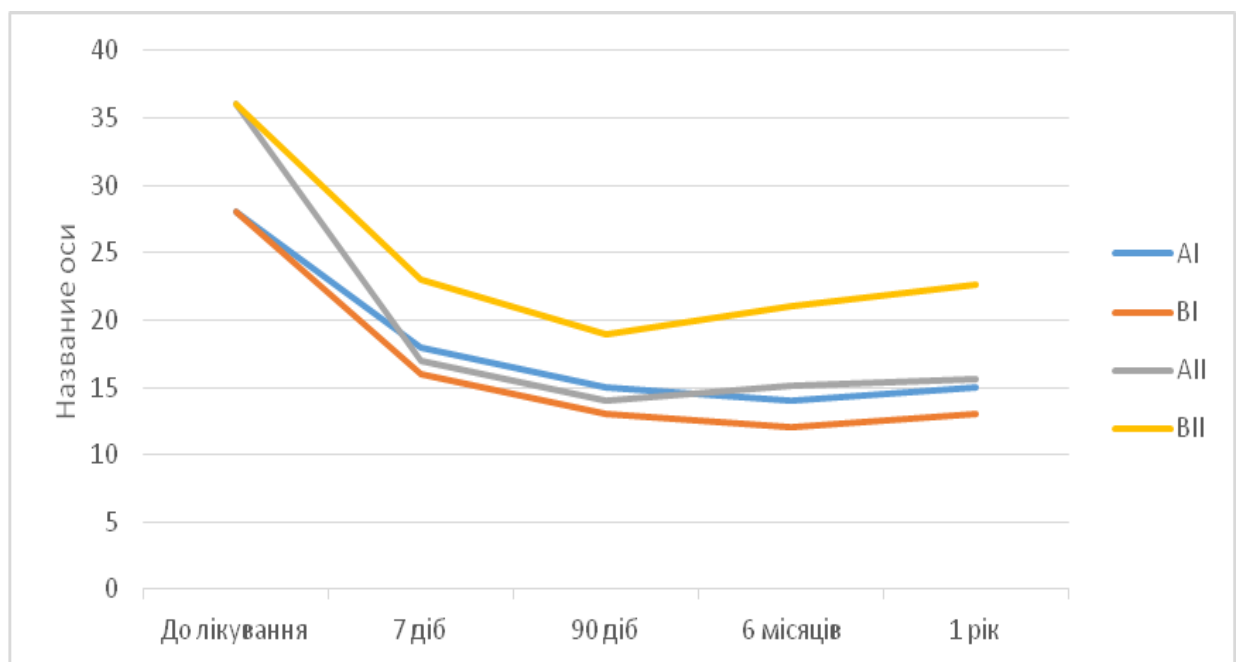


Рис. 6.2. Порівняльна динаміка вмісту гістаміну в ясенній рідині в осіб основної групи та групи порівняння до, в найближчі та віддалені терміни після лікування.

Через 6 місяців відсотковий вміст CD3+ відносно аналогічного

показника на 90-ту добу в підгрупі АІ зріс на 3,9 % ($p>0,001$), 1 рік – 5,08 % ($p<0,001$). У підгрупі ВІ приріст показника не мав статистично значущої різниці зі значенням на 90-ту добу та становив через 6 місяців 0,98 %, а через 1 рік знизився на 1,47 % ($p>0,001$). Між підгрупами АІ та ВІ різниця показника не була статистично значущою ($p>0,05$) через 6 місяців і набула вірогідності через 1 рік ($p<0,05$). Відносно групи порівняння зміни цього показника не мали статистично значущої різниці як через 6 місяців, так і через 1 рік ($p>0,05$).

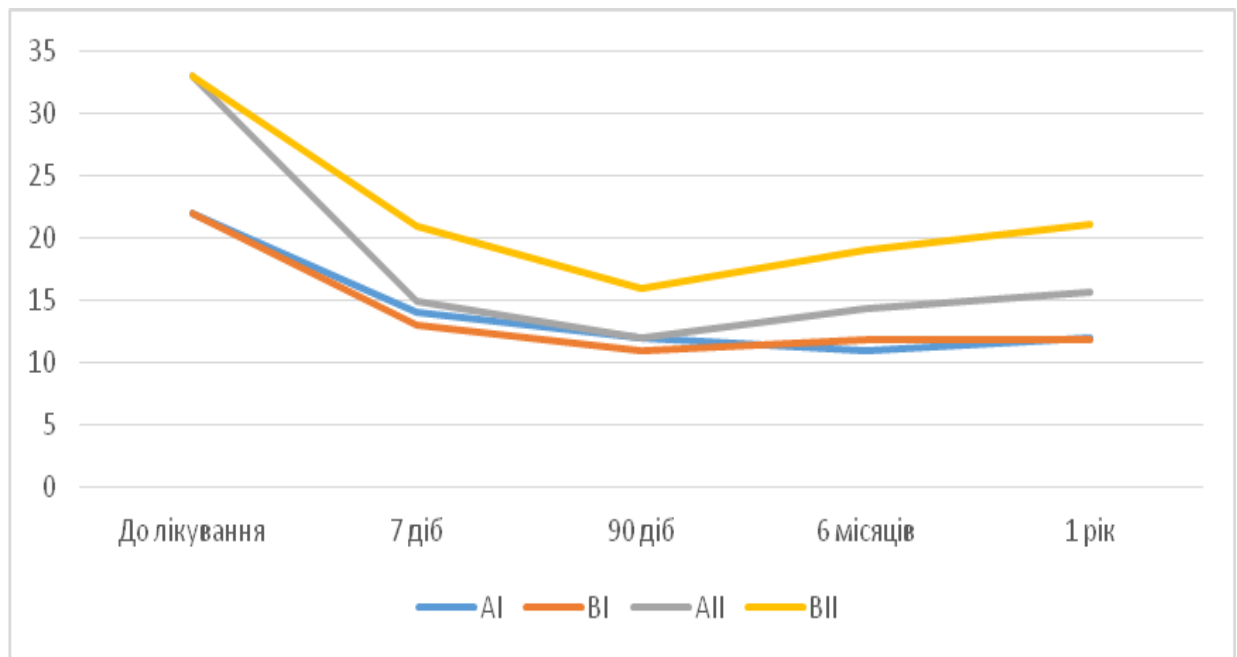


Рис. 6.3. Порівняльна динаміка вмісту серотоніну в ясенній рідині в осіб основної групи та групи порівняння до, в найближчі та віддалені терміни після лікування.

Відсотковий вміст CD4+ мав приріст у підгрупі АІІ на 5,06 % ($p<0,001$) через 6 місяців, 3,37 % – 1 рік ($p>0,001$); ВІІ – 3,99 % і 3,25 % відповідно, що не мало статистично значущої різниці з показниками на 90-ту добу ($p>0,001$). Вірогідної різниці між підгрупами АІІ та ВІІ в показниках протягом терміну спостереження виявлено не було ($p>0,05$). Відносно групи порівняння динаміка цього показника і через 6 місяців, і через 1 рік статистично значущої різниці не мала (дод. Т).

Приріст показника відсоткового вмісту CD8+ відносно аналогічних

даних на 90-ту добу після лікування в підгрупі АІІ мав від'ємні значення: через 6 місяців він знизився на 12,3 %, через 1 рік його значення підвищилися на 3,44 %, що не мало статистично значущої різниці з показниками через 6 місяців ($p>0,001$). У підгрупі ВІІ через 6 місяців значення цього показника знизилося на 5,62 % відносно аналогічних даних на 90-ту добу після лікування, а через 1 рік зросли на 2,98 % щодо показника через 6 місяців ($p>0,001$). Порівняння значень показників між підгрупами АІІ та ВІІ мало статистично значущу різницю через 6 місяців і 1 рік ($p<0,05$). Відносно аналогічного показника групи порівняння вірогідну різницю мали дані підгрупи АІІ. Між показниками підгрупи ВІІ та групи порівняння статистично значущої різниці не виявлено ($p>0,05$).

Враховуючи вищезазначене, зросло і значення імунорегуляторного індексу відносно аналогічного показника на 90-ту добу після лікування: в підгрупі АІІ на 20,31 % через 6 місяців, 14,6 % – 1 рік ($p<0,001$); ВІІ – 9,73 % і 6,19 % відповідно ($p>0,001$). Зниження значення імунорегуляторного індексу в підгрупі АІІ через рік було вірогідним ($p<0,001$) тоді як зниження аналогічного показника в підгрупі ВІІ статистично значущої різниці не мало ($p>0,001$). Відмінність значення цих показників між підгрупами АІІ, ВІІ та групою порівняння була статистично значущою ($p<0,05$).

Позитивна динаміка також спостерігалася відносно відсоткового вмісту CD16+ щодо аналогічного показника на 90-ту добу після лікування: в підгрупі АІІ показник зріс на 3,94 % через 6 місяців, 3,46 % – 1 рік; ВІІ – 2,95 % та 1,01 % відповідно. Зниження показника протягом року в обох підгрупах ІІ групи статистичної значущості не мало ($p>0,001$). Статистично значущої відмінності між показниками підгруп АІІ, ВІІ та групи порівняння виявлено не було ($p>0,05$).

Показник відсоткового вмісту CD22+ через 6 місяців помірно зростав у обох підгрупах ІІ групи відносно аналогічних даних на 90-ту добу після

лікування: в підгрупі АІІ приріст показника становив 3,31 %, ВІІ – 1,71 % ($p > 0,001$). Проте через 1 рік цей показник дав від'ємний приріст: у підгрупі АІІ до 0,56 %, ВІІ – 2,47 % ($p > 0,001$). Статистично значущої різниці між відсотковими співвідношеннями показника обох підгруп не було ($p > 0,05$), хоча числові значення показника підгрупи ВІІ в 4,41 раза перевищували приріст даних підгрупи АІІ.

Також спостерігалися суттєві зміни в динаміці показників спонтанного й індукованого НСТ-тесту. Через 6 місяців підвищення значення спонтанного НСТ-тесту відносно аналогічного показника на 90-ту добу після лікування становило: в підгрупі АІІ – 1,15 % ($p > 0,001$), ВІІ – 5,11 % ($p < 0,001$), що мало статистично значущу відмінність між підгрупою ВІІ та групою порівняння ($p < 0,05$), не мало вірогідної різниці між підгрупами основної групи ($p > 0,05$). Через 1 рік відбулися підвищення цього показника в підгрупі АІІ відносно 90-ї доби на 0,25 % ($p > 0,001$) і зниження щодо показника 6 місяців на 0,9 % ($p > 0,001$). У підгрупі ВІІ через рік цей показник зменшився на 0,71 % ($p > 0,001$) відносно 90-ї доби та на 5,82 % – показника 6 місяців ($p < 0,001$). Вірогідність різниці цих показників як між підгрупами, так і порівняно з аналогічними даними на 90-ту добу в обох підгрупах через 1 рік статистично значущою не була ($p > 0,05$). Показники індукованого НСТ-тесту не мали статистично значущої різниці між підгрупами АІІ, ВІІ та групою порівняння через 6 місяців ($p > 0,05$). Проте через 1 рік відбулося зниження цього показника відносно 6 місяців: у підгрупі АІІ на 5,52 % ($p < 0,001$), ВІІ – 5,49 % ($p < 0,001$), що не мало статистично значущої різниці між підгрупами АІІ, ВІІ та групою порівняння ($p > 0,05$).

Позитивні зрушення порівняно з показниками на 90-ту добу після проведеного закритого кюретажу також мали показники гуморального імунітету пацієнтів обох підгруп ІІ групи. Показники sIgA в ротовій рідині через 6 місяців у осіб підгрупи АІІ зросли на 1,97 %; ВІІ – 1,65 % порівняно з показниками на 90-ту добу ($p > 0,001$), що не мало статистично значущої

різниці між підгрупами АІІ та ВІІ. Щодо групи порівняння різниця цього показника також не була статистично значущою ($p > 0,05$). Концентрація sIgA через 1 рік у пацієнтів підгрупи АІІ знизилася на 0,49 %, ВІІ – на 1,66 % ($p > 0,001$), що також не мало статистично значущої різниці як між підгрупами основної групи, так і щодо аналогічного показника групи порівняння ($p > 0,05$).

У сироватці крові пацієнтів ІІ групи рівень IgA порівняно з аналогічними показниками на 90-ту добу через 6 місяців знижувався: у підгрупі АІІ на 1,3 %; ВІІ – 3,1 % ($p > 0,001$). Через 1 рік у підгрупі АІІ цей показник дав позитивний приріст на 1,96 % ($p > 0,001$); у підгрупі ВІІ через 1 рік спостерігалось зниження його значення на 1,7 % ($p > 0,001$). Між підгрупами АІІ, ВІІ та групи порівняння різниця цього показника також не була статистично значущою в обох підгрупах ІІ групи.

Рівень IgG у сироватці крові пацієнтів І групи знижувався протягом усього періоду спостереження. Через 6 місяців порівняно з аналогічними показниками на 90-ту добу в пацієнтів підгрупи АІІ цей показник був зменшеним на 5,67 % ($p < 0,001$); ВІІ – 6,11 % ($p < 0,001$). Через 1 рік рівень показника порівняно з аналогічними даними на 90-ту добу в підгрупі АІІ підвищився на 0,25 % ($p > 0,001$); у підгрупі ВІІ залишався зниженим на 3,7 % ($p > 0,001$). Вірогідність різниці між підгрупами АІІ, ВІІ та групою контролю статистично значущою не була ($p > 0,05$).

Також спостерігалось вірогідне зниження рівня IgM в обох підгрупах порівняно з аналогічним показником на 90-ту добу: через 6 місяців у підгрупі АІІ на 17,39 %; ВІІ – 5,41 % ($p < 0,001$), що мало статистично значущу різницю в обох підгрупах ІІ групи з аналогічними даними на 90-ту добу та в показниках між підгрупами АІІ та ВІІ ($p < 0,05$). Щодо групи порівняння різниця показників підгрупи АІІ була вірогідною ($p < 0,05$); ВІІ – статистичної значущості не мала ($p > 0,05$). Через 1 рік порівняно з аналогічними даними на 90-ту добу відбулося статистично значуще підвищення показника в підгрупі АІІ до 6,52 %, що склало

різницю з аналогічним показником у цій підгрупі через 6 місяців у 23,91 % ($p < 0,001$). У підгрупі ВІІ рівень IgM підвищився порівняно з аналогічним показником у цій підгрупі через 6 місяців на 7,95 % ($p < 0,001$) і перебільшував значення на 90-ту добу на 2,54 %. Між підгрупами статистично значущої різниці показника не було ($p > 0,05$). Щодо групи порівняння статистична значущість різниці між показниками IgM була в обох підгруп ІІ групи ($p < 0,05$).

Позитивні зрушення також спостерігалися в концентрації ЦК у сироватці крові пацієнтів ІІ групи: через 6 місяців зниження концентрації ЦК було виявлене в підгрупі АІІ на 5,66 % ($p < 0,001$); ВІІ – 3,5 % ($p > 0,001$). Статистично значущої різниці в динаміці цих показників між підгрупами ІІ групи, а також з групою порівняння виявлено не було ($p > 0,05$). Через 1 рік у підгрупі АІІ показник залишався зменшеним щодо даних на 90-ту добу на 4,09 %, ВІІ – 0,28 % ($p > 0,001$). Вірогідність різниці між підгрупами ІІ групи та групою порівняння статистично значущою не була ($p > 0,05$). Динаміка показників гуморального імунітету пацієнтів з ХГП ІІ ступеня, не обтяженим персистуючою ГВІ, у віддалені терміни після лікування представлена в дод. У.

Матеріали розділу висвітлені в наступних публікаціях:

1. Кравченко АВ. Обґрунтування доцільності проведення закритого кюретажу у пацієнтів з генералізованим пародонтитом ІІ ступеня тяжкості, асоційованого з персистуючою герпесвірусною інфекцією. Експерим. і клін. медицина. 2019;(2):86-92.
2. Volosovets TM, Kravchenko AV. Efficacy assessment of the scheme for prevention of herpesvirus infection manifestations in the oral cavity of patients with herpes-associated generalized moderate severity periodontitis. Wiad Lek. 2020;73(3):578-83.
3. Volosovets TM, Kravchenko AV. Improvement of the medical therapy regimens for patients with II degree generalized periodontitis at the stages of

closed curettage and comparison of their efficacy. Світ медицини та біології. 2020;(1):27-31.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дисертаційна робота присвячена пошуку вирішення однієї із актуальних проблем сучасної стоматології – профілактиці виникнення ускладнень у вигляді маніфестних проявів ГВІ у порожнині рота пацієнтів із ХГП II ступеня важкості, асоційованим із персистуючою ГВІ шляхом розробки і застосування нових схем медикаментозного лікування при проведенні закритого кюретажу.

На підставі поглибленого вивчення зрушень деяких ланок клітинного та гуморального імунітету, динаміки біохімічних маркерів запалення тканин пародонта була проведена порівняльна оцінка ефективності запропонованих і традиційних схем медикаментозного лікування пацієнтів із ХГП II ступеня важкості без супутньої ГВІ та пацієнтів із ХГП II ступеня важкості, асоційованим із персистуючою ГВІ.

На першому етапі дослідження проводилося опрацювання та ретроспективний аналіз 174 амбулаторних карт пацієнтів, яким проводилось хірургічне лікування II ступеня ГП у віці від 35 до 60 років у вигляді закритого і відкритого кюретажу у ділянці чотирьох зубів.

Проводячи аналіз історій хвороб пацієнтів у віці від 35 до 60 років, яким проводилось хірургічне лікування II ступеня ГП, ми виявили, що 60,34 % осіб мали носійство ГВІ. Ці дані були отримані при попередньому анамнезі і в подальшому підтверджені результатами ПЛР, причому кількість вірусоносіїв переважала у віковій групі 35-45 років.

Було встановлено, що ускладнення після оперативних втручань у вигляді маніфестних проявів ГВІ у вірусоносіїв становлять 57,89 % при проведенні закритого кюретажу і 72, 92 % при проведенні відкритого кюретажу.

Загоєння післяопераційних ран у пацієнтів із ГВІ I групи також було подовжено у часі за рахунок ускладнення маніфестними проявами герпетичної інфекції у проміжках між етапами лікування та очікуванням

епітелізації елементів ураження для проведення другого етапу хірургічного втручання. Термін остаточного загоєння післяопераційних ран становив $(12 \pm 2, 14)$ діб після проведення першого етапу лікування.

У пацієнтів із ГВІ II групи терміни загоєння також були довшими, ніж у осіб без ГВІ, яким проводили аналогічне оперативне втручання на $(5 \pm 2, 18)$ діб і достовірно перевищували показники пацієнтів з ГВІ I групи ($(15 \pm 2, 18)$ проти $(12 \pm 2, 14)$ у I групі).

Оскільки на віруси ПГ, ЦМВ та ВЕБ, які знаходяться в неактивному стані, направлена противірусна терапія не діє, оскільки доведений активний вплив противірусних препаратів на вірусні чинники лише в період безпосередньої активації вірусу в організмі носія, призначати її для профілактики маніфестних проявів ГВІ не має сенсу. Тому ми зробили висновок, що для попередження ускладнень у вигляді маніфестних проявів ГВІ на етапах хірургічного втручання і у ранньому післяопераційному періоді вірусоносій ГВІ необхідно призначати комплексну імуномодулюючу терапію перед плануванням лікування генералізованого пародонтиту.

На другому етапі дослідження для визначення особливостей клінічного перебігу ХГП II ступеня важкості у осіб, включених у дослідження було проведено комплексне клініко-рентгенологічне обстеження за загальноприйнятою схемою згідно “Протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності “Стоматологія терапевтична” МОЗ України” (2007). Отримані дані заносили до спеціально розробленої індивідуальної карти пацієнта.

У дослідження було включено 139 пацієнтів із ХГП II ступеня тяжкості (за класифікацією захворювань пародонта М.Ф.Данилевського 1994), глибина ПК у яких не перевищувала 4,2 мм. із розподіленням на групи в залежності від наявності або відсутності в анамнезі персистуючої ГВІ.

До I групи (групи порівняння) увійшла 61 особа із ХГП II ступеня без ознак і наявності в анамнезі ГВІ.

До II (основної) групи увійшло 78 осіб у яких була діагностована персистуюча ГВІ (ВПГ-1,2, ВЕБ, ЦМВ).

Після верифікації діагнозу хронічної асоційованої герпетичної інфекції було встановлено, що легка форма протікання ГВІ з рецидивами 1-2 рази на 3 роки виявлялася у 57,58 % хворих у віковій групі 35-45 років; 33,33 % хворих у віковій групі 46-55 років; 38,89 % - у віковій групі 56-60 років. Середньотяжка форма ГВІ з рецидивами до 3 разів на рік зустрічалась у 39,39 % пацієнтів, вікової групи 35-45 років – у 55,56 % пацієнтів вікової групи 35-45 років, а у віковій групі 55-60 років – у 61,11 % пацієнтів. Тяжка форма з рецидивами 1 раз на 3-4 місяці мала місце тільки у 1 (3,03 %) пацієнта вікової групи 35-45 років та у 3 (11,11 %) пацієнтів у віковій групі 46-55 років. Тісного кореляційного зв'язку між віком та клінічною формою протікання персистуючої ГВІ у пацієнтів із ХГП II ступеня тяжкості виявлено не було ($r=0,3$).

Моноформи ГВІ в носіїв зустрічались досить рідко (14,11 % пацієнтів). Зокрема ВЕБ у моноформі був виділений у 2,56 %, ЦМВ – у 3,85 %, а ВПГ – у 7,69 % пацієнтів-вірусоносіїв. Значно частіше зустрічались асоційовані форми (85,89 %). Найчастіше відмічені асоціації ВПГ – ЦМВ (53,85 %) та ВПГ- ВЕБ (17,95 %). Поєднані форми ВПГ – ЦМВ – ВЕБ мали місце тільки у 5,13 % випадків.

В залежності від використаних схем медикаментозного лікування кожна із груп, і основна, і група порівняння були розділені на дві підгрупи А і В. Додатково було залучено 20 осіб із інтактним пародонтом і без ознак захворювань СОПР, які звернулись до клініки для лікування неускладненого карієсу.

Використовуючи міждисциплінарний підхід, перед початком лікування для кожного хворого був складений план комплексного лікування ХГП II ступеня тяжкості, з урахуванням подальшої участі стоматологів суміжних спеціальностей.

Консервативне лікування починали з проведення санації ротової

порожнини, шинування рухомих зубів, видалення зубів за показаннями та детального інструктажу по гігієні ротової порожнини з підбором індивідуальних гігієнічних засобів. У перше відвідування всім пацієнтам на обох щелепах проводився супрагінгівальний скейлінг і полірування поверхонь зубів згідно загальноприйнятих протоколів лікування.

На цьому етапі дослідження проводились біохімічні та імунологічні дослідження ротової рідини пацієнтів, включених до дослідження із визначенням її кількісного складу і вмісту в ній гістаміну, серотоніну та sIgA; сироватки крові з метою оцінки деяких показників клітинного і гуморального імунітету та наявності і титрів антитіл класу IgG та IgM до ВПГ1,2, ЦМВ та ВЕБ у сироватці крові пацієнтів із ХГП II ступеня, асоційованим із персистуючою ГВІ.

Результати досліджень показали, що індекси оцінки стану тканин пародонта у основній групі та групі порівняння мали статистично значущу різницю між обома групами з тенденцією до погіршення в групі пацієнтів із ХГП II ступеня, асоційованим із персистуючою ГВІ.

Індекс РМА у пацієнтів II групи перевищував значення аналогічного показника I групи на 9,86 %, індекс ВОР – 18,46 %. Глибина ПК у пацієнтів II групи, в середньому, на 12,6 % була більшою, ВЕП перевищувала аналогічний показник у I групі на 12,34 %, а РЕЦ ясен, відповідно була більшою на 11, 54 %. Значення ЧС в основній групі на 16,2 % перевищувало аналогічні значення у групі порівняння.

Кількість ясенної рідини (в мм²) у осіб I та II груп мала статистично значущу різницю ($p < 0,05$) між собою і вірогідно ($p < 0,05$) перевищувала кількість ясенної рідини у пацієнтів групи контролю. Вміст гістаміну та серотоніну в ясенній рідині у осіб I та II груп мав статистично значущу різницю ($p < 0,05$) між собою і вірогідно ($p < 0,01$) перевищував аналогічні показники у пацієнтів групи контролю. Ці дані свідчать про більшу вираженість хронічного запального процесу у пацієнтів II групи порівняно з пацієнтами I групи.

Закритий кюретаж проводився пацієнтам із ХГП II ступеня тяжкості за загальноприйнятою методикою. Після втручання проводилось імунологічні дослідження грануляційних тканин, вилучених під час проведення закритого кюретажу.

ГВІ була виявлена у 48 (73,84 %) із 65 зразків грануляційної тканини, вилученої при проведенні закритого кюретажу у пацієнтів основної групи. Вірусної інфекції виявлено не було у 17 (26,15 %) зразках. Моновірусна інфекція була виявлена у 14 зразках, що склало 29,17 % від загальної кількості зразків, де була виявлена ГВІ : ВПГ_{1,2} — у 11(22,91 %), ЦМВ — у 2(4,17 %), ВЕБ — у 1 (2,09 %) зразках. Асоційована ГВІ була виявлена у 34 (70,83 %) зразках: ВПГ_{1,2} — ВЕБ — ЦМВ — у 2(4,16 %), ВПГ_{1,2} — ВЕБ — у 5 (10,42 %), ВПГ_{1,2} — ЦМВ — у 23(47,91 %) , ВЕБ — ЦМВ — у 4 (8,34 %) зразках. Отримані результати дозволяють зробити висновок, що асоційовані форми ГВІ зустрічаються у пацієнтів із ХГП II ступеня, асоційованим із персистуючою ГВІ на 41,66 % частіше ніж герпесвірусна моноінфекція, причому найбільш поширені асоціації ВПГ_{1,2} – ВЕБ та ВПГ_{1,2} – ЦМВ.

Імунологічне обстеження 78 пацієнтів із ХГП II ступеня, інфікованих вірусами сімейства *Herpesviridae* (II основна група) показало, що під час проведення ПЛР у ротовій рідині була виявлена репродукція ГВІ у 32 (41,02 %) осіб: ВПГ_{1,2} 23(29,48 %) особи (ВПГ₁ у 18 (23,07 %); ВПГ₂ у 5 (6,41 %); ВЕБ у 2 (2,56 %) осіб; ЦМВ – у 7 (8,98 %) пацієнтів. З найбільшою частотою у обстежених хворих в порожнині відмічалась репродукція ВПГ 1 і 2 типу.

IgM в ротовій рідині до ВПГ₁ були виявлені у 4 (5,13 %) пацієнтів, до ВПГ₂ і ВЕБ антитіл IgM класу виявлено не було у жодного пацієнта II групи. IgM до ЦМВ були виявлені у 2(2,56 %) осіб. IgG до ВПГ 1,2 типу, визначались у 66 (84,61 %); IgG до ВЕБ – у 27 (34,62 %); IgG до ЦМВ – виявлялись у 56 (71,79 %) пацієнтів із ХГП II ступеня, асоційованим із персистуючою ГВІ.

Концентрація sIg A в ротовій рідині пацієнтів I групи була на 29,19 % ($p < 0,001$), а у пацієнтів II – на 48,18 % нижча, ніж у пацієнтів контрольної

групи .

Концентрація IgA в сироватці крові у II групі давала приріст 35,81 % а у I групі – 27,7 % у порівнянні з аналогічним показником контрольної групи ($p < 0,001$).

Титри антитіл класу IgG до ВПГ1,2 в сироватці крові пацієнтів із ХГП II ступеня, асоційованим із персистуючою ГВІ були виявлені у 66 (84,61 %) осіб, причому високі титри антитіл (від 1:1600 до 1:6400) мали місце у 62 (79,5 %). У 4 осіб титри IgG до ВПГ1,2 мали середнє значення (від 1:400 до 1:1600). IgG до ЦМВ були виявлені у сироватці крові у 56 (71,79 %) хворих, причому титри антитіл були дещо нижчими і мали показники від 1:1600 до 1:3200 у 35 (44,87 %) осіб і від 1:400 до 1:600 у 21 (26,92 %) особи. IgG до ВЕБ були виявлені у сироватці крові у 27 (34,61 %), але високих титрів не мали (від 1:200 до 1:800). До ВПГ1,2 антитіла класу IgM були виявлені у 17 (21,79 %) пацієнтів і мали показники титру від 1:200 до 1:278. Титри антитіл класу IgM до ЦМВ, що також були низькими і мали діапазон від 1:120 до 1:140 були виявлені у 6 (7,69 %) пацієнтів. До ВЕБ антитіл класу IgM виявлено не було.

При моноінфекції, незалежно від типу вірусу (ВПГ 1 та 2 типу, ЦМВ, ВЕБ) з невисокими титрами IgG (в межах 1:800 – 1:1600), було констатовано зниження вмісту CD3+, CD4+, CD16+ і CD 22+ лімфоцитів ($p < 0,05$). Показник імунорегуляторного індексу був нижчим від аналогічного показника пацієнтів із контрольної групи на 34,95 % ($p < 0,05$). Метаболічна активність нейтрофілів за даними спонтанного та індукованого НСТ- тесту була зниженою відносно показників групи контролю на 15,99 % та на 16,54 % відповідно ($p < 0,05$). Показники вмісту імуноглобуліну IgA, IgG та IgM в сироватці крові хворих відповідали значенню по групі. Рівень ЦІК був вірогідно вищим (на 34,97 %) за показник у осіб із здоровим пародонтом ($p < 0,05$).

При моновірусній інфекції за наявності високих титрів IgG (1:1600 1:6400), наряду із IgG у 17 (21,79 %) хворих виявлялися також IgM і мав

показники титру від 1:200 до 1:278. Спостерігалось зниження процентного вмісту CD3+, CD4+ CD16+, CD22+ та показників спонтанного та індукованого НСТ-тесту порівняно із показниками контрольної групи ($p < 0,05$), в той же час рівень CD8+ практично відповідав середнім груповим показникам. Відповідно знижувався імунорегуляторний індекс (до $(1,02 \pm 0,03)$). Рівень сироваткового IgG був підвищеним і становив $(31,4 \pm 1,71)$ г/л. Кількісні показники циркулюючих в крові противірусних антитіл не впливали на вміст IgA в сироватці крові, проте сироваткова концентрація IgM зростала і становила $(4,01 \pm 0,16)$ г/л ($p < 0,05$). Підвищення значень ЦК в сироватці крові поєднувалися зі зниженням показників метаболічної активності нейтрофілів.

Показники клітинного та гуморального імунітету хворих із ХГП II ступеня при персистенції двох або трьох вірусів, не мали статистично значущої різниці між собою ($p > 0,1$). При низьких рівнях IgG (1:800-1:1600) і відсутності IgM в сироватці крові та антигенів вірусів у крові та ротовій рідині у хворих із полівірусною інфекцією виявлявся знижений рівень CD3+ на 22,3 %; CD4+ на – 21,31 %; CD22+ – на 20,6 % у порівнянні із контрольною групою ($p < 0,05$). Значення імунорегуляторного індексу відповідало середньогруповому показнику. Відсоткова кількість CD16+клітин була помірно підвищеною. Показники пацієнтів основної групи із низьким рівнем IgG при відсутності IgM в сироватці крові та антигенів вірусів у крові та ротовій рідині із полівірусною інфекцією відносно рівнів IgA , IgM та IgG становили величини, практично ідентичні середнім по групі. Підвищення вмісту ЦК у сироватці крові у осіб II групи із полівірусною інфекцією вірогідно перевищувало значення цього показника в групі порівняння ($p < 0,05$). Одночасно підвищення вмісту ЦК у сироватці крові супроводжувалося пригніченням метаболічної активності нейтрофілів.

При полівірусній інфекції із високими титрами IgG, наявністю IgM та наявністю антигенів в слині та крові відсотковий вміст CD3+ був знижений на 28,18 % ; CD4+лімфоцитів – на 31,9 %; спостерігалось помірне зменшення

відсоткової кількості CD16⁺ і CD22⁺-лімфоцитів у порівнянні із показниками контрольної групи ($p < 0,05$). Рівень CD8⁺лімфоцитів перевищував дані по контрольній групі на 43,76 % ($p < 0,05$), відповідно, значення імунорегуляторного індексу було зниженим відносно показника контрольної групи у 2,1 раза ($p < 0,05$). Зниження показників метаболічної активності поєднувалося з вірогідним підвищенням значень ЦК у сироватці крові. Сироватковий рівень IgG зростав до найбільших по групі значень і становив $(31,18 \pm 1,7)$ г/л, сироваткова концентрація IgM не перевищувала середньогрупових значень, тоді як вміст IgA вірогідних змін не мав, оскільки не залежав від кількості циркулюючих в крові протівірусних антитіл.

Наступний етап був присвячений дослідженню ефективності схем медикаментозного лікування ХГП II ступеня у осіб, не обтяжених супутньою ГВІ. Також проводилась порівняльна оцінка ефективності запропонованої схеми у найближчі та віддалені терміни після проведення закритого кюретажу з метою вибору групи порівняння для оцінки ефективності схем лікування, запропонованих для пацієнтів із ХГП II ступеня, асоційованого із хронічною персистою ГВІ.

З метою оцінки ефективності запропонованих схем лікування і попередження можливості утворення антибіотикорезистентних штамів пародонтальної флори було проведено порівняння співставності стандартної схеми медикаментозної терапії (Схема 1), яка застосовується для медикаментозного супроводу закритого кюретажу і схеми медикаментозного лікування, що не передбачала місцевого застосування антибіотиків (Схема 2).

Для цього пацієнти групи порівняння (61 особа), у яких не спостерігалось персистенції ГВІ, порівняння були розділені на дві підгрупи А (30 осіб) і В (31 особа).

Тривалість клінічного спостереження становила 1 рік із контрольними точками обстежень: 3 доба, 7 доба, 90 доба після втручання, 6 та 12 місяців.

Для пацієнтів підгрупи А I групи, яка включала в себе 30 осіб із захворюваннями ССС в анамнезі, застосовувалась стандартна схема

медикаментозної терапії (Схема 1), яка включала в себе профілактичний пероральний прийом кліндаміцину за три дні до призначеного оперативного втручання по 300мг 4 рази на добу з подовженням курсу до 10 діб, з метою запобігання розвитку системної септицемії та уникнення бактеріального ендокардиту, і накладання адгезивної плівки з вмістом кліндаміцину фосфату (Диплен-Дента К). Додатковим до стандартної схеми було призначення для перорального прийому серратіопептидази. Спостереження за цією групою пацієнтів проводилось через добу, протягом тижня після втручання і супроводжувалось зрошенням порожнини рота розчином антисептика (0,5 % водний розчин мефенаміату натрію) із поновленням адгезивної плівки.

Пацієнти підгрупи В I-ої групи (31 особа) отримували наступну схему медикаментозної терапії (Схема 2), яка включала в себе профілактичний пероральний прийом кліндаміцину по 600 мг за кліндаміцину за 60 хвилин до оперативного втручання, з метою запобігання розвитку системної септицемії та уникнення бактеріального ендокардиту перед початком оперативного втручання, і накладання адгезивної пов'язки (Reso-pac), Крім того, для перорального прийому призначалась серратіопептидаза.

Контрольний огляд пацієнтів проводився на третю добу після втручання, зважаючи на термін розчинення адгезивної пов'язки (Reso-pac) у порожнині рота.

Ефективність проведеного лікування оцінювалась у найближчі терміни після лікування (через тиждень після проведення закритого кюретажу) за динамікою скарг, гігієнічних та пародонтологічних індексів, а також показників динаміки ясенної рідини та вмісту в ній гістаміну і серотоніну як біохімічних маркерів наявності та інтенсивності запального процесу в крайовому пародонті та за термінами одужання.

Динаміка скарг після проведеного лікування була позитивною, оскільки відсоток зменшення скарг у пацієнтів був статистично значущим ($p < 0,05$).

Терміни повного загоєння ділянки, де було проведено закритий

кюретаж у обох підгрупах не мали статистично значущої різниці. У підгрупі А вони становили $(3 \pm 1,26)$ діб, у підгрупі В – $(3 \pm 1,12)$ діб. При клінічному огляді через тиждень можна було констатувати повне загоєння поверхні ділянки втручання у обох підгрупах. Динаміка клінічних та пародонтальних індексів також була позитивною у обох підгрупах на 7 добу після проведення закритого кюретажу. Ця ж тенденція зберігалась і через 90 діб після втручання. Так, показники гігієнічного індексу ОНІ-S після проведеного лікування мали статистично значущу різницю з аналогічними показниками до лікування в обох підгрупах ($p < 0,001$). Мали вірогідну тенденцію до зниження ($p < 0,001$) також показники РМА. Глибина ПК зменшувалась на 7 добу: у підгрупі А – на 13,39 %; у підгрупі В – на 16,14 % відповідно.

Показник ВЕП зменшив своє значення у підгрупі А на 19,58 %, у підгрупі В – на 25,9 % ($p < 0,001$). Показник ЧС також знизився мав: у підгрупі А на 26,25 % через 7 діб; у підгрупі В – на 29,05 %, Через 90 діб значення цих показників суттєвих змін не зазнали. Показник РЕЦ зріс: у підгрупі А – на 39,74 %, у підгрупі В – на 57,69 %, що було статистично значущим не тільки до значень даного показника до лікування ($p < 0,001$), але і після лікування між підгрупами ($p < 0,05$). Через 90 діб ці показники змін майже не зазнали. Різниця даних показників між підгрупами не була статистично значущою ($p > 0,05$).

Кількість ясенної рідини у підгрупі А через 7 діб зменшилась на 57,5 %, а через 90 діб – на 61,88 %; у підгрупі В – на 60,63 % та 63,13 % відповідно ($p < 0,001$). Вміст у ясенній рідині гістаміну та серотоніну на 7 добу після втручання впав у обох підгрупах ($p < 0,001$), причому рівень зниження показників у групі В перевищував аналогічні дані підгрупи А. Через 90 діб показники не зазнали суттєвих змін. Вірогідність різниці цих показників між підгрупами А і В статистичної значущості не мала ($p > 0,05$).

Отримані результати свідчать, що статистично значуще зниження показників кількості ясенної рідини та вмісту в ній гістаміну і серотоніну вказує на досягнення пацієнтами із ХГП II ступеня без обтяження супутньою

персистуючою ГВІ ремісії захворювання. Зменшення в ясенній рідині медіаторів запалення свідчить про стихання запального процесу.

Дослідження зрушень у клітинному імунитеті хворих із ХГП II ступеня, не обтяженого супутньою персистуючою ГВІ показали, що через 90 діб показники клітинного імунітету мали тенденцію до нормалізації. Відсоткова кількість CD 3+ та CD 4+ – лімфоцитів зросла порівняно із аналогічним показником перед лікуванням ($p < 0,001$), CD 8+, навпаки, помірно знизилась ($p < 0,001$). Вірогідність різниці цих показників між підгрупами А і В статистичної значущості не мала ($p > 0,05$). Імунорегуляторний індекс помірно підвищився, причому його значення у підгрупі В перевищували аналогічні значення у підгрупі А ($p < 0,05$).

Відсоткова кількість CD 16+ і CD 22+ суттєво не змінилась і не мала статистично значущої різниці між показниками підгруп А і В як між собою ($p > 0,05$), так і до лікування ($p > 0,001$). Також не мали суттєвих змін показники спонтанного та індукованого НСТ- тесту. Вірогідність різниці у цих показників як між підгрупами, так і у порівнянні із аналогічними показниками до лікування не була статистично значущою ($p > 0,05$).

Через 90 діб після проведення закритого у кюретажу, порівняно із аналогічним показником до початку лікування, у осіб обох підгруп I групи зросли показники концентрації sIgA у ротовій рідині, причому показники підгрупи В перевищували показники підгрупи А. Показники IgA у сироватці крові пацієнтів обох підгруп I групи помірно знизились: у підгрупі А – на 7,9 %, у підгрупі В – на 10,58 % ($p < 0,001$). Показники IgG у сироватці крові також зменшились: на 21,42 % у підгрупі А і на 24,79 % у підгрупі В відповідно ($p < 0,001$). Спостерігалос зниження показника IgM у обох підгрупах I групи підгрупі ($p > 0,001$), хоча різниця цього показника між підгрупами не була статистично значущою ($p > 0,05$). Зниження значень ЦІК також було вірогідним у обох підгрупах ($p < 0,001$). Вірогідність різниці у цих показників між підгрупами, не була статистично значущою ($p > 0,05$).

Через 6 місяців у 54 (88,52 %) пацієнтів обох підгруп I групи

спостерігалась клінічна картина стійкої ремісії. Скарги були відсутні. При об'єктивному огляді ротової порожнини слизова оболонка ясен без ознак запалення, блідо-рожевого кольору. У 7 (11,47 % :4 (6,56 %) особи із підгрупи А і 3 (4,92 %) особи із підгрупи В) осіб спостерігались слабо виражені ознаки запального процесу, незначні зубні відкладення у вигляді м'якого зубного нальоту в місцях скупченості зубів, причому у 5 (8,19 %) із них під назубними шинами. Індекс ВОР у таких пацієнтів становив $(19,91 \pm 0,78)$ проти $(52,17 \pm 1,84)$ до лікування, що складало статистично значущу різницю (61,83 %) між показниками ($p < 0,001$).

У пацієнтів І групи відмічався незначний приріст значень гігієнічних та пародонтологічних показників у порівнянні із показниками на 30 добу після проведеного закритого кюретажу ($p > 0,001$).

Викликає цікавість те, що у підгрупі А, яка була пролікована за Схемою 1, що включала в себе місцеве застосування антибіотиків більшість індексів мали статистично значущий приріст відносно аналогічних значень на 30 добу після закритого кюретажу ($p < 0,001$). На нашу думку, це свідчить про те, що у порожнині рота таких пацієнтів з'явилися антибіотикорезистентні штами пародонтопатогенної мікрофлори, яка може викликати і підтримувати запальний процес у тканинах пародонта.

У підгрупі В, яка була пролікована за Схемою 2, навпаки, індексна динаміка була більш позитивною і значення переважної кількості показників не мали статистично значущої різниці із показниками на 90 добу після закритого кюретажу ($p > 0,05$).

Пацієнтам обох підгруп І групи була проведена професійна гігієна ротової порожнини та надані рекомендації відносно гігієнічного догляду за ротовою порожниною.

Через 1 рік динаміка гігієнічних та пародонтологічних індексів майже не відрізнялась від показників, що мали місце при огляді пацієнтів через 6 місяців. Приріст значень показників у обох підгрупах не мав статистично значущої різниці ($p > 0,05$). Для проведення повторної процедури закритого

кюретажу показань не було у жодного пацієнта І групи.

Значення показників кількості ясенної рідини та вмісту гістаміну і серотоніну в ній через 6 місяців і через рік мали статистично значущу різницю із аналогічними показниками на 90 добу після закритого кюретажу у обох підгрупах І групи ($p < 0,001$). У підгрупі А кількість ясенної рідини зросла на 8,19 % через 6 місяців і на 13,11 % – через 1 рік ($p < 0,001$). У підгрупі В цей показник мав приріст на 6,78 % через 6 місяців і на 10,16 % – через 1 рік ($p < 0,01$). У підгрупі А вміст гістаміну знизився на 6,35 % через 6 місяців і зріс до показника на 90 добу через 1 рік ($p < 0,001$). У підгрупі В спостерігалась така ж тенденція: зниження вмісту гістаміну на 7,69 % через 6 місяців ($p < 0,001$) і зріс до показника на 90 добу через 1 рік. Вміст серотоніну у ясенній рідині через 6 місяців знизився: у підгрупі А – на 8,3 % ($p < 0,001$) і зріс до показника на 90 добу через 1 рік; у підгрупі В – на 9,23 % ($p < 0,001$) і залишався сталим протягом року. Вірогідність різниці між показниками підгруп А і В І групи стосовно показників ясенної рідини, вмісту в ній гістаміну і серотоніну статистично значущою не була як через 6 місяців, так і через рік ($p > 0,05$).

Через 6 місяців невірогідно зріс, по відношенню до аналогічного показника на 90 добу, відсотковий вміст CD 3+, CD 4+, CD 16+, CD 22+ у обох підгрупах І групи ($p > 0,001$). Вірогідної різниці між підгрупами у показниках виявлено не було ($p < 0,05$). Рівень CD 8+, навпаки, знизився ($p > 0,001$). Зросло і значення імунорегуляторного індексу ($p > 0,001$). Також не було суттєвих змін у показників спонтанного та індукованого НСТ- тесту. Вірогідність різниці цих показників як між підгрупами, так і у порівнянні із аналогічними показниками на 90 добу у обох підгрупах, як через 6 місяців, так і через 1 рік не була статистично значущою ($p > 0,05$).

Показники гуморального імунітету пацієнтів обох підгруп І групи також мали незначні позитивні зрушення у порівнянні із показниками на 90 добу після проведеного закритого кюретажу. Так, показники sIgA у ротовій рідині осіб підгрупи А зросли на 4,67 % через 6 місяців і на 1,96 % через рік,

порівняно із показниками на 90 добу ($p > 0,001$); у пацієнтів підгрупи В – на 1,89 % через 6 місяців і на 0,94 % через рік, порівняно із показниками на 90 добу ($p > 0,001$).

У сироватці крові пацієнтів І групи рівень IgA, у порівнянні із аналогічними показниками 90 добу, через 6 місяців невірогідно знижувався ($p > 0,001$). Через 1 рік у підгрупі А цей показник дав позитивний приріст на 2,87 % ($p > 0,001$), хоча числове значення рівня IgA було меншим, ніж до лікування. У підгрупі В через 1 рік спостерігалось зниження значення показника на 0,59 % ($p > 0,001$). Спостерігалось також невірогідне зниження рівня IgG та IgM у обох підгрупах через 6 місяців і через 1 рік ($p > 0,001$). Через 6 місяців зниження концентрації ЦК було виявлено у підгрупі А на 5,87 %, у підгрупі В – на 8,24 % ($p < 0,001$). Через 1 рік: у підгрупі А збільшення по відношенню до показника на 90 добу на 0,13 %, у підгрупі В – зменшення на 1,76 % ($p > 0,001$). Вірогідність різниці між підгрупами не була статистично значущою ($p > 0,05$).

Ретельний аналіз динаміки гігієнічних і пародонтологічних індексів, показників кількісного стану ясенної рідини та вмісту в ній гістаміну і серотоніну, показників клітинного та гуморального імунітету пацієнтів підгрупи А і підгрупи В показав, що значення аналогічних показників у обох підгрупах при порівнянні не мали статистично значущої різниці протягом усього терміну спостереження. Отже, порівняльна оцінка ефективності лікування пацієнтів підгрупи А, яке проводилось із застосуванням Схеми 1 і підгрупи В, для лікування яких була застосована Схема 2 дала змогу свідчити, про співставність цих схем, оскільки результати їх застосування не мали статистично значущої різниці. На заключному етапі дослідження проводилась порівняльна оцінка ефективності схем медикаментозного лікування пацієнтів із ХГП II ступеня, асоційованим із персистуючою ГВІ. В залежності від використаної схеми медикаментозного лікування пацієнти основної (II) групи (78 осіб) були розділені на дві підгрупи: підгрупа АII (41 особа) та підгрупа ВII (37 осіб).

Для підгрупи АІІ була запропонована Схема 3, яка передбачала застосування розчину фітокомплексу “Джерело-І” перед втручанням комплексно, курсом 21 день. Метою призначення фітокомплексу “Джерело-І” було запобігання виникненню маніфестних проявів герпесвірусної патології у порожнині рота пацієнтів на етапах лікування ХГП середнього ступеня тяжкості.

Для підгрупи ВІІ (37 осіб) була запропонована Схема 2, яка була ефективною для медикаментозного супроводу пацієнтів підгрупи В І групи і не передбачала застосування розчину фітокомплексу «Джерело-І» та місцевого застосування антибіотиків. У разі виникнення ускладнень у вигляді маніфестних проявів ГВІ в найближчий термін після закритого кюретажу цим хворим був призначений інозин пранобекс.

Як група порівняння у цей розділ дослідження була включена 31 особа із ХГП ІІ ступеня, не обтяжена персистуючою ГВІ (підгрупа В І групи), яка отримала медикаментозне лікування за Схемою 2.

До підгрупи АІІ увійшла 41 особа: 18 (43,9 %) пацієнтів із легкою формою протікання ГВІ; 21 (51,22 %) пацієнт із середньотяжкою формою протікання ГВІ та 2 (4,88 %) пацієнта із тяжкою формою протікання ГВІ.

До підгрупи ВІІ увійшло 37 осіб: 17 (45,95 %) – із легкою формою протікання ГВІ; 18 – (48,64 %) із середньотяжкою формою протікання ГВІ та 2 (5,41 %) – із тяжкою формою протікання ГВІ.

Контрольний огляд пацієнтів проводився на третю добу після втручання, зважаючи на термін розчинення адгезивної пов'язки (Reso-pac) у порожнині рота. Ефективність проведеного лікування оцінювалась у найближчі терміни після лікування (через тиждень після проведення закритого кюретажу) за динамікою скарг, гігієнічних та пародонтологічних індексів, а також показників динаміки ясенної рідини та вмісту в ній гістаміну і серотоніну, як біохімічних маркерів наявності та інтенсивності запального процесу в крайовому пародонті та за термінами одужання.

Провівши аналіз скарг пацієнтів ІІ групи до і одразу після лікування,

було констатовано, що протягом тижня після операції закритого кюретажу у хворих на ХГП II ступеня, асоційований із персистою ГВІ були присутніми скарги у обох підгрупах на: біль та свербіж у яснах, кровоточивість та неприємні відчуття під час прийому їжі та чищення зубів, чутливість зубів до зовнішніх подразників. При контрольному огляді на третю добу після проведення закритого кюретажу ознаки вираженого запального процесу у переважній більшості пацієнтів обох підгруп II групи зникали.

Через тиждень скарги на свербіж у яснах мали місце у 3 (7,41 %) пацієнтів підгрупи АII та 7 (18,92 %) пацієнта підгрупи ВII. Скарги на незначну кровоточивість ясен були у 5 (12,19 %) осіб підгрупи АII та 8 (21,62 %) осіб підгрупи ВII. Неприємні відчуття під час прийому їжі та чищення зубів мали 15 (36,59 %) пацієнтів із підгрупи АII і 17 (45,94 %) пацієнтів із підгрупи ВII. На неприємний запах з порожнини рота після лікування скаржились 4 (9,76 %) і 9 (29,03 %) пацієнтів із підгруп АII і ВII відповідно. Підвищена чутливість зубів зберігалась у 13 (31,7 %) осіб у підгрупі АII та 14 (37,83 %) осіб підгрупи ВII, що можна пояснити РЕЦ слизової оболонки ясенного краю на наявність клиновидних дефектів. Також суттєво зменшилась рухливість зубів у пацієнтів обох підгруп II групи.

Ускладнення у вигляді маніфестних проявів ГВІ на СОПР виникли у 2 (4,88 %) пацієнтів підгрупи АII і 11 (29,73 %) пацієнтів підгрупи ВII. Таким хворим призначався інозин пранобекс як імуномодулюючий засіб із противірусною активністю.

Отже, у порівнянні зі скаргами пацієнтів обох підгруп до лікування, можна стверджувати, що, в основному, за виключенням пацієнтів із ускладненнями у вигляді маніфестних проявів ГВІ, динаміка скарг пацієнтів II групи після проведеного лікування була позитивною, оскільки відсоток зменшення скарг у пацієнтів був статистично значущим ($p < 0,05$).

Загоєння поверхні ділянки втручання відбулося через $(5 \pm 1,26)$ днів після проведення маніпуляції у пацієнтів підгрупи АII і $(6 \pm 2,18)$ днів у

пацієнтів підгрупи ВІІ.

Значення показника гігієни на 7 добу після проведеного кюретажу вірогідно знижувались у порівнянні із аналогічними показниками до лікування у пацієнтів обох підгруп ІІ групи і становило статистично значущу різницю ($p < 0,001$) між підгрупами основної групи і групою порівняння ($p < 0,05$).

Показники РМА через 7 діб знизились: у підгрупі АІІ – на 68,76 %, у підгрупі ВІІ – на 63,72 % ($p < 0,01$). Через 90 діб значення РМА у підгрупі АІІ зменшилось на 73,29 %, а у підгрупі ВІІ – на 69,43 %, що мало статистично значущу різницю у значенні цього показника як між підгрупами основної групи, так і по відношенню до групи порівняння ($p < 0,05$). Глибина ПК через 7 діб теж зменшилась у підгрупі АІІ на 12,24 %, у підгрупі ВІІ – на 7,69 % ($p < 0,01$); через 90 діб показники ПК не мали суттєвих змін у обох підгрупах основної групи, хоча були вірогідно меншими, ніж аналогічний показник у групі порівняння ($p < 0,05$). Значення ВЕП через 7 діб у підгрупі АІІ зменшились на 4,02 %; у підгрупі ВІІ – на 1,61 %, із збереженням цього значення через 90 діб у обох підгрупах і становило статистично значущу різницю із показником групи порівняння ($p < 0,05$).

Показник РЕЦ через 7 діб, навпаки, своє значення збільшив, за рахунок зменшення набряку маргінального краю ясен, що було статистично значущим не тільки до значень даного показника до лікування ($p < 0,001$), але і після лікування між підгрупами і групою порівняння ($p < 0,05$). Через 90 діб ці показники змін не зазнали.

Динаміка показника ЧС також була позитивною: через 7 діб зниження його у підгрупі АІІ становило 28,85 %, а у підгрупі ВІІ – 19,71 %. Через 90 діб зниження цього показника становило у підгрупі АІІ 29,81 %, а у підгрупі ВІІ – 24,51 % порівняно із показниками до лікування ($p < 0,01$), що становило статистично значущу різницю між підгрупами ІІ групи ($p < 0,05$), хоча з аналогічним показником групи порівняння статистично значущої різниці виявлено не було ($p > 0,05$).

Кількість ясенної рідини у обох підгрупах II через 7 діб після проведення закритого кюретажу зменшилась ($p < 0,001$). Вміст у ясенній рідині гістаміну на 7 добу після втручання впав ($p < 0,001$). Слід зазначити, що аналогічний показник групи порівняння вірогідно перевищував значення показників підгрупи АII і підгрупи ВII ($p < 0,05$). Через 90 діб зниження вмісту гістаміну і серотоніну у підгрупі АII на 13,89 % і 18,19 % відповідно перевищувало аналогічні показники підгрупи ВII ($p < 0,05$). По відношенню до групи порівняння значення вмісту серотоніну у ясенній рідині пацієнтів підгрупи АII мало вірогідну відмінність ($p < 0,05$), аналогічний показник підгрупи ВII статистично значущої різниці не мав ($p > 0,05$).

Отримані результати свідчать, що статистично значуще зниження показників кількості ясенної рідини та вмісту в ній гістаміну і серотоніну вказує на досягнення пацієнтами із ХГП II ступеня, асоційованим із персистою ГВІ ремісії захворювання. Зменшення в ясенній рідині медіаторів запалення свідчить про стихання запального процесу, причому показники підгрупи АII, для лікування яких застосовували Схему 3, мали більш виражену позитивну динаміку, ніж пацієнти підгрупи ВII і групи порівняння.

Показники гуморального та клітинного імунітету пацієнтів із ХГП II ступеня, асоційованого із персистою ГВІ досліджували через 90 діб після проведеного закритого кюретажу.

Так, відсоткова кількість CD3+, CD4+, CD16+ і CD22+-лімфоцитів зросла порівняно із аналогічним показником до лікування ($p < 0,001$), причому приріст значення показників у підгрупі АII у декілька разів перевищував аналогічні значення підгрупи ВII, що мало статистично значущу різницю між показниками обох підгруп основної групи ($p < 0,05$).

Відсоткова кількість CD8+, навпаки, помірно знизилась: на 13,79 % у підгрупі АII і на 6,8 % у підгрупі ВII ($p < 0,001$), що склало статистично значущу різницю між підгрупами основної групи ($p < 0,05$). По відношенню до групи порівняння приріст показника підгрупи АII не був статистично

значущим ($p > 0,05$), хоча у підгрупі ВІІ він мав вірогідну різницю ($p < 0,05$). Значення імунорегуляторного індексу також вірогідно підвищилися ($p < 0,001$) і мали статистично значущу різницю між обома підгрупами ІІ групи і по відношенню до групи порівняння ($p < 0,05$).

Показники спонтанного та індукованого НСТ-тесту на 90 добу після проведення закритого кюретажу зросли у пацієнтів обох підгруп основної групи: у підгрупі АІІ приріст спонтанного НСТ-тесту становив 14,77 % ($p < 0,001$), що на 10,17 % перевищувало показник підгрупи ВІІ ($p < 0,05$) і на 12,93 % показник групи порівняння ($p < 0,05$). Показник індукованого НСТ-тесту на 90 добу у підгрупі АІІ на 8,94 % перевищував аналогічні значення до лікування ($p < 0,001$), на 5,4 % – значення показника підгрупи ВІІ і на 7,65 % – значення показника групи порівняння, що мало статистично значущу різницю ($p < 0,05$).

Оцінка динаміки показників гуморального імунітету вказала на позитивні зрушення у даного контингенту пацієнтів через 90 діб після проведення закритого кюретажу. Так, у осіб обох підгруп ІІ групи зросли показники концентрації sIgA у ротовій рідині порівняно із аналогічним показником до початку лікування ($p < 0,001$). Значення цього показника перевищували значення групи порівняння: у підгрупі АІІ – на 33,68 %, у підгрупі ВІІ – на 18,19 %, що склало статистично значущу різницю як між підгрупами основної групи, так і по відношенню до групи контролю ($p < 0,05$). Показники IgA у сироватці крові пацієнтів обох підгруп ІІ групи через 90 діб після проведення закритого кюретажу вірогідно знизились ($p < 0,001$) і мали статистично значущу різницю між підгрупами основної групи ($p < 0,05$). Щодо групи порівняння – різниця між від'ємним приростом показника у підгрупі АІІ становила 13,3 % ($p < 0,05$), у підгрупі ВІІ – 6,83 % ($p < 0,05$).

Показники IgG у сироватці крові також суттєво зменшились, що склало статистично значущу різницю із аналогічним показником до лікування ($p < 0,001$) і між підгрупами основної групи ($p < 0,05$), хоча різниця цього показника між підгрупою ВІІ основної групи і групою порівняння не була

статистично значущою ($p > 0,05$). Різниця між підгрупою АІІ і групою порівняння становила 6,8 % ($p < 0,05$). Динаміка показника ІgМ у сироватці крові пацієнтів обох підгруп І групи була позитивною: зниження цього показника у підгрупі АІІ на 9,94 % перевищувало зниження аналогічного показника у підгрупі ВІІ (17,8 %) і на 24,65 % – у групі порівняння ($p < 0,05$). Різниця у динаміці цього показника між підгрупою ВІІ і групою порівняння теж була статистично значущою і становила 14,71 % ($p < 0,05$).

Показники значень ЦК у сироватці крові пацієнтів обох підгруп І групи через 90 діб після стоматологічного втручання були знижені у порівнянні із аналогічними показниками у ІІ групі до лікування ($p < 0,001$), але статистично значущої різниці як між підгрупами, так і з групою порівняння не мали ($p > 0,05$). Через 6 місяців у 58 (74,35 %) пацієнтів обох підгруп ІІ групи спостерігалась клінічна картина ремісії. Слабко виражені ознаки запального процесу були виявлені у 20 (25,64 %) пацієнтів: у 6 (7,69 %) із підгрупи АІІ і у 14 (17,95 %) – із підгрупи ВІІ. Індекс ВОР у таких пацієнтів становив $(24,04 \pm 0,83)$ проти $(61,8 \pm 1,92)$ до лікування, що складало статистично значущу різницю (61,1 %) між показниками ($p < 0,001$).

У пацієнтів обох підгруп ІІ групи відмічався незначний приріст значень гігієнічних та пародонтологічних показників у порівнянні із показниками на 90 добу після проведеного закритого кюретажу.

Викликає цікавість те, що у підгрупі АІІ, яка була пролікована за Схемою 3, яка передбачала комплексне застосування розчину фітокомплексу «Джерело-І» перед втручанням і під час медикаментозного супроводу найближчого періоду після закритого кюретажу, індексна динаміка була більш позитивною. Деякі показники (ОНІ-S; ПК; ВЕП) не мали статистично значущої різниці із аналогічними показниками групи порівняння ($p > 0,05$). Приріст показників РМА, РЕЦ і ЧС вірогідно перевищував значення аналогічних показників групи порівняння на: 15,53 %, 5,76 % та 10,88 % відповідно ($p < 0,05$).

У підгрупі ВІІ, яка була пролікована за Схемою 2, навпаки, індексна

динаміка була менш позитивною і приріст значень переважної кількості показників мав статистично значущу різницю як із показниками на 90 добу після закритого кюретажу ($p < 0,001$), так і з показниками групи порівняння ($p < 0,05$). Статистично значущої різниці між показниками РМА, ВЕП, РЕЦ та ЧС у підгрупі АІІ і ВІІ виявлено не було ($p > 0,05$). Між показниками ОНІ-S та ПК у підгрупах ІІ групи спостерігалась різниця приросту у 15,97 % та 4,49 % відповідно.

Протягом цього періоду спостережень у пацієнтів ІІ групи маніфестні прояви ГВІ спостерігались: у підгрупі АІІ у 6 (14,64 %) осіб, із них у 2 (4,88 %) із тяжкою формою протікання ГВІ і у 4 (9,76 %) – із середньотяжкою; у підгрупі ВІІ – у 17 (45,95 %) осіб, із них у 2 (5,41 %) із тяжкою формою протікання ГВІ і у 15 (40,54 %) – із середньотяжкою.

Пацієнтам обох підгруп ІІ групи була проведена професійна гігієна ротової порожнини та надані рекомендації відносно гігієнічного догляду за ротовою порожниною. Пацієнтам підгрупи АІІ додатково було призначено повторний курс фітокомплексу “Джерело-І” курсом 21 день: для внутрішнього прийому – 50-70 крапель на 100 мл. води 2 рази на день за 40 хв. перед прийомом їжі; і для полоскання порожнини рота – у пропорції 20-30 крапель на 1 столову ложку теплої води три рази на добу протягом трьох тижнів.

Через 1 рік динаміка пародонтологічних індексів РМА, ПК, ВЕП, РЕЦ та ЧС майже не відрізнялась від аналогічних показників, що мали місце при огляді пацієнтів через 6 місяців. Приріст значень цих показників у обох підгрупах не мав статистично значущої різниці ($p > 0,05$). Показник ОНІ-S, мав негативну динаміку по відношенню до показників через 6 місяців: у підгрупі АІІ збільшення на 20,51 % у підгрупі ВІІ – на 15,59 відповідно ($p < 0,001$), хоча абсолютне числове значення цього показника у підгрупі ВІІ перевищувало аналогічне у підгрупі АІІ на 52,04 % ($p > 0,05$).

По відношенню до групи порівняння значення гігієнічних та пародонтологічних індексів пацієнтів ІІ групи, крім показників ВЕП та РЕЦ,

мало статистично значущу різницю ($p < 0,05$), що свідчить про негативний вплив персистоючої ГВІ на стан тканин пародонта у пацієнтів-вірусоносіїв у віддалені терміни після лікування. Але, якщо порівнювати ці показники із аналогічними показниками пацієнтів II групи до проведеного лікування, то, безперечно, прослідковується позитивна динаміка у пацієнтів обох підгруп.

Протягом цього періоду спостережень у пацієнтів II групи маніфестні прояви ГВІ спостерігались: у підгрупі АІІ у 5 (12,19 %) осіб, із них у 2 (4,88 %) із тяжкою формою протікання ГВІ і у 3 (7,31 %) – із середньотяжкою; у підгрупі ВІІ – у 22 (59,46 %) осіб, із них у 2 (5,41 %) із тяжкою, у 17 (45,94 %) – із середньотяжкою і у 3 (8,1 %) із легкою формою протікання ГВІ.

Через 1 рік для проведення повторної процедури закритого кюретажу у пацієнтів обох підгруп II групи показань не було.

Значення показників кількості ясенної рідини та вмісту гістаміну і серотоніну в ній через 6 місяців і через рік не мали статистично значущої різниці із аналогічними показниками на 90 добу після закритого кюретажу у обох підгрупах II групи ($p > 0,001$). Різниця цього показника із аналогічним показником групи порівняння склала у підгрупі АІІ – 4 % через 6 місяців і 2,76 % через 1 рік; у підгрупі ВІІ – 2,65 % через 6 місяців і 1,9 % через 1 рік ($p > 0,05$). Приріст показника вмісту гістаміну у ясенній рідині у відношенні до показника на 90 добу мав місце у пацієнтів обох підгруп. По відношенню до групи порівняння різниця показника склала: у підгрупі АІІ – 15,55 % через 6 місяців і 11,42 % через 1 рік ($p < 0,05$); у підгрупі ВІІ – 18,21 % через 6 місяців і 18,94 % через 1 рік ($p < 0,05$), хоча у порівнянні із аналогічними показниками пацієнтів обох підгруп до лікування динаміка показника була позитивною.

Вміст серотоніну у ясенній рідині також помірно зростав у порівнянні із аналогічним показником на 90 добу протягом усього періоду спостережень у обох підгрупах II групи ($p < 0,001$), і мав статистично значущу різницю як між показниками підгруп АІІ і ВІІ, так і між показниками обох підгруп II

групи і групи порівняння ($p < 0,05$), хоча по відношенню до аналогічних значень вмісту серотоніну у ясенній рідині пацієнтів II групи до лікування, спостерігалась позитивна динаміка.

При дослідженні показників клітинного імунітету пацієнтів II групи у віддалені терміни після лікування спостерігались певні зрушення по відношенню до аналогічних показників на 90 добу після лікування. Так, через 6 місяців відсотковий вміст CD 3+, CD 4+, CD 16+ та CD 22+ зріс по відношенню до аналогічного показника на 90 добу у обох підгрупах II групи ($p > 0,001$). Між підгрупами АII і ВII різниця показника не була статистично значущою ($p > 0,05$). По відношенню до групи порівняння зміни цього показника не мали статистично значущої різниці як через 6 місяців, так і через 1 рік ($p > 0,05$). Показник відсоткового вмісту CD 8+ по відношенню до аналогічних показників на 90 добу після лікування через 6 місяців невірогідно знижувався ($p > 0,001$) і невірогідно зростав через 1 рік. Порівняння значень показників між підгрупами АII і ВII мало статистично значущу різницю через 6 місяців і через 1 рік ($p < 0,05$). По відношенню до аналогічних показників групи порівняння вірогідну різницю мали показники підгрупи АII. Між показниками підгрупи ВII і групи порівняння статистично значущої різниці не виявлено ($p > 0,05$). Зросло і значення імунорегуляторного індексу по відношенню до аналогічного показника на 90 добу після лікування. Коливання значення імунорегуляторного індексу у підгрупі АII через рік було вірогідним ($p < 0,001$) тоді як коливання аналогічного показника у підгрупі ВII статистично значущої різниці не мало ($p > 0,001$). Відмінність значення цих показників як між підгрупами АII і ВII, так і групою порівняння була статистично значущою ($p < 0,05$). Також відбулися суттєві зміни у динаміці показників індукованого та спонтанного НСТ-тесту. Через 6 місяців підвищення значення спонтанного НСТ-тесту по відношенню до аналогічного показника на 90 добу після лікування становило статистично значущу відмінність у цьому показнику між підгрупою ВII і групою порівняння ($p < 0,05$) і не мало вірогідної різниці між підгрупами

основної групи ($p > 0,05$). Через 1 рік відбулося підвищення цього показника у підгрупі АІІ по відношенню до 90 доби на 0,25 % ($p > 0,001$) і зниження по відношенню до показника 6 місяців на 0,9 % ($p > 0,001$). У підгрупі ВІІ через рік цей показник знизився на 0,71 % ($p > 0,001$) по відношенню до 90 доби і на 5,82 % відносно показника 6 місяців ($p < 0,001$). Вірогідність різниці цих показників як між підгрупами, так і у порівнянні із аналогічними показниками на 90 добу у обох підгрупах, через 1 рік статистично значущою не була ($p > 0,05$).

Показники індукованого НСТ- тесту не мали вірогідної різниці між підгрупами АІІ і ВІІ і групою порівняння через 6 місяців ($p > 0,05$). Проте, через 1 рік значення цього показника знизились по відношенню 6 місяців: у підгрупі АІІ на 5,52 % ($p < 0,001$), у підгрупі ВІІ – на 5,49 % ($p < 0,001$), що не мало статистично значущої різниці між підгрупами АІІ і ВІІ і групою порівняння. Позитивні зрушення у порівнянні із показниками на 90 добу після проведеного закритого кюретажу також мали показники гуморального імунітету пацієнтів обох підгруп ІІ групи. Так, показники sIgA у ротовій рідині через 6 місяців невірогідно зросли ($p > 0,001$), а через 1 рік знизились ($p > 0,001$). У відношенні до групи порівняння різниця цього показника також не була вірогідною ($p > 0,05$). У сироватці крові пацієнтів ІІ групи рівень IgA, у порівнянні із аналогічними показниками 90 добу, через 6 місяців знижувався ($p > 0,001$). Через 1 рік у підгрупі АІІ цей показник дав позитивний приріст на 1,96 % ($p > 0,001$); у підгрупі ВІІ через 1 рік спостерігалось зниження значення показника на 1,7 % ($p > 0,001$). Між підгрупами АІІ і ВІІ та у відношенні до групи порівняння різниця цього показника також не була статистично значущою у обох підгрупах ІІ групи ($p > 0,05$). Рівень IgG у сироватці крові пацієнтів ІІ групи знижувався протягом усього періоду спостереження ($p < 0,001$). Вірогідність різниці між підгрупами АІІ і ВІІ і групою контролю статистично значущою не була ($p > 0,05$).

Спостерігалось також вірогідне зниження рівня IgM у обох підгрупах у порівнянні із аналогічним показником на 90 добу через 6 місяців ($p < 0,001$). У

відношенні до групи порівняння різниця показників підгрупи АІІ була вірогідною ($p < 0,05$); підгрупи ВІІ – статистичної значущості не мала ($p > 0,05$). Через 1 рік, у порівнянні із аналогічними показниками на 90 добу відбулося статистично значуще підвищення показника у підгрупі АІІ що склало різницю із аналогічним показником у цій підгрупі через 6 місяців у 23,91 % ($p < 0,001$). У підгрупі ВІІ рівень ІgМ підвищився у порівнянні із аналогічним показником у цій підгрупі через 6 місяців на 7,95 % ($p < 0,001$) і перевищував значення на 90 добу на 2,54 %. У відношенні до групи порівняння статистична значущість різниці між показниками ІgМ була у обох підгруп ІІ групи ($p < 0,05$).

Позитивні зрушення протягом усього періоду спостережень також спостерігались і у концентрації ЦК у сироватці крові пацієнтів ІІ групи ($p < 0,001$). Статистично значущої різниці у динаміці цих показників між підгрупами ІІ групи, а також із групою порівняння виявлено не було ($p > 0,05$).

ВИСНОВКИ

Дисертаційне дослідження присвячене пошуку розв'язку однієї з актуальних проблем сучасної стоматології – профілактика виникнення ускладнень у вигляді маніфестних проявів герпесвірусної інфекції в порожнині рота пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня важкості, асоційованим з персистуючою герпесвірусною інфекцією, шляхом розробки та застосування нових схем медикаментозного лікування при проведенні закритого кюретажу.

1. Оцінюючи можливість вірусоносійства відносно вірусу простого герпесу 1,2, цитомегаловірусу та вірусу Епштейн-Барр, вивели відсоткове співвідношення осіб з асоційованим з герпесвірусною інфекцією хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня до пацієнтів, які не мали персистенції герпесвірусів у організмі. Встановлено, що в анамнезі прояви герпесвірусної інфекції протягом життя мали 56,12 % з включених у дослідження осіб. Моноформи герпесвірусної інфекції зустрічалися досить рідко (14,11 % пацієнтів). Зокрема, вірус Епштейн-Барр у моноформі був виділений у 2,56 %, цитомегаловірус – 3,85 %, вірус простого герпесу – 7,69 % осіб-вірусоносіїв. Значно частіше зустрічалися асоційовані форми. Найчастіше були відмічені асоціації вірусу простого герпесу – цитомегаловірусу (53,85 %) і вірусу простого герпесу – вірусу Епштейн-Барр (17,95 %). Поєднані форми вірусу простого герпесу – цитомегаловірусу – вірусу Епштейн-Барр спостерігалися тільки в 5,13 % випадків.

2. Показники клітинного імунітету в пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня, асоційованим з персистуючою герпесвірусною інфекцією, були вірогідно зниженими порівняно з групами контролю та порівняння. Показники секреторного імуноглобуліну А в ротовій рідині також були меншими, ніж у групах контролю та порівняння. Проте спостерігався підвищений вміст імуноглобулінів А, G і М у сироватці крові. Показники гуморального та клітинного імунітету пацієнтів-

вірусоносіїв залежали від титру противірусних імуноглобулінів у сироватці крові осіб з герпесвірусною інфекцією. Показники клітинного та гуморального імунітету при персистенції двох або трьох вірусів не мали достовірної різниці між собою.

3. Для розробки й оцінки ефективності медикаментозної схеми профілактики виникнення маніфестних проявів герпесвірусної інфекції в порожнині рота пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня, асоційованим з персистою герпесвірусною інфекцією, була проведена порівняльна оцінка ефективності та зіставності традиційної схеми медикаментозного лікування хронічного генералізованого пародонтиту II ступеня, що включала в себе місцеве застосування антибіотиків (Схема 1), і схеми, що його не передбачала (Схема 2). Враховуючи результати дослідження, встановили, що статистично значущої різниці протягом усього терміну спостереження при порівнянні не мали показники гігієнічних ($p > 0,05$) і пародонтологічних індексів ($p > 0,05$), кількісного стану ясенної рідини ($p > 0,05$) та вмісту в ній гістаміну та серотоніну ($p > 0,05$), клітинного ($p > 0,05$) та гуморального імунітету ($p > 0,05$) пацієнтів, пролікованих за Схемою 1, та осіб, пролікованих за Схемою 2. Тому пацієнти, проліковані за Схемою 2, увійшли до групи порівняння при дослідженні клінічних, лабораторних та імунологічних показників при хронічному генералізованому пародонтиті II ступеня, асоційованому з герпесвірусною інфекцією.

4. При проведенні клініко-лабораторної оцінки розробленої Схеми 3, що передбачала комплексне застосування розчину фітокомплексу “Джерело-І” перед втручанням і під час медикаментозного супроводу найближчого періоду після закритого кюретажу, було встановлено, що пацієнти підгрупи АІІ, для медикаментозної терапії яких вона була запропонована, мали менший відсоток скарг та ускладнень у вигляді проявів герпесвірусної інфекції в порожнині рота в найближчі терміни після лікування, коротші терміни загоєння поверхні ділянки втручання ($(5 \pm 1,26)$) проти ($(6 \pm 2,18)$) днів в осіб підгрупи ВІІ, для медикаментозного лікування яких

була запропонована Схема 2). Динаміка гігієнічних і пародонтологічних індексів, показників кількості ясенної рідини, вмісту в ній гістаміну та серотоніну, клітинного та гуморального імунітету протягом усього періоду спостережень у цій підгрупі була позитивнішою ($p < 0,05$). Протягом найближчого періоду спостережень у пацієнтів II групи маніфестні прояви герпесвірусної інфекції спостерігалися: в підгрупі АII в 6 (14,64 %) осіб, у 2 (4,88 %) з них з тяжкою формою перебігу герпесвірусної інфекції, 4 (9,76 %) – середньотяжкою; ВII – 17 (45,95 %), у 2 (5,41 %) з них з тяжкою формою перебігу, 15 (40,54 %) – середньотяжкою. Через 1 рік для проведення повторної процедури закритого кюретажу в пацієнтів обох підгруп II групи показань не було.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Дослідження, проведені під час виконання дисертаційної роботи, дозволили запропонувати наступні схеми лікування та профілактики маніфестних проявів герпесвірусної інфекції в порожнині рота пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня, асоційованим з персистуючою герпесвірусною інфекцією, в різних вікових групах.

1. Обстеження та лікування осіб з хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня, асоційованим з персистуючою герпесвірусною інфекцією, мають проводитися паралельно з лікуванням соматичної патології та сумісно з лікарями загальної практики, вірусологами й імунологами.

2. Верифікація діагнозів “рецидивний герпес” та “асоційована герпетична інфекція” може бути проведена на підставі наявності сукупності даних анамнезу, скарг пацієнтів, даних імунологічних досліджень (полімеразна ланцюгова реакція й імуноферментний аналіз).

3. З метою уникнення утворення антибіотикорезистентних штамів пародонтопатогенної мікрофлори не використовувати без нагальної потреби та показань антибіотики для місцевого застосування. За можливості замінити в схемах медикаментозного лікування антибіотики на нестероїдні протизапальні препарати в поєднанні з ферментами.

4. Перед виконанням стоматологічних маніпуляцій, що супроводжуються порушенням цілісності слизової оболонки порожнини рота, пацієнтам з хронічним генералізованим пародонтитом, в анамнезі яких була виявлена наявність персистуючої герпесвірусної інфекції, проводити превентивну терапію з застосуванням противірусного й імуномодулюючого препарату комплексної дії або адаптогену: попередньо перед оперативним втручанням призначати розчин фітокомплексу “Джерело-І” комплексно курсом 21 день: для внутрішнього прийому – 50-70 крапель на 100 мл води 2 рази на день за 40 хв перед прийомом їжі; для полоскання порожнини рота – в пропорції 20-30 крапель на 1 столову ложку теплої води (розчин готується

безпосередньо перед застосуванням і не зберігається) 3 рази на добу протягом 3-х тижнів. З метою запобігання розвитку системної септицемії й уникнення бактеріального ендокардиту перед початком оперативного втручання приписувати профілактичний пероральний прийом кліндаміцину по 600 мг за 60 хвилин до нього. Промивати пародонтальні кишень теплим розчином антисептика (0,5 % водний розчин мефенаміату натрію). Проводити інстиляцію в пародонтальні кишень в ділянці виконання оперативного втручання лікувальної пасти (мефенамінова кислота, вінілін (мазь “Мефенат”) – 2,0; оксид цинку – 2,0), що готується безпосередньо перед застосуванням. Накладати адгезивну пов’язку без вмісту антибіотиків. Призначати для перорального прийому серратіопептидазу в дозуванні 10 мг тричі на добу за 40 хв до вживання їжі протягом 8 днів та аплікації на вражену ділянку розчину фітокомплексу “Джерело-І” протягом 30 хв 2 рази на день. Курс медикаментозного лікування повторювати через 6 місяців.

5. Пацієнтам з наявною персистуючою герпесвірусною інфекцією та хронічним генералізованим пародонтитом необхідно проводити спостереження в лікарів-спеціалістів із частотою 3-6 місяців.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Белоклицкая ГФ. Современный взгляд на классификации болезней пародонта. *Соврем. стоматология*. 2007;(3):59-5.
2. Борисенко АВ, Антоненко МЮ, Сидельникова ЛФ. Практична пародонтологія: довідник лікаря. Київ; 2011. 469 с.
3. Джиано Р, Айметти М. Диагностика и лечение заболеваний пародонта: пер. с англ. М.: Азбука; 2015. 739 с.
4. Hamad C, Haller B, Hoffmann T, Lorenz K. Five-year results of nonsurgical treatment to manage severe generalized aggressive periodontitis. *Quintessence Int*. 2019;50(2):104-13. doi:10.3290/j.qi.a41667.
5. Лук'янчук ВД, Гордійчук ДО. Сучасний стан питання патогенезу пародонтиту та його фармакокорекції (огляд літератури). *Медицина сьогодні і завтра*. 2015;(2):14–8.
6. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Jun 22;3:17038. doi: 10.1038/nrdp.2017.38.
7. Eke PI, Dye BA, Wei L, Slade GD, Thornton-Evans GO, Borgnakke WS, et al. Update on prevalence of periodontitis in adults in the United States: NHANES 2009 to 2012. *J Periodontol*. 2015 May;86(5):611-22. doi: 10.1902/jop.2015.140520.
8. Шатохин АН, Волчкова ЕВ. Роль герпес-вирусов в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта. *Стоматология*. 2016;95(2):89-91.
9. Arweiler NB, Netuschil L. The oral microbiota. *Adv Exp Med Biol*. 2016;902:45-60. doi: 10.1007/978-3-319-31248-4_4.
10. Mysak J, Podzimek S, Sommerova P, Lyuya-Mi Y, Bartova J, Janatova T, et al. *Porphyromonas gingivalis*: major periodontopathic pathogen overview. *J Immunol Res*. 2014;2014:476068. doi: 10.1155/2014/476068.
11. Фукс ЕИ, Карева ЮА, Гализин ОАа, Таболина ЕС. Современные аспекты этиологии и патогенеза заболеваний пародонта. *Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И. П. Павлова*. 2013;21(3):153-60.

12. Mombelli A, Walter C. Antibiotics in periodontics. *Swiss Dent J.* 2019 Oct 14;129(10):835-838.
13. Feres M, Figueiredo LC, Soares GM, Faveri M. Systemic antibiotics in the treatment of periodontitis. *Periodontol 2000.* 2015 Feb;67(1):131-86. doi: 10.1111/prd.12075.
14. Цимбаліста ОЛ. Проблема резистентності мікроорганізмів до антибіотиків (лекція). *Соврем. педиатрия.* 2017;(2):52-7.
15. Савичук НО. Колоніальна резистентність порожнини рота. *Укр. мед. часоп.* 2012;(4):57-6.
16. Бондар МВ, Пилипенко ММ, Свінтуковський МЮ, Харченко ЛА, Превисла ОМ, Цвик ІМ. Антибіотикорезистентність мікроорганізмів: механізми розвитку й шляхи запобігання. *Медицина неотлож. состояний.* 2016;(3):11-7.
17. Mueller T, Östergren PO. The correlation between regulatory conditions and antibiotic consumption within the WHO European Region. *Health Policy.* 2016 Aug;120(8):882-9. doi: 10.1016/j.healthpol.2016.07.004.
18. Волосовець ТМ. Роль асоціацій вірусно-бактерійних мікроорганізмів у виникненні та розвитку запальних і дистрофічно запальних захворювань тканин пародонту, асоційованих із персистентною вірусною інфекцією. *Інфекц. хвороби.* 2011;(2):94-5.
19. Looker KJ, Magaret AS, May MT, Turner KM, Vickerman P, Gottlieb SL, et al.. Global and regional estimates of prevalent and incident Herpes Simplex Virus Type 1 infections in 2012. *PLoS One.* 2015 Oct 28;10(10):e0140765. doi: 10.1371/journal.pone.0140765.
20. Lachmann R. Herpes simplex virus latency. *Expert Rev Mol Med.* 2003 Dec 5;5(29):1-14. doi: 10.1017/S1462399403006975.
21. Марданлы СГ. Герпесвирусные инфекции: учеб.е пособ. Орехово-Зуево: Гос. гуман.-технол. ун-т;2017. 144 с.
22. Щубелко РВ, Зуйкова ИН, Шульженко АЕ, Герпесвирусные инфекции человека: клинические особенности и возможности терапии. *Рус. мед. журн.*

2018; 26(8):39-45.

23. Widener RW, Whitley RJ. Herpes simplex virus. *Handb Clin Neurol*. 2014;123:251-63. doi: 10.1016/B978-0-444-53488-0.00011-0.

24. Yildirim B, Sengüven B, Demir C. Prevalence of herpes simplex, Epstein Barr and human papilloma viruses in oral lichen planus. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011 Mar 1;16(2):e170-4.

25. Новикова АС. Диагностика и лечение хронического генерализованного пародонтита, ассоциированного с цитомегало- и герпесвирусной инфекцией [автореферат]. М.: Моск. гос. мед.-стоматолог. ун-т; 2006. 19 с.

26. Богадельников НВ, Вяльцева ЮВ, Мужецкая, НИ. Инфекционный процесс как инструмент эволюции человека. *Актуальная инфектология*. 2014;(4):113-8.

27. Висмонт АФ, Висмонт ФИ. *Инфекционный процесс: учеб.-метод. пособ.* Минск: БГМУ; 2017. 18 с.

28. Лісова ІГ, Ковальчук ВВ. Порівняльна оцінка клініко-лабораторних показників герпесвірусної персистенції в пацієнтів з різною щелепно-лицевою патологією. *Соврем. стоматология*. 2019;(4):84-5.

29. Скрипнікова ТП, Павленко ЛГ, Сенчакович ЮВ. Прояви хронічної герпетичної інфекції при стоматологічних втручаннях. *Вісн. стоматології*. 2008;(1):48-9.

30. Базарный ВВ, Ваневская ЕА, Попова ИГ, Косарева ОВ, Мандра ЮВ. Оценка секреторного иммунитета при герпетическом поражении полости рта. *Клин. лаб. диагностика*. 2013;(7):62-3.

31. Базарный ВВ, Журавлев ВП, Мандра ЮВ, Николаева АА, Ваневская ЕА, Полушина ЛГ. Иммунологические особенности ротовой жидкости у пациентов с герпесвирусной инфекцией. *Урал. мед. журн*. 2013;(5):5-8.

32. Базарный ВВ, Журавлев ВП, Мандра ЮВ, Николаева АА, Ваневская ЕА, Полушина ЛГ. Лактоферрин в ротовой жидкости пациентов с герпесвирусной инфекцией. *Вестн. Урал. мед. акад. науки*. 2014;(1):48-9.

33. Бардова ЕА. Герпетическая инфекция: патогенез, клиника, лечение.

Medix Anti-Agent. 2011;2(20):44-6.

34. Булгакова АИ, Хисматуллина ФР, Андреева ЮВ. Оптимизация диагностики и лечения больных, страдающих хроническим генерализованным пародонтитом и начальным кариесом, инфицированных вирусом герпеса. Пародонтология. 2012;17(1):57-3.

35. Волосовець ТМ, Дорошенко ОМ, Дорошенко МВ. Оцінка деяких лабораторних показників у хворих на хронічний генералізований пародонтит, асоційований із персистуючою герпесвірусною інфекцією. Запорозж. мед. журн. 2015;(2):86-8.

36. Галченко ВМ, Бывальцева СЮ, Большедворская НЕ. Лечение герпетической инфекции полости рта. Вестн. науч. конф. 2016;(4-5):43-5.

37. Золотухіна ОЛ. Вивчення імунологічних процесів та показників місцевого імунітету слизової оболонки порожнини рота при рецидивуючому герпетичному стоматиті. Молодий вчений. 2015;(2):612-4.

38. Иванов ВВ, Лебедев ДВ, Четина ЕД, Айдемирова АА. Влияние хронической вирусной герпетической персистенции на заживление лунок после атравматичного удаления зубов перед дентальной имплантацией. Colloquium-journal. 2019;(15):65-6.

39. Симонова АВ, Мазанкова ЛН, Ковалева ТА. Алгоритмы диагностики и лечения герпесвирусных инфекций. М.: Медицина; 2016. 43 с.

40. Тирская ОИ, Молоков ВД. Герпетическая инфекция в полости рта: современный взгляд на проблему. Вестн. Северо-Восточ. федерал. ун-та им. М.К. Аммосова. 2015; 12(1): 135-9.

41. Шумский АВ, Модина ТН. Эффективность применения отечественного природного иммуностимулятора в лечении герпетической инфекции полости рта. Клини. стоматология. 2020;(3):14-8.

42. Александрова ЛЛ, Рутковская АС. Интегрированный подход в диагностике и лечении герпетической инфекции слизистой оболочки полости рта. В: Терехова ТН, ред. Сб. тр. юбил. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 60-летию стоматол. ф-та БГМУ Стоматология вчера,

сегодня, завтра; 2020 Апр 2-3; Минск. Минск; 2020. с. 20-4.

43. Birkmann A, Zimmermann H. HSV antivirals - current and future treatment options. *Curr Opin Virol.* 2016 Jun;18:9-13. doi: 10.1016/j.coviro.2016.01.013.
44. Clarkson E, Mashkoo F, Abdulateef S. Oral viral infections: diagnosis and management. *Dent Clin North Am.* 2017 Apr;61(2):351-63. doi: 10.1016/j.cden.2016.12.005.
45. McCullough MJ, Savage NW. Oral viral infections and the therapeutic use of antiviral agents in dentistry. *Aust Dent J.* 2005 Dec;50(4 Suppl 2):S31-5. doi: 10.1111/j.1834-7819.2005.tb00382.x.
46. Balasubramaniam R, Kuperstein AS, Stoopler ET. Update on oral herpes virus infections. *Dent Clin North Am.* 2014 Apr;58(2):265-80. doi: 10.1016/j.cden.2013.12.001.
47. Запольский МЭ. Влияние герпетической инфекции на развитие соматической патологии. Герпес-индуцированные заболевания. *Дерматология та венерология.* 2012;(3):24-32.
48. Юнакова НМ. Особливості клініко-рентгенологічних показників пацієнтів із хронічними періодонтитами та супутньою персистуючою герпесвірусною інфекцією В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ: НМАПО ім. П. Л. Шупика; 2016;25: 496-502.
49. Westley S, Seymour R, Staines K. Recurrent intra-oral herpes simplex 1 infection. *Dent Update.* 2011 Jul-Aug;38(6):368-70, 372-4.
50. Costa FO, Susin C, Cortelli JR, Almeida Pordeus I. Epidemiology of periodontal disease. *Int J Dent.* 2012;2012:848641. doi: 10.1155/2012/848641.
51. Вольф ГФ, редактор. Пародонтология. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2014. 548 с.
52. Frencken JE, Sharma P, Stenhouse L, Green D, Laverty D, Dietrich T. Global epidemiology of dental caries and severe periodontitis - a comprehensive review. *J Clin Periodontol.* 2017 Mar;44 Suppl 18:S94-105. doi: 10.1111/jcpe.12677.
53. Jepsen S, Blanco J, Buchalla W, Carvalho JC, Dietrich T, Dörfer C, et al.

Prevention and control of dental caries and periodontal diseases at individual and population level: consensus report of group 3 of joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases. *J Clin Periodontol.* 2017 Mar;44 Suppl 18:S85-93. doi: 10.1111/jcpe.12687.

54. Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. *J Periodontol.* 2018 Jun;89 Suppl 1:S9-16. doi: 10.1002/JPER.16-0517.

55. Mariotti A, Hefti AF. Defining periodontal health. *BMC Oral Health.* 2015;15 Suppl 1(Suppl 1):S6. doi: 10.1186/1472-6831-15-S1-S6.

56. Лукиных ЛМ, Круглова НВ. Хронический генерализованный пародонтит. Часть I. Современный взгляд на этиологию и патогенез. *Соврем. технологии в медицине.* 2011;(1):123-5.

57. Копецкий ИС, Побожьева ЛВ, Шевелюк ЮВ. Агрессивный пародонтит: клинические и микробиологические аспекты развития. *Лечеб. дело.* 2019;(1):7-13. doi: 10.24411/2071-5315-2019-12084.

58. Larvin H, Kang J, Aggarwal VR, Pavitt S, Wu J. Risk of incident cardiovascular disease in people with periodontal disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Dent Res.* 2021 Feb;7(1):109-22. doi: 10.1002/cre2.336.

59. Byrd KM, Gulati AS. The "gum-gut" axis in inflammatory bowel diseases: A hypothesis-driven review of associations and advances. *Front Immunol.* 2021 Feb 19;12:620124. doi: 10.3389/fimmu.2021.620124.

60. Lim G, Janu U, Chiou LL, Gandhi KK, Palomo L, John V. Periodontal health and systemic conditions. *Dent J (Basel).* 2020 Nov 19;8(4):130. doi: 10.3390/dj8040130.

61. Wu YY, Xiao E, Graves DT. Diabetes mellitus related bone metabolism and periodontal disease. *Int J Oral Sci.* 2015 Jun 26;7(2):63-72. doi: 10.1038/ijos.2015.2.

62. Батіг ВМ, Остафійчук МО, Проданчук АІ. Патологія тканин пародонта при системному остеопорозі. *Буковин. мед. вісн,* 2013;17(3 Ч 2):90-4.

63. Цепов ЛМ, Николаев АИ, Нестерова ММ, Цепова ЕЛ, Цепов АЛ. Множественные хронические системные заболевания и патология пародонта.

Пародонтология. 2019;24(2):127-31.

64. Буракшаев СА. Хронический генерализованный пародонтит: метаболические и иммунологические характеристики [автореферат диссертации]. Самара: Самар. гос. мед. ун-т; 2010. 23 с.

65. Метаболический гомеостаз и иммунная реактивность организма в динамике воспаления в тканях пародонта: экспериментальное исследование [автореферат диссертации]. М.: Рос. ун-т дружбы народов; 2008. 46 с.

66. Nasturk H, Kantarci A. Activation and resolution of periodontal inflammation and its systemic impact. *Periodontol* 2000. 2015 Oct;69(1):255-73. doi: 10.1111/prd.12105.

67. Polak D, Shapira L. An update on the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *J Clin Periodontol*. 2018 Feb;45(2):150-66. doi: 10.1111/jcpe.12803.

68. Горбачева ИА, Кирсанов АИ, Орехова ЛЮ. Единство системных патогенетических механизмов при заболеваниях внутренних органов, ассоциированных с генерализованным пародонтитом. *Стоматология*. 2004;83(3): 6-11.

69. Bell S, Gibson JT, Harshfield EL, Markus HS. Is periodontitis a risk factor for ischaemic stroke, coronary artery disease and subclinical atherosclerosis? A Mendelian randomization study. *Atherosclerosis*. 2020 Nov;313:111-117. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.029.

70. Aldulaijan HA, Cohen RE, Stellrecht EM, Levine MJ, Yerke LM. Relationship between hypothyroidism and periodontitis: A scoping review. *Clin Exp Dent Res*. 2020 Feb;6(1):147-57. doi: 10.1002/cre2.247.

71. Friedewald VE, Kornman KS, Beck JD, Genco R, Goldfine A, Libby P, et al. The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology editors' consensus: periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. *J Periodontol*. 2009 Jul;80(7):1021-32. doi: 10.1902/jop.2009.097001.

72. Nguyen CM, Kim JW, Quan VH, Nguyen BH, Tran SD. Periodontal associations in cardiovascular diseases: The latest evidence and understanding. *J*

Oral Biol Craniofac Res. 2015 Sep-Dec;5(3):203-6. doi: 10.1016/j.jobcr.2015.06.008.

73. Carrizales-Sepúlveda EF, Ordaz-Farías A, Vera-Pineda R, Flores-Ramírez R. Periodontal disease, systemic inflammation and the risk of cardiovascular disease. *Heart Lung Circ.* 2018 Nov;27(11):1327-34. doi: 10.1016/j.hlc.2018.05.102.

74. Schulz S, Schlitt A, Hofmann B, Schaller HG, Reichert S. Periodontal pathogens and their role in cardiovascular outcome. *J Clin Periodontol.* 2020 Feb;47(2):173-81. doi: 10.1111/jcpe.13224.

75. Копчак ОВ. Патогенетичне обґрунтування нових підходів до лікування генералізованих захворювань пародонта у пацієнтів з ендотеліальною дисфункцією при кардіоваскулярній патології [автореферат дисертації] Київ: Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П. Л. Шупика; 2018. 43 с.

76. Тарасенко ЛМ, Петрушанко ТА. Стресс и пародонт. Полтава; 1999. 189 с.

77. Кононова ОВ. Вплив психоемоціонального стресу на стан тканин пародонта (огляд літератури). *Вісн. проблем біології і медицини.* 2016;(4):36-41.

78. Hamissi J, Kakaei S, Hamissi H. Psychological stress and periodontal disease. *Pak. Oral Dental. J.* 2010;30(2):464-7.

79. Akcali A, Huck O, Tenenbaum H, Davideau JL, Buduneli N. Periodontal diseases and stress: a brief review. *J Oral Rehabil.* 2013 Jan;40(1):60-8. doi: 10.1111/j.1365-2842.2012.02341.x.

80. Rai B, Kaur J, Anand SC, Jacobs R. Salivary stress markers, stress, and periodontitis: a pilot study. *J Periodontol.* 2011 Feb;82(2):287-92. doi: 10.1902/jop.2010.100319.

81. Linden GJ, Herzberg MC. Periodontitis and systemic diseases: a record of discussions of working group 4 of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol.* 2013 Apr;84(4 Suppl):S20-3. doi: 10.1902/jop.2013.1340020.

82. Усманова ИН, Туйгунов ММ, Герасимова ЛП, Кабирова МФ, Губайдуллин АГ, Герасимова АА, и др. Роль условно-патогенной

микрофлоры полости рта в развитии воспалительных заболеваний пародонта и слизистой полости рта (обзор литературы). Вестн. ЮУрГУ. Сер. Образование, здравоохранение, физ. культура. 2015;15(2):37-44.

83. Байрамов ГР. Исследование пародонтопатогенной микрофлоры и ее этиологическая значимость в формировании разных клинических форм воспалительных заболеваний пародонта. Клини. стоматология. 2010;(2):84-6.

84. Zhang Y, Wang X, Li H, Ni C, Du Z, Yan F. Human oral microbiota and its modulation for oral health. Biomed Pharmacother. 2018 Mar;99:883-93. doi: 10.1016/j.biopha.2018.01.146.

85. Guerra F, Mazur M, Ndokaj A, Corridore D, La Torre G, Polimeni A, et al. Periodontitis and the microbiome: a systematic review and meta-analysis. Minerva Stomatol. 2018 Dec;67(6):250-8. doi: 10.23736/S0026-4970.18.04198-5.

86. Борисенко АВ. Заболевания пародонта: учеб. пособ. Киев: Медицина; 2013. 455 с.

87. Лукичев ММ, Ермолаева ЛА. Современные представления о роли микрофлоры в патогенезе заболеваний пародонта. Ин-т стоматологии. 2018;(1):92-4.

88. Брофман ИД, Созаева АЮ, Жанимова ЛР, Карданова КХ, Алиев АУ. Изменение микрофлоры полости рта при пародонтите различной степени тяжести. Успехи соврем. науки. 2016;10(11):39-42.

89. Hajishengallis G. The inflammophilic character of the periodontitis-associated microbiota. Mol Oral Microbiol. 2014 Dec;29(6):248-57. doi: 10.1111/omi.12065.

90. Deng ZL, Szafranski SP, Jarek M, Bhujju S, Wagner-Döbler I. Dysbiosis in chronic periodontitis: Key microbial players and interactions with the human host. Sci Rep. 2017 Jun 16;7(1):3703. doi: 10.1038/s41598-017-03804-8.

91. Пономарева АГ, Царев ВН. Роль токсических факторов в развитии пародонтита. Мед. алфавит. 2013;3(15):40-3.

92. Костюк ЗМ, Царев ВН, Пономарева АГ, Саркисян МА. Гомотоксикоз-одна из важнейших причин развития стоматологических заболеваний. Стоматология для всех. 2014;(3):12-9.

93. Наврузова УО. Современные аспекты этиопатогенеза генерализованного пародонтита (обзор литературы). Биология и интегративная медицина. 2019;(2):62-89.
94. Rosier BT, Marsh PD, Mira A. Resilience of the oral microbiota in health: mechanisms that prevent dysbiosis. *J Dent Res*. 2018 Apr;97(4):371-80. doi: 10.1177/0022034517742139.
95. Dewhirst FE. The oral microbiome: critical for understanding oral health and disease. *J Calif Dent Assoc*. 2016 Jul;44(7):409-10.
96. Abusleme L, Dupuy AK, Dutzan N, Silva N, Burleson JA, Strausbaugh LD, et al. The subgingival microbiome in health and periodontitis and its relationship with community biomass and inflammation. *ISME J*. 2013 May;7(5):1016-25. doi: 10.1038/ismej.2012.174.
97. Abusleme L, Hoare A, Hong BY, Diaz PI. Microbial signatures of health, gingivitis, and periodontitis. *Periodontol 2000*. 2021 Mar 10. doi: 10.1111/prd.12362.
98. Tsai CY, Tang CY, Tan TS, Chen KH, Liao KH, Liou ML. Subgingival microbiota in individuals with severe chronic periodontitis. *J Microbiol Immunol Infect*. 2018 Apr;51(2):226-34. doi: 10.1016/j.jmii.2016.04.007.
99. Chen WP, Chang SH, Tang CY, Liou ML, Tsai SJ, Lin YL. Composition analysis and feature selection of the oral microbiota associated with periodontal disease. *Biomed Res Int*. 2018 Nov 15;2018:3130607. doi: 10.1155/2018/3130607.
100. Мудров ВП, Мяндиев МС, Фоменков ИС, Нелюбин ВН, Иванов СЮ. Исследование микробиоценоза в тканях пародонта при пародонтите и периодонтите. *Мед. алфавит*. 2017;(1):46-9.
101. Chen C, Feng P, Slots J. Herpesvirus-bacteria synergistic interaction in periodontitis. *Periodontol 2000*. 2020 Feb;82(1):42-64. doi: 10.1111/prd.12311.
102. Баймиев АХ, Швец КЮ, Мавзютов АР, Тамарова ЭР, Булгакова, АИ. Количественный анализ микробиоты пародонтальных карманов и слюны методом ПЦР в режиме реального времени до и после лечения пародонтита. *Молекуляр. генетика, микробиология и вирусология*. 2017;35(3): 103-8.

103. Мяндиев МС. Клинико-лабораторные критерии эффективности противовоспалительной терапии при лечении пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта [диссертация]. М.: ФГАОУ ВО Первый Моск. гос. мед. ун-т им. И. М. Сеченова: 2020. 198 с.
104. Сапронова ЕВ, Еденюк ЕА, Каргальцева НМ, Гольдштейн ЕВ, Волкова ЮВ, Госьков ИА. Микробиологические особенности содержимого пародонтальных карманов у больных с воспалительно-деструктивными заболеваниями тканей пародонта. *Ин- стоматологии*. 2007;1(34):72-3.
105. Перебейнос ОП, Островский ПЮ, Бойцанюк СИ. Роль бактерий при захворюваннях тканей пародонта. *Молодий вчений*. 2015;(2):648-51.
106. Копельян НМ. Мікробіологічна характеристика ротової порожнини у хворих на генералізований пародонтит. *Проблеми екол. та мед. генетики і клін. імунології*. 2010;(6):451-9.
107. Greenwood D, Afacan B, Emingil G, Bostanci N, Belibasakis GN. Salivary microbiome shifts in response to periodontal treatment outcome. *Proteomics Clin Appl*. 2020 May;14(3):e2000011. doi: 10.1002/prca.202000011.
108. Mohangi GU, Singh-Rambirich S, Volchansky A. Periodontal disease: Mechanisms of infection and inflammation and possible impact on miscellaneous systemic diseases and conditions. *SADJ*. 2013 Nov;68(10):462, 464-7.
109. Mombelli A. Microbial colonization of the periodontal pocket and its significance for periodontal therapy. *Periodontol 2000*. 2018 Feb;76(1):85-96. doi: 10.1111/prd.12147.
110. Игидбашян ВМ, Зюлькина ЛА, Суворова МН, Емелина ГВ, Кузнецова НК, Кавтаева ГГ. Современные подходы к вопросам комплексного лечения воспалительных заболеваний пародонта. *Соврем. проблемы науки и образования*. 2015;(5):299-307.
111. Свіжак ВК, Дейнека СЄ. Антибіотикорезистентність: багатогранність проблеми. *Клін. та експерим. патологія*. 2014;13(2):222-4.
112. Селюк МН, Козачок НН, Селюк ОВ. Пути решения антибиотикорезистентности. *Семейная медицина*. 2013;(2):28-33.

113. Козлов РС, Голуб АВ. Остановить темпы роста антибиотикорезистентности микроорганизмов сегодня-дать шанс на выживание человечества завтра. *Клин. микробиология и антимикроб. Химиотерапия*. 2019;21(4):310-5.
114. Suda KJ, Calip GS, Zhou J, Rowan S, Gross AE, Hershov RC, et al. Assessment of the appropriateness of antibiotic prescriptions for infection prophylaxis before dental procedures, 2011 to 2015. *JAMA Netw Open*. 2019 May 3;2(5):e193909. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.3909.
115. Römling U, Balsalobre C. Biofilm infections, their resilience to therapy and innovative treatment strategies. *J Intern Med*. 2012 Dec;272(6):541-61. doi: 10.1111/joim.12004.
116. English Surveillance Programme for Antimicrobial Utilisation and Resistance (ESPAUR) Report 2018 [Internet]. Public Health England; 2019 [updated 2020 June 15; cited 2020 Nov 5]. Available from: <https://is.gd/O0gVBW>.
117. McEwen SA, Collignon PJ. Antimicrobial resistance: a one health perspective. *Microbiol Spectr*. 2018 Mar;6(2). doi: 10.1128/microbiolspec.ARBA-0009-2017. **117**
118. Brinkac L, Voorhies A, Gomez A, Nelson KE. The threat of antimicrobial resistance on the human microbiome. *Microb Ecol*. 2017 Nov;74(4):1001-8. doi: 10.1007/s00248-017-0985-z.
119. Ciofu O, Rojo-Molinero E, Macià MD, Oliver A. Antibiotic treatment of biofilm infections. *APMIS*. 2017 Apr;125(4):304-19. doi: 10.1111/apm.12673.
120. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*. 2015 May;13(5):269-84. doi: 10.1038/nrmicro3432.
121. Del Pozo JL. Biofilm-related disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2018 Jan;16(1):51-65. doi: 10.1080/14787210.2018.1417036.
122. Hall CW, Mah TF. Molecular mechanisms of biofilm-based antibiotic resistance and tolerance in pathogenic bacteria. *FEMS Microbiol Rev*. 2017 May 1;41(3):276-301. doi: 10.1093/femsre/fux010.

123. Déziel E, Comeau Y, Villemur R. Initiation of biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* 57RP correlates with emergence of hyperpiliated and highly adherent phenotypic variants deficient in swimming, swarming, and twitching motilities. *J Bacteriol.* 2001 Feb;183(4):1195-204. doi: 10.1128/JB.183.4.1195-1204.2001.
124. Vollmerhausen TL, Katouli M. Molecular characterisation of *Escherichia coli* isolated from hospitalised children and adults with urinary tract infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014 Jun;33(6):975-82. doi: 10.1007/s10096-013-2035-1.
125. Wang J, Stanford K, McAllister TA, Johnson RP, Chen J, Hou H, et al. Biofilm formation, virulence gene profiles, and antimicrobial resistance of nine serogroups of non-o157 shiga toxin-producing *Escherichia coli*. *Foodborne Pathog Dis.* 2016 Jun;13(6):316-24. doi: 10.1089/fpd.2015.2099.
126. Окулич ВК. Микробиологические и иммунологические аспекты инфекций, вызванных условно-патогенными бактериями, образующими биопленку. *Вестн. Витебск. гос. мед. ун-та.* 2016;15(5):52-63.
127. Tapiainen T, Hanni AM, Salo J, Ikäheimo I, Uhari M. *Escherichia coli* biofilm formation and recurrences of urinary tract infections in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014 Jan;33(1):111-5. doi: 10.1007/s10096-013-1935-4.
128. Vodianyk AA, Grechukha YO, Druzenko MO, Kornijko YY, Ponyatovsky VA, Gniloskurenko AV, et al. Biofilm formation, adhesion and motility of bacteria isolated from children with urinary tract infections. *Мікробіол. журн.* 2018;80(1):57-66.
129. Graetz C, Plaumann A, Wittich R, Springer C, Kahl M, Dörfer CE, et al. Removal of simulated biofilm: an evaluation of the effect on root surfaces roughness after scaling. *Clin Oral Investig.* 2017 May;21(4):1021-18. doi: 10.1007/s00784-016-1861-9.
130. Walters J, Lai PC. Should antibiotics be prescribed to treat chronic periodontitis? *Dent Clin North Am.* 2015 Oct;59(4):919-33. doi: 10.1016/j.cden.2015.06.011.

131. Druzenko MG, Vodianyк AA, Grechukha YO, Kornijko YY. Antibiotic sensitivity determining for planktonic and biofilm forms of bacteria in children with urinary tract infections. *Укр. наук.-мед. молодіж. журн.* 2017;(2):144.
132. Волосовець ТМ. Запальні захворювання тканин пародонта, асоційовані з персистуючою герпесвірусною інфекцією та шляхи оптимізації їх профілактики, патогенетичної терапії та реабілітації [дисертація]. Київ: Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П. Л. Шупика; 2013. 310 с.
133. Волосовець ТМ. Роль асоціацій вірусно-бактерійних мікроорганізмів у виникненні та розвитку запальних і дистрофічно запальних захворювань тканин пародонту, асоційованих із персистентною вірусною інфекцією. *Інфекц. хвороби.* 2011;(2):94-5.
134. Волосовець ТМ, Дорошенко ОМ, Юнакова НМ, Дорошенко МВ. Оцінка впливу ступеня тяжкості герпетичної інфекції на особливості перебігу хронічних періодонтитів. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ: НМАПО ім. П. Л. Шупика; 2015 24(Кн 1). с. 493-7.
135. Diaz PI, Hoare A, Hong BY. Subgingival microbiome shifts and community dynamics in periodontal diseases. *J Calif Dent Assoc.* 2016 Jul;44(7):421-35.
136. Elamin A, Ali RW, Bakken V. Putative periodontopathic bacteria and herpes viruses interactions in the subgingival plaque of patients with aggressive periodontitis and healthy controls. *Clin Exp Dent Res.* 2017 Oct 27;3(5):183-90. doi: 10.1002/cre2.80.
137. Duarte PM, Feres M, Yassine LLS, Soares GMS, Miranda TS, Faveri M, et al. Clinical and microbiological effects of scaling and root planing, metronidazole and amoxicillin in the treatment of diabetic and non-diabetic subjects with periodontitis: A cohort study. *J Clin Periodontol.* 2018 Nov;45(11):1326-35. doi: 10.1111/jcpe.12994.
138. Bilder L, Elimelech R, Szwarcwort-Cohen M, Kra-Oz Z, Machtei EE. The prevalence of human herpes viruses in the saliva of chronic periodontitis patients compared to oral health providers and healthy controls. *Arch Virol.* 2013;158(6):1221-6. doi:10.1007/s00705-013-1609-7.

139. Blankson PK, Blankson HNA, Obeng-Nkrumah N, Turkson AA, Tormeti D, Adamafio M, et al. Detection of herpes viruses in Ghanaian patients with periodontitis. *J Investig Clin Dent*. 2019;10(2):e12386. doi:10.1111/jicd.12386.
140. Bradley H, Markowitz LE, Gibson T, McQuillan GM. Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2 - United States, 1999-2010. *J Infect Dis*. 2014 Feb 1; 209(3):325-33. doi: 10.1093/infdis/jit.
141. Юлиш ЕИ. Персистирующие инфекции и человек. Стратегия взаимоотношений. *Здоровье ребенка*. 2009; (4):114-8.
142. Olsson J, Kok E, Adolfsson R, Lövheim H, Elgh F. Herpes virus seroepidemiology in the adult Swedish population. *Immun Ageing*. 2017 May 10; (14):10. doi: 10.1186/s12979-017-0093-4.
143. Stevens JG. Human herpesviruses: a consideration of the latent state. *Microbiol Rev*. 1989 Sep;53(3):318-32.
144. Прийма НВ, Гордиенко АИ, Белоглазов ВА, Бакова АА, Химич НВ. Латентная герпетическая инфекция и антиэндотоксиновый иммунитет полости рта. *Крым. журн. эксперим. и клин. медицины*. 2012;(1-2):114-6.
145. Савичук НО, Трубка ИА, Корниенко ЛВ, Ермакова ЛГ. Заболевания слизистой оболочки полости рта: герпесвирусные поражения. острый герпес полости рта (клиника, диагностика, риск рецидива). *Стоматология. Эстетика. Инновации*. 2019;3(4):466-73.
146. Singhal R, Jain A, Rastogi P. Prevalence of herpesviruses in periodontal disease of the North Indian population: A pilot study. *J Indian Soc Periodontol*. 2020 Mar-Apr;24(2):163-6. doi: 10.4103/jisp.jisp_62_19.
147. Stoopler ET, Alfaris S, Alomar D, Sollecito TP. Recurrent Intraoral Herpes. *J Emerg Med*. 2016 Sep;51(3):324-5. doi: 10.1016/j.jemermed.2016.05.001.
148. Chattopadhyay D, Mukhopadhyay A, Ojha D, Sadhukhan P, Dutta S. Immuno-metabolic changes in herpes virus infection. *Cytokine*. 2018 Dec;112:52-62. doi: 10.1016/j.cyto.2018.06.028.
149. Amin I, Younas S, Afzal S, Shahid M, Idrees M. Herpes simplex virus type 1 and host antiviral immune responses: an update. *Viral Immunol*. 2019

Dec;32(10):424-429. doi: 10.1089/vim.2019.0097.

150. Горяйнова ЛК. Герпесвирусные инфекции. Поликлиника. 2013;(5):25-8.

151. Ruderfer D, Krilov LR. Herpes simplex viruses 1 and 2. *Pediatr Rev.* 2015 Feb;36(2):86-90. doi: 10.1542/pir.36-2-86.

152. Boštíková V, Salavec M, Smetana J, Sleha R, Coufalová M, Spleňo M, et al. Infections caused by human alpha herpes viruses. *Epidemiol Mikrobiol Imunol.* 2014 Sep;63(3):206-13.

153. Muzammil, Jayanthi D, Faizuddin M, Noor Ahamadi HM. Association of interferon lambda-1 with herpes simplex viruses-1 and -2, Epstein-Barr virus, and human cytomegalovirus in chronic periodontitis. *J Investig Clin Dent.* 2017 May;8(2). doi: 10.1111/jicd.12200.

154. Mostafaie N, Huber KR, Sebesta C, Bauer K, Kristoferitsch W, Volc-Platzer B, et al. Diagnosis of infection with human herpes viruses in routine laboratory practice. *Clin Chem Lab Med.* 2009;47(9):1141-5. doi: 10.1515/CCLM.2009.251.

155. Allareddy V, Elangovan S. Characteristics of hospitalizations attributed to herpetic gingivostomatitis: analysis of nationwide inpatient sample. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014 Apr;117(4):471-6. doi: 10.1016/j.oooo.2014.01.022.

156. Hodgdon A. Dental and related infections. *Emerg Med Clin North Am.* 2013 May;31(2):465-80. doi: 10.1016/j.emc.2013.01.007.

157. Успенская ОА, Спиридонова СА. Герпетические инфекции в стоматологии: учеб. пособ. Н. Новгород: Изд-во НижГМА; 2017. 89 с.

158. Спиридонова СА. Оптимизация комплексного лечения герпетического стоматита [автореферат диссертации]. Н. Новгород: Нижегород. гос. мед. акад; 2013. 24 с.

159. Michaux C, Morlat P, Bonnet F. Cytomegalovirus and other herpes virus infections in systemic diseases. *Presse Med.* 2010 Jan;39(1):34-41. doi: 10.1016/j.lpm.2009.04.005.

160. Клемин ВА, Бутук ДВ, Руденский ВГ. Патогенетические механизмы развития иммунологической недостаточности при рецидивирующем

- герпетическом стоматите. Вісн. проблем біології і медицини. 2014;(3):364-8.
161. Ramchandani M, Kong M, Tronstein E, Selke S, Mikhaylova A, Magaret A, et al. Herpes simplex virus type 1 shedding in tears and nasal and oral mucosa of healthy adults. *Sex Transm Dis.* 2016 Dec;43(12):756-760. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000522.
162. Ронь ГИ, Акмалова ГМ. Роль вирусной инфекции в развитии красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта. *Пародонтология.* 2014;19(1):24-6.
163. Сандакова ДЦ, Паламова ТВ. Проявления герпес-вирусов в полости рта. В.: Гайдарова ТА, редактор. Материалы XI Всерос. науч.-практ. конф. Теория и практика современной стоматологии;2020 Дек 05; Иркутск. Иркутск; 2020. с. 172-6.
164. Будажанаева ТР, Осорова СА, Дабасамбуева АЗ. Распространенность герпесвирусной инфекции у больных с заболеваниями слизистой оболочки полости рта. В: Материалы XIX межрегион. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых. Медицина завтрашнего дня; 2020 Май 9–22; Чита. Чита; 2020. с. 115-6.
165. Tonoyan L, Vincent-Bugnas S, Olivieri CV, Doglio A. New Viral facets in oral diseases: The EBV Paradox. *Int J Mol Sci.* 2019 Nov 22;20(23):5861. doi: 10.3390/ijms20235861.
166. Tonoyan L, Chevalier M, Vincent-Bugnas S, Marsault R, Doglio A. Detection of Epstein-Barr virus in periodontitis: A review of methodological approaches. *microorganisms.* 2020 Dec 29;9(1):72. doi: 10.3390/microorganisms9010072.
167. Imai K, Ogata Y. How does Epstein-Barr virus contribute to chronic periodontitis? *Int J Mol Sci.* 2020 Mar 12;21(6):1940. doi: 10.3390/ijms21061940.
168. Лукиных ЛМ, Спиридонова СА. Роль местного иммунитета полости рта в течении хронического рецидивирующего герпетического стоматита. *Стоматология.* 2013;92(6):20-2.
169. Семенцова ЕА, Мандра ЮВ, Базарный ВВ. Клинико-лабораторное исследование состояния секреторного иммунитета и стоматологического

статуса при герпетическом поражении полости рта. Проблемы стоматологии. 2013;(2):26-8.

170. Спиридонова СА, Толмачева СМ, Лукиных ЛМ. Хронический рецидивирующий герпетический стоматит как болезнь иммунной системы. *Соврем. технологии в медицине*. 2012;(3):121-5.

171. Вепрык ТВ, Матейко ГБ. Герпетическая инфекция у ВИЧ-инфицированных пациентов. *Соврем. проблемы науки и образования*. 2013;(5):365-72.

172. Omori R, Nagelkerke N, Abu-Raddad LJ. HIV and herpes simplex virus type 2 epidemiological synergy: misguided observational evidence? A modelling study. *Sex Transm Infect*. 2018 Aug;94(5):372-376. doi: 10.1136/sextrans-2017-053336.

173. Koren M, Wang X, Blaylock JM, Okulicz JF, Whitman TJ, Deiss RG, et al. The epidemiology of herpes simplex virus type 2 infections in a large cohort of HIV-infected patients, 2006-2014. *MSMR*. 2016 Mar;23(3):11-5.

174. Kouyoumjian SP, Heijnen M, Chaabna K, Mumtaz GR, Omori R, Vickerman P, et al. Global population-level association between herpes simplex virus 2 prevalence and HIV prevalence. *AIDS*. 2018 Jun 19;32(10):1343-52. doi: 10.1097/QAD.0000000000001828.

175. Азовцева ОВ. Особенности течения герпетической инфекции на фоне ВИЧ-инфекции. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2010;2(3): 37-41.

176. Караков КГ, Соловьева ОА, Мордасов НА. ВИЧ-инфекция в стоматологической практике: учеб. пособ. Ставрополь : Изд-во СтГМУ, 2019. 107 с.

177. Keating TM, Kurth AE, Wald A, Kahle EM, Barash EA, Buskin SE. Clinical burden of herpes simplex virus disease in people with human immunodeficiency virus. *Sex Transm Dis*. 2012 May;39(5):372-6. doi: 10.1097/OLQ.0b013e318244ac4c.

178. Patton LL. Current strategies for prevention of oral manifestations of human immunodeficiency virus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016 Jan;121(1):29-38. doi: 10.1016/j.oooo.2015.09.004.

179. Fatahzadeh M. Recurrent oral herpes: diagnosis & management. *J N J Dent Assoc.* 2012 Fall;83(4):24-6.
180. Stoopler ET, Kuperstein AS, Sollecito TP. How do I manage a patient with recurrent herpes simplex? *J Can Dent Assoc.* 2012;78:c154.
181. Arduino PG, Porter SR. Herpes Simplex Virus Type 1 infection: overview on relevant clinico-pathological features. *J Oral Pathol Med.* 2008 Feb;37(2):107-21. doi: 10.1111/j.1600-0714.2007.00586.x.
182. Царев ВН, Ягодина ЕА, Царевгерпа ТВ, Николаева ЕН. Значение вирусно-бактериального консорциума в возникновении и развитии хронического пародонтита. *Пародонтология.* 2020;25(2):84-9.
183. Santiago-Rodriguez TM, Naidu M, Abeles SR, Boehm TK, Ly M, Pride DT. Transcriptome analysis of bacteriophage communities in periodontal health and disease. *BMC Genomics.* 2015 Jul 28; 16(1):549. doi:10.1186/s12864-015-1781-0.
184. Santosh ABR, Muddana K. Viral infections of oral cavity. *J Family Med Prim Care.* 2020 Jan 28;9(1):36-42. doi: 10.4103/jfmprc.jfmprc_807_19.
185. Crimi S, Fiorillo L, Bianchi A, D'Amico C, Amoroso G, Gorassini F, et al. Herpes Virus, Oral Clinical Signs and QoL: Systematic Review of Recent Data. *Viruses.* 2019 May 21;11(5):463. doi: 10.3390/v11050463.
186. Antipa C, Bleotu C, Grancea C, Rosu AO, Anton G, Ruta S. Viral serological and molecular data on possible involvement of herpes viruses in periodontal disease. *Singapore Dent J.* 2016 Dec;37:15-9. doi: 10.1016/j.sdj.2016.10.002.
187. Rodrigues PM, Teixeira AL, Kustner EC, Medeiros R. Are herpes virus associated to aggressive periodontitis? A review of literature. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2015 Sep-Dec;19(3):348-55. doi: 10.4103/0973-029X.174621.
188. Мудров ВП, Мяндиев МС, Фоменков ИС, Иванов СЮ, Лолокова НВ, Нелюбин ВН. Цитокиновая регуляция воспаления при бактериально-вирусной коинфекции в тканях пародонта при пародонтите и периодонтите. *Цитокины и воспаление.* 2016;15(2):212-5.
189. Das S, Krithiga GS, Gopalakrishnan S. Detection of human herpes viruses in patients with chronic and aggressive periodontitis and relationship between viruses

and clinical parameters. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2012;16(2):203-9. doi:10.4103/0973-029X.98502.

190. Slots J. Periodontal herpesviruses: prevalence, pathogenicity, systemic risk. *Periodontol 2000.* 2015 Oct;69(1):28-45. doi: 10.1111/prd.12085. PMID: 26252400.

191. Egan KP, Wu S, Wigdahl B, Jennings SR. Immunological control of herpes simplex virus infections. *J Neurovirol.* 2013 Aug;19(4):328-45. doi: 10.1007/s13365-013-0189-3.

192. Emecen-Huja P, Danaher RJ, Dawson DR, Wang C, Kryscio RJ, Ebersole JL, et al. Relationship between herpesviruses and periodontal disease progression. *J Clin Periodontol.* 2020 Apr;47(4):442-50. doi: 10.1111/jcpe.13239.

193. Kazi MM, Bharadwaj R, Bhat K, Happy D. Association of Herpes viruses with mild, moderate and severe chronic periodontitis. *J Clin Diagn Res.* 2015 Jul;9(7):DC05-8. doi: 10.7860/JCDR/2015/13781.6187.

194. Slots J, Slots H. Periodontal herpesvirus morbidity and treatment. *Periodontol 2000.* 2019 Feb;79(1):210-220. doi: 10.1111/prd.12241.

195. Хисматуллина ФР, Булгакова АИ, Валеев ИВ. Оптимизация диагностики и лечения больных хроническим генерализованным пародонтитом, инфицированных герпес-вирусом. *Мед. вестн. Башкортостана.* 2015;10(1):32-5.

196. Ivanovska-Stojanoska M, Popovska M, Anastasovska V, Kocova M, Zendeli-Bedzeti L, Dimova C, et al. Detection of Virus Herpes Simplex Type 1 in patients with chronic periodontal disease. *Open Access Maced J Med Sci.* 2018 Sep 24;6(9):1737-41. doi: 10.3889/oamjms.2018.307.

197. Zhu C, Li F, Wong MC, Feng XP, Lu HX, Xu W. Association between Herpesviruses and chronic periodontitis: a meta-analysis based on case-control studies. *PLoS One.* 2015 Dec 14;10(12):e0144319. doi: 10.1371/journal.pone.0144319.

198. Ohlrich EJ, Cullinan MP, Seymour GJ. The immunopathogenesis of periodontal disease. *Aust Dent J.* 2009 Sep;54 Suppl 1:S2-10. doi: 10.1111/j.1834-

7819.2009.01139.x.

199. Wang LY, Jin Y, Lin XP. The role of adaptive immune response in periodontitis. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2013 Feb;48(2):115-8.

200. Заболотный ТД, Бандрицкий ЮЛ, Дырык ВТ. Состояние местного и системного иммунитета у больных с разным течением генерализованного пародонтита. *Стоматология*. – 2016;95(6):23-25.

201. Левин МЯ, Федосенко ТД, Васильев ОН. Количественный и функциональный состав системного и местного иммунитета у пациентов с хроническим периодонтитами и пародонтитами. *Пародонтология*. 2010;15(4):37-40.

202. Мелехов СВ, Колесникова НВ, Овчаренко ЕС. Состояние местного иммунитета и микробиоценоза полости рта у больных хроническим генерализованным пародонтитом. *Пародонтология*. 2013;18(1):3-9.

203. Ebersole JL, Dawson D, Emecen-Huja P, Nagarajan R, Howard K, Grady ME, T et al. The periodontal war: microbes and immunity. *Periodontol 2000*. 2017 Oct;75(1):52-115. doi: 10.1111/prd.12222.

204. Ebersole JL, Dawson DR, Morford LA, Peuyala R, Miller CS, González OA. Periodontal disease immunology: 'double indemnity' in protecting the host. *Periodontol 2000*. 2013 Jun;62(1):163-202. doi: 10.1111/prd.12005.

205. Масляков ВВ, Ерокина НЛ, Ильяхин АВ, Низовцева СА. Состояние иммунитета при хроническом генерализованном пародонтите. *Вестн. мед. ин-та «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье*. 2019;(2):105-9.

206. Попова НВ, Гайдарова ТА. Состояние иммунного статуса больных хроническим генерализованным пародонтитом. *Acta Biomedica Scientifica*. 2010;(5):146-50.

207. Лоскутова ІВ, Макаревич ВА. Стан локального імунітету у хворих на герпетичний стоматит. *Лікар справа*. 2013; (4):119-22.

208. Макаревич ВА. Патогенетичне обґрунтування корекції порушень імунної реактивності при рецидивній герпетичній інфекції ротової порожнини [автореферат дисертації]. Рубіжне: Держ. заклад «Луган. держ.

мед. ун-т»; 2016. 23 с.

209. Горбачева ИА, Орехова ЛЮ, Сычева ЮИ, Чудинова ТН, Михайлова ОВ. (2018). Факторы взаимного отягощения множественных хронических очагов инфекции и генерализованного пародонтита. Учен. зап. СпбГМУ им. И. П. Павлова. 2018;25(1):50-5.

210. Успенская О.А, Качесова ЕС. Роль общих и местных факторов в возникновении и развитии хронического генерализованного пародонтита тяжелой степени. Современ. проблемы науки и образования. 2010;(5):188-95.

211. Григорьев С., Жовтяк ПБ. Оценка соматической патологии у пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта. Проблемы стоматологии. 2014;(5):15-7.

212. Islam N, Bhattacharyya I, Cohen D. Diagnostic discussion. Secondary or recurrent herpetic stomatitis. Today's FDA. 2013 Jul-Aug;25(5):34-7, 39.

213. Petti S, Lodi G. The controversial natural history of oral herpes simplex virus type 1 infection. Oral Dis. 2019 Nov;25(8):1850-65. doi: 10.1111/odi.13234.

214. CHolmstrup P, Damgaard C, Olsen I, Klinge B, Flyvbjerg A, Nielsen CH, et al. Comorbidity of periodontal disease: two sides of the same coin? An introduction for the clinician. J Oral Microbiol. 2017 Jun 14;9(1):1332710. doi: 10.1080/20002297.2017.1332710.

215. Genco RJ, Sanz M. Clinical and public health implications of periodontal and systemic diseases: An overview. Periodontol 2000. 2020 Jun;83(1):7-13. doi: 10.1111/prd.12344.

216. Соколенко МО, Москалюк ВД, Соколенко АА. Вплив герпесвірусів на імунний статус пацієнтів, неінфікованих ВІЛ-інфекцією. Буковинський медичний вісник. 2016;(1):161-5.

217. Kurt-Jones EA, Orzalli MH, Knipe DM. Innate immune mechanisms and Herpes Simplex Virus infection and disease. Adv Anat Embryol Cell Biol. 2017;223:49-75. doi: 10.1007/978-3-319-53168-7_3.

218. Su C, Zhan G, Zheng C. Evasion of host antiviral innate immunity by HSV-1, an update. Virol J. 2016 Mar 8;13:38. doi: 10.1186/s12985-016-0495-5.

219. Kollias CM, Huneke RB, Wigdahl B, Jennings SR. Animal models of herpes simplex virus immunity and pathogenesis. *J Neurovirol.* 2015 Feb;21(1):8-23. doi: 10.1007/s13365-014-0302-2.
220. Тарасевич ТН, Закиров ТВ, Брусницина ЕВ. Особенности иммунной системы у больных с агрессивным пародонтитом. *Рос. иммунол. журн.* 2014;8(3):607-9.
221. Брусницина ЕВ, Тарасевич ТН, Закиров ТВ. Особенности иммунной системы у больных агрессивным пародонтитом. *Стоматология для всех.* 2015;(3):46-9.
222. Леонова ЕВ, Абрамова НЕ, Туманова СА, Пастухова АС. Агрессивный пародонтит: характеристика, клиника, диагностика, алгоритмы лечения, клиническое наблюдение. *Ин-т стоматологии.* 2018;(1):34-6.
223. Leung AKC, Barankin B. Herpes Labialis: an update. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2017;11(2):107-13. doi: 10.2174/1872213X11666171003151717.
224. Zhang J, Liu H, Wei B. Immune response of T cells during herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infection. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2017 Apr.;18(4):277-88. doi: 10.1631/jzus.B1600460.
225. Іщейкін КЄ, Білоконь СО, Павленко ЛГ, Білоконь НП. Герпетична інфекція на слизовій оболонці порожнини рота та шкірі обличчя: частота, структура і клінічні прояви. *Вісник проблем біології і медицини.* 2011;(3):69-74.
226. Богадельников ІВ, Вяльцева ЮВ, Бобришева АВ, Крюгер ОО, Павленко КЮ, Усейнова ЕБ, та ін. Значення герпесвірусної інфекції в організмі людини. *Акт. питання педіатрії, акушерства та гінекології.* 2011;(2):34-6.
227. Макаревич ВА, Коляда ТІ, Тупотілов ОВ, Коляда О. М. Імунні порушення у пацієнтів з герпетичною інфекцією ротоглотки та їх корекція. *Аннали Мечников. ін-ту.* 2015;(4):46-53.
228. Марданлы СГ, Кирпичникова ГИ, Неверов ВА. Герпетическая инфекция (простой герпес), 2-е изд. *Электрогорск: ЭКОлаб; 2010. 56 с.*

229. Реук СЭ, Терехина НА. Белки слизистой оболочки полости рта при экспериментальном герпетическом стоматите. Казан. мед. журн. 2015; 96(5):854-7.
230. Thier K, Petermann P, Rahn E, Rothamel D, Bloch W, Knebel-Mörsdorf D. Mechanical barriers restrict invasion of Herpes Simplex Virus 1 into human oral mucosa. *J Virol*. 2017;91(22):e01295-17. doi:10.1128/JVI.01295-17.
231. Turunen A, Hukkanen V, Nygårdas M, Kulmala J, Syrjänen S. The combined effects of irradiation and herpes simplex virus type 1 infection on an immortal gingival cell line. *Virol J*. 2014;(11):125. doi:10.1186/1743-422X-11-125.
232. Черкасова ВС, Хомулянська НІ, Деалюк ІВ. Імунокомплесні та аутоімунні реакції при герпетичній інфекції . Укр. мед. альманах. 2010;13(3):219 21.
233. Truong NR, Smith JB, Sandgren KJ, Cunningham AL. Mechanisms of immune control of mucosal HSV infection: A guide to rational vaccine design. *Front Immunol*. 2019 Mar 6;10:373. doi: 10.3389/fimmu.2019.00373.
234. Браун ЮЕ, Белоклицкая ГФ, Григоровский ВВ. Морфологические особенности поражения тканей пародонта у больных с генерализованным пародонтитом в ходе хирургической фазы комплексного лечения. *Инновации в стоматологии*. 2016;(2):59-65.
235. Волинская ТБ. Клинический опыт применения кюрет Лангера при лечении генерализованного пародонтита. *Мед. алфавит*. 2014;1(1):22-5.
236. Волінська ТБ. Можливості та обмеження нехірургічного пародонтологічного лікування. Частина 2. Імплантологія. Пародонтологія. Остеологія. 2017;(1):70-6.
237. Graeber JJ. Scaling and root planing. *J Am Dent Assoc*. 2015;146(12):865. doi:10.1016/j.adaj.2015.10.007.
238. Hu CJ, Yin YZ, Guan DP. Comparison of subgingival debridement efficacy of air polishing and manual scaling. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*. 2015;24(5):602-6.
239. Jentsch HFR, Heusinger T, Weickert A, Eick S. Professional tooth cleaning

prior to non-surgical periodontal therapy: A randomized clinical trial. *J Periodontol.* 2020; 91(2): 174-82. doi:10.1002/JPER.19-0023.

240. Гаража НН, Ильина ЕЕ, Гаража СН, Хубаева ФС, Гришилова ЕН, Некрасова ЕФ, и др. Иеинвазивные методы лечения гингивита и пародонтита легкой степени тяжести. *Рос. стоматол. журн.* 2020;24(1):61-4.

241. Пуризахидан СВ, Гасанов ВМ, Шахбазов КБ, Керимли НК. Клиническая оценка эффективности лечения хронического генерализованного пародонтита. *Dental Forum.* 2019;(4):86-8.

242. Хужамбердиев БС. Современные методы лечения острого и хронического пародонтита. *Авиценна.* 2020;(75):10-2.

243. В'юн ПІ. Ефективність лікування пародонтиту за допомогою одномоментного кюретажу (full-mouth scaling and root planing) та без використання азітроміцину. *Сучас. стоматологія.* 2019;(4):30-3.

244. Петрушанко ТО, Скрипников ПМ, Литовченко ІЮ, Коломієць СВ. Тактика місцевого лікування хворих на хронічний генералізований пародонтит і-іі ступенів тяжкості. *Вестник проблем биологии и медицины.* 2014;4(4):351-4.

245. Герелюк ВІ, Матвійків ТІ, Ільків ММ. Закритий кюретаж пародонтальної кишені та нехірургічна пародонтальна терапія як основи базової терапії патології пародонту. *Соврем. стоматология.* 2017;(3):28-31.

246. Рожко ММ, редактор. *Стоматологія: підруч. для лікарів-інтернів, стоматолів ф-тів післядиплом. освіти вищ. мед. навч. закл. III-IV рівнів акредитації: у 2 кн.* Київ: Медицина; 2013. Кн. 1. 871 с.

247. Караков КГ, Власова ТН, Оганян АВ, Еременко АВ, Хачатурян Э, Мордасов НА, и др. Приоритетный подход в пародонтальной терапии. *Науч. альманах.* 2015;(10):329-33.

248. Мельничук ГМ, Гаврилів ГМ, Воляк МН, Кімак ГБ. Курс лекцій із профілактики стоматологічних захворювань: навч. посіб. Івано-Франківськ; 2012. 328 с.

249. Manresa C, Sanz-Miralles EC, Twigg J, Bravo M. Supportive periodontal

therapy (SPT) for maintaining the dentition in adults treated for periodontitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jan 1;1(1):CD009376. doi: 10.1002/14651858.CD009376.pub2.

250. Волошина ЛИ, Рыбалов ОВ, Скикевич МГ, Соколова НА. Опыт использования препарата сerratа в комплексном лечении пациентов с травматическим остеомиелитом нижней челюсти. *Вісн. проблем біології і медицини.* 2014;(1):75-83.

251. Сергеева ИЕ. Клинико-патофизиологические аспекты эффективности ферментных препаратов при лечении больных генерализованным пародонтитом. *Вісн. стоматології.* 2011;(2):20-5.

252. Jadhav SB, Shah N, Rathi A, Rathi V, Rathi A. Serratiopeptidase: Insights into the therapeutic applications. *Biotechnol Rep.* 2020 Oct 17;28:e00544. doi: 10.1016/j.btre.2020.e00544.

253. Tiwari M. The role of serratiopeptidase in the resolution of inflammation. *Asian J Pharm Sci.* 2017 May;12(3):209-15. doi: 10.1016/j.ajps.2017.01.003.

254. Мазур ИП, Бакшутова НА, Ставская ДМ. Клиническая и микробиологическая эффективность применения местных противомикробных и антисептических препаратов при лечении заболеваний пародонта. *Соврем. стоматология.* 2014;(1):32-9.

255. Фаустова МО. Мікробіологічне обґрунтування застосування антисептичних препаратів для профілактики та лікування інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації [дисертація]. Вінниця: Вінниц. нац. мед. ун-т ім. М.І. Пирогова МОЗ України; 2018. 206 с.

256. Успенская ОА, Спиридонова СА, Плишкина АА. Клинические проявления герпес-вирусной инфекции на фоне проведения обезболивания в полости рта. *Здоровье и образование в XXI веке.* 2016;18(2):60-2.

257. Liu XY, Zhu JH, Wang PY, Wang W, Qian ZX, Wu XM. Effects of different anesthetic methods and anesthetic drugs on stress reaction during surgical operation. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2007 Apr 17;87(15):1025-9.

258. Anderson SL, Duke-Novakovski T, Singh B. The immune response to

- anesthesia: part 1. *Vet Anaesth Analg*. 2014 Mar;41(2):113-26. doi: 10.1111/vaa.12125.
259. Stein JM, Said Yekta S, Kleines M, Ok D, Kasaj A, Reichert S, et al. Failure to detect an association between aggressive periodontitis and the prevalence of herpesviruses. *J Clin Periodontol*. 2013;40(1):1-7. doi:10.1111/jcpe.12021.
260. Кочкина НН, Полякова ЕВ, Лавренчук ЮС. Обоснование применения диплен-пленок в комплексном лечении заболеваний пародонта. *Соврем. наука: акт. проблемы теории и практики. Сер. Естеств. и техн. науки*. 2019;(3):162-4.
261. Ашаренкова ОВ, Павленко ЕМ. Вплив адгезивних стоматологічних плівок Диплен-Дента М і Диплен-Дента Л на якісний склад і рівень бактеріального обсіменіння біотопу пародонтальних кишень у хворих на генералізований пародонтит. *Імплантологія. Пародонтологія. Остеологія*. 2014;(3):70-6.
262. Stoopler ET, Balasubramaniam R. Topical and systemic therapies for oral and perioral herpes simplex virus infections. *J Calif Dent Assoc*. 2013 Apr;41(4):259-62.
263. Мазур ИН, Слободяник МВ. Системные антибактериальные препараты в пародонтологии. *Соврем. стоматология*. 2016;(1):38-42.
264. Беликова ЕА, Иванова ГФ. Современные представления о герпетической инфекции. *Лекарств. вестник*. 2015;9(3):22-7.
265. Іщейкін КЄ, Скрипнікова ТП, Білоконь СО, Павленко ЛГ. Герпетична інфекція першого типу на слизовій оболонці порожнини рота та шкірі обличчя: сучасні принципи лікування. *Світ медицини та біології*. 2012;(1):19-22.
266. Ваневская ЕА, Мандра ЮВ, Хонина ТГ. Клиническая оценка эффективности применения противовирусных препаратов для местного лечения пациентов с простым герпесом губ. *Урал. мед. журн*. 2015;(6):18-23.
267. Веретенникова МА. Современная фармакотерапия герпеса с использованием различных лекарственных форм. *Фармацевт. науки*.

2014;(8):1630-4.

268. Мавров ГІ, Нагорний ОЄ, Унучко СВ. Противовірусна терапія інфекцій, викликаних вірусами групи Herpes. Дерматологія та венерологія. 2011;(4):13-26.

269. Fatahzadeh M. Primary oral herpes: diagnosis & management. J N J Dent Assoc. 2012 Spring;83(2):12-3.

270. Панкратов ОВ. Иммуномодуляторы в лечении герпетической инфекции, вызванной вирусом простого герпеса. Мед. новости. 2011;(4):18-24.

271. Бабій ОВ. Розробка складу, технології та дослідження м'яких лікарських засобів для лікування герпетичної інфекції [дисертація]. Львів: Львів. нац. мед. ун-т ім. Д. Галицького МОЗ України; 2019. 284 с.

272. Kłysik K, Pietraszek A, Karewicz A, Nowakowska M. Acyclovir in the treatment of Herpes Viruses - A review. Curr Med Chem. 2020;27(24):4118-37. doi: 10.2174/0929867325666180309105519.

273. Piret J, Boivin G. Antiviral resistance in herpes simplex virus and varicella-zoster virus infections: diagnosis and management. Curr Opin Infect Dis. 2016 Dec;29(6):654-62. doi: 10.1097/QCO.0000000000000288.

274. Мазур ІП. Клінічна фармакологія та фармакотерапія в стоматології: навч. поїбник для студентів стоматол. ф-тів вищих навч. закладів – мед. ун-тів, ін-тів й акад., а також лікарів-інтернів, курсантів і лікарів-стоматологів. Київ: Медицина; 2018. 375 с.

275. Sliva J, Pantzartzi CN, Votava M. Inosine Pranobex: A Key player in the game against a wide range of viral infections and non-infectious diseases. Adv Ther. 2019 Aug;36(8):1878-905. doi: 10.1007/s12325-019-00995-6.

276. Казмирчук ВЕ, Мальцев ДВ. Рекомендации по лечению герпесвирусных инфекций человека. Укр. мед. часоп. 2012;(5): 94-106.

277. Малышев МЕ, Петров АА, Иорданишвили АК. Оценка противогерпетической активности зубной пасты с растительными компонентами и ополаскивателей при лечении хронического генерализованного пародонтита. Пародонтология. 2020;25(2):141-7.

278. Чхетіані РБ. Вплив препарату рослинного походження «Джерело» на рівень циркулюючих імунних комплексів та їхній молекулярний склад у хворих з хронічною персистуючою вірусною інфекцією змішаного генезу (Епштейна-Барр та герпетичною). В: Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. Київ: Укр. наук. центр мед. генетики МОЗ та НАН України; 2004;8 (61). с. 131-4.
279. Шаповалова Ю. Вплив препарату рослинного походження «Джерело» на показники макрофагальної фагоцитуючої системи у підлітків, які перехворіли гострим тонзилітом вірусно-бактеріальної етіології. В: Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. Київ: Укр. наук. центр мед. генетики МОЗ та НАН України; 2004;8 (61). с. 135-40.
280. Лісяний НІ, Пилипчук ВС, Бельська ЛМ, Лісяна ТА, Пономарьова ІГ. Імуномодулюючий вплив препарату «Джерело-І» на мікробіоценоз і місцеву імунну систему. Імунологія та алергологія: наука і практика. 2018;(Дод 1):17-24.
281. World Health Organization. Herpes simplex virus [Interney]. [updated 2019 June 27; cited 2020 Nov 5]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus>.
282. Greene JC, Vermillion JR. The simplified oral hygiene index. J Am Dent Assoc. 1964 Jan;68:7-13. doi: 10.14219/jada.archive.1964.0034.
283. Сатыго ЕА, Коско АВ. Стоматологические индексы. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова; 2016. 37 с.
284. Белоклицкая ГФ, Волинская ТБ. Азбука ручного скейлинга: пособ. для врачей. Киев: КИТ; 2011. 67 с.
285. Білоклицька ГФ, Грохольський АП, Петришин ОА. Індекс ясенної рідини – прогностичний критерій стану вінцевого пародонта при відновленні естетики зубів композитними матеріалами. Соврем. стоматология. 2007;(4):50-3.
286. Барер ГМ, Кочержинский ВВ, Халитова ЭС. Десневая жидкость: состав

и свойства. Стоматология. 1986;(4):86-90.

287. Михайличенко БВ. Комплексная биохимическая оценка показателей реактивных изменений травмированной кожи для диагностики прижизненности и давности возникновения повреждения [диссертация]. М.; 1992. 324 с.

288. Бадыгина НА, Костюк СА, Руденкова ТВ, Полуян ОС. Организация системы контроля качества исследований методом полимеразной цепной реакции. Лаб. Диагностика. Восточ. Европа. 2012;(1):28-38.

289. Jalouli MM, Jalouli J, Hasséus B, Öhman J, Hirsch JM, Sand L. Nested PCR for detection of HSV-1 in oral mucosa. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2015 Nov 1;20(6):e664-9. doi: 10.4317/medoral.20630.

290. Гордієнко СМ. Визначення фагоцитарної активності (НСТ-ТЕСТ). Лаб. дело. 1983;(2):63-4.

291. Анацький АС, укладач. Методичні вказівки до практичних занять з дисципліни «Генетична інженерія та основи імунології» для здобувачів другого (магістерського) рівня вищої освіти зі спеціальності 162 «Біотехнології та біоінженерія». Кам'янське: ДДТУ; 2017. 62 с.

292. Ламонт РДж, Лантц МС, Берне РА, Лебланк ДДж. Микробиология и иммунология для стоматологов; пер. с англ. М.: Практ. медицина; 2010. 502 с.

293. Гашкова В, Мате Н. Методика определения циркулирующих иммунных комплексов. Чехословацкая медицина. 1978;(2):117-4.

294. Лісяний МІ, Волосовець ТМ, Юнакова НМ, винахідники; Інститут нейрохірургії ім. А. П. Ромоданова АМН України, патентовласник. Спосіб швидкої діагностики вірусної інфекції у пацієнтів із запально-деструктивними ураженнями тканин пародонта. Патент на корисну модель № 67449. 2012 Лют 27.

295. Сыромятников МЮ, Машкина ОС, Попов ВН. Практикум по молекулярной генетике и биоинженерии. Воронеж: Изд. дом ВГУ; 2016. 55 с.

296. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за

спеціальністю «Стоматологія»: наказ МОЗ України від 23.11.2004 р. № 566 [Інтернет]. Київ; 2004 [оновлено 2018 Січ 22; цитовано 2020 Січ 20]. Доступно: www.old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20041123_566.html.

297. Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 28.09.2012 р. № 751: наказ МОЗ України від 29.12.2016 р. № 1422. [Інтернет]. Київ; 2016 [оновлено 2019 Лют 12; цитовано 2020 Берез 14]. Доступно: http://www.old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20161229_1422.html.

298. Шеламова МА, Инсарова НИ, Лещенко ВГ. Основы статистического анализа медико-биологических данных с использованием программы Excel: учеб.-метод. пособ. Минск: БГМУ; 2017. 92 с.

299. Graziani F, Karapetsa D, Alonso B, Herrera D. Nonsurgical and surgical treatment of periodontitis: how many options for one disease? *Periodontol 2000*. 2017 Oct;75(1):152-88. doi: 10.1111/prd.12201.

300. Teughels W, Dhondt R, Dekeyser C, Quirynen M. Treatment of aggressive periodontitis. *Periodontol 2000*. 2014 Jun;65(1):107-33. doi: 10.1111/prd.12020.

301. Feres M, Retamal-Valdes B, Mestnik MJ, De Figueiredo LC, Favari M, Duarte PM, et al. The ideal time of systemic metronidazole and amoxicillin administration in the treatment of severe periodontitis: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2018 Mar 27;19(1):201. doi: 10.1186/s13063-018-2540-8.

302. John MT, Michalowicz BS, Kotsakis GA, Chu H. Network meta-analysis of studies included in the Clinical Practice Guideline on the nonsurgical treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2017 Jun;44(6):603-11. doi: 10.1111/jcpe.12726.

303. Heitz-Mayfield LJ, Lang NP. Surgical and nonsurgical periodontal therapy. Learned and unlearned concepts. *Periodontol 2000*. 2013 Jun;62(1):218-31. doi: 10.1111/prd.12008.

304. Ramich T, Schacher B, Scharf S, Röllke L, Arndt R, Eickholz P, et al. Subgingival plaque sampling after combined mechanical and antibiotic nonsurgical periodontal therapy. *Clin Oral Investig*. 2015 Jan;19(1):27-34. doi:

10.1007/s00784-014-1208-3.

305. Deas DE, Moritz AJ, Sagun RS Jr, Gruwell SF, Powell CA. Scaling and root planing vs. conservative surgery in the treatment of chronic periodontitis. *Periodontol 2000*. 2016 Jun;71(1):128-39. doi: 10.1111/prd.12114.

306. Herrera D. Scaling and root planning is recommended in the nonsurgical treatment of chronic periodontitis. *J Evid Based Dent Pract*. 2016 Mar;16(1):56-8. doi: 10.1016/j.jebdp.2016.01.005.

307. Кравченко АВ. Обґрунтування доцільності проведення закритого кюретажу у пацієнтів з генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості, асоційованого з персистуючою герпесвірусною інфекцією. *Експерим. і клін. медицина*. 2019;(2):86-92.

308. Volosovets TM, Kravchenko AV. Improvement of the medical therapy regimens for patients with II degree generalized periodontitis at the stages of closed curettage and comparison of their efficacy. *Світ медицини та біології*. 2020;(1):27-31.

309. Volosovets TM, Kravchenko AV. Efficacy assessment of the scheme for prevention of herpesvirus infection manifestations in the oral cavity of patients with herpes-associated generalized moderate severity periodontitis. *Wiad Lek*. 2020;73(3):578-83.

**ПОПЕРЕДЖЕННЯ УСКЛАДНЕНЬ НА ЕТАПІ ХІРУРГІЧНОГО
ЛІКУВАННЯ І РЕАБІЛІТАЦІЇ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО
ПАРОДОНТИТУ, АСОЦІЙОВАНОГО ІЗ ПЕРСИСТУЮЧОЮ
ГЕРПЕСВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ
ДОДАТКИ**

Додаток А

„ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Директор КНП
 «Районна стоматологічна поліклініка
 Києво-Святошинської районної ради»

Дембіцький О.В.

5 жовтня 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Впровадження в практичну діяльність розроблену медикаментозну схему терапії і профілактики виникнення ускладнень у порожнині рота пацієнтів на етапі хірургічного лікування і реабілітації з метою подальшого ускладнення рецидивів герпесвірусної інфекції
 (найменування пропозиції для впровадження)
2. Кафедра стоматології Інституту стоматології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, м.Київ, вул. Пимоненка, 10а
 Волосовець Т.М., Кравченко А.В.
 (установа, що пропонує впровадження, її поштова адреса, прізвища, імена, по-батькові авторів)
3. Джерело інформації: Кравченко А.В «Попередження ускладнень на етапі хірургічного лікування і реабілітації генералізованого пародонтиту, асоційованого із персистуючою герпесвірусною інфекцією»
4. Впроваджено у лікувальну практику: КНП «Районна стоматологічна поліклініка Києво-Святошинської районної ради».
5. Термін впровадження: з 2020 р. по даний час
6. Загальна кількість спостережень: 41.
7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження:

Показники	За даними	
	авторів, що пропонують впровадження	установи, у якій впроваджено пропозицію
Підвищена ефективність терапії, профілактики та реабілітації хворих із хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня, асоційованого із герпесвірусною інфекцією	100%	100%

Впроваджено в практичну діяльність розроблену медикаментозну схему терапії і профілактики виникнення ускладнень у вигляді маніфестних проявів герпесвірусної інфекції у порожнині рота пацієнтів на етапі хірургічного лікування і реабілітації з метою подальшого уникнення рецидивів герпесвірусної інфекції.

8. Зауваження, пропозиції: видати інформаційний лист.

« 5 » лютого 2020 р.



„ЗАТВЕРДЖУЮ”
Директор ПП «Український стоматологічний центр»

Кравченко З.І.
„ 20 ” _____ 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Впровадження в практичну діяльність розроблену медикаментозну схему терапії і профілактики виникнення ускладнень у порожнині рота пацієнтів на етапі хірургічного лікування і реабілітації з метою подальшого ускладнення рецидивів герпесвірусної інфекції
(найменування пропозиції для впровадження)
- Кафедра стоматології Інституту стоматології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, м.Київ, вул. Пимоненка, 10а
Волосовець Т.М., Кравченко А.В.
(установа, що пропонує впровадження, її поштова адреса, прізвища, імена, по-батькові авторів)
- Джерело інформації: Кравченко А.В «Попередження ускладнень на етапі хірургічного лікування і реабілітації генералізованого пародонтиту, асоційованого із персистуючою герпесвірусною інфекцією»
- Впроваджено у лікувальну практику: ПП «Український стоматологічний центр».
- Термін впровадження: з 2020 р. по даний час
- Загальна кількість спостережень: 41.
- Ефективність впровадження відповідно до критеріїв , викладених у джерелі інформації про впровадження:

Показники	За даними	
	авторів, що пропонують впровадження	установи, у якій впроваджено пропозицію
Підвищена ефективність терапії, профілактики та реабілітації хворих із хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня, асоційованого із герпесвірусною інфекцією	100%	100%

Впроваджено в практичну діяльність розроблену медикаментозну схему

терапії і профілактики виникнення ускладнень у вигляді маніфестних проявів герпесвірусної інфекції у порожнині рота пацієнтів на етапі хірургічного лікування і реабілітації з метою подальшого уникнення рецидивів герпесвірусної інфекції.

- Зауваження, пропозиції: надати інформаційний лист.

« 20 » січня 2020 р. Відповідальний за впровадження

 Кравченко З.Г.

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

ФОП СТАРОСТИН О.В.

Старостін О.В.
2020р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

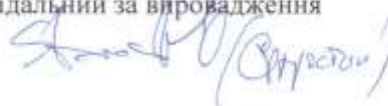
- Впровадження в практичну діяльність розроблену медикаментозну схему терапії і профілактики виникнення ускладнень у порожнині рота пацієнтів на етапі хірургічного лікування і реабілітації з метою подальшого ускладнення рецидивів герпесвірусної інфекції
(найменування пропозиції для впровадження)
- Кафедра стоматології Інституту стоматології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, м.Київ, вул. Пимоненка, 10а
Волосовець Т.М., Кравченко А.В.
(установа, що пропонує впровадження, її поштова адреса, прізвища, імена, по-батькові авторів)
- Джерело інформації: Кравченко А.В «Попередження ускладнень на етапі хірургічного лікування і реабілітації генералізованого пародонтиту, асоційованого із персистуючою герпесвірусною інфекцією»
- Впроваджено у лікувальну практику: ПП «Український стоматологічний центр».
- Термін впровадження: з 2020 р. по даний час
- Загальна кількість спостережень: 41.
- Ефективність впровадження відповідно до критеріїв , викладених у джерелі інформації про впровадження:

Показники	За даними	
	авторів, що пропонують впровадження	установи, у якій впроваджено пропозицію
Підвищена ефективність терапії, профілактики та реабілітації хворих із хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня, асоційованого із герпесвірусною інфекцією	100%	100%

Впроваджено в практичну діяльність розроблену медикаментозну схему терапії і профілактики виникнення ускладнень у вигляді маніфестних проявів герпесвірусної інфекції у порожнині рота пацієнтів на етапі хірургічного лікування і реабілітації з метою подальшого уникнення рецидивів герпесвірусної інфекції.

- Зауваження, пропозиції: видати інформаційний лист.

« 22 » січня 2020 р. Відповідальний за впровадження

 (Ступаків)

„ЗАТВЕРДЖУЮ”
Директор ТОВ «Медичний Центр Пельц Клінік»


Пельц А.І.
„ 20 ” жовтня 2020р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Впровадження в практичну діяльність розроблену медикаментозну схему терапії і профілактики виникнення ускладнень у порожнині рота пацієнтів на етапі хірургічного лікування і реабілітації з метою подальшого ускладнення рецидивів герпесвірусної інфекції
(найменування пропозиції для впровадження)
- Кафедра стоматології Інституту стоматології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, м.Київ, вул. Пимоненка, 10а
Волосовець Т.М., Кравченко А.В.
(установа, що пропонує впровадження, її поштова адреса, прізвища, імена, по-батькові авторів)
- Джерело інформації: Кравченко А.В «Попередження ускладнень на етапі хірургічного лікування і реабілітації генералізованого пародонтиту, асоційованого із персистуючою герпесвірусною інфекцією»
- Впроваджено у лікувальну практику: ТОВ «Медичний Центр Пельц Клінік».
- Термін впровадження: з 2020 р. по даний час
- Загальна кількість спостережень: 41.
- Ефективність впровадження відповідно до критеріїв , викладених у джерелі інформації про впровадження:

Показники	За даними	
	авторів, що пропонують впровадження	установи, у якій впроваджено пропозицію
Підвищена ефективність терапії, профілактики та реабілітації хворих із хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня, асоційованого із герпесвірусною інфекцією	100%	100%

Впроваджено в практичну діяльність розроблену медикаментозну схему терапії і профілактики виникнення ускладнень у вигляді маніфестних проявів герпесвірусної інфекції у порожнині рота пацієнтів на етапі хірургічного лікування і реабілітації з метою подальшого уникнення рецидивів герпесвірусної інфекції.

- Зауваження, пропозиції: видати інформаційний лист.

« 20 » лютого 2020 р.

Відповідальний за впровадження



Додаток Б

Таблиця Б.1

Індексні показники первинного обстеження пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня без персистенції герпесвірусної інфекції в найближчі терміни після лікування

Індекс	До лікування	Підгрупа А (I група) (n=30)		Підгрупа В (I група) (n=31)		Вірогідність різниці між підгрупами
		на 7-му добу після лікування	на 90-ту добу після лікування	на 7-му добу після лікування	на 90-ту добу після лікування	
ОНІ-S, бали	2,28 (2,23;2,33)	0,91 (0,88;0,94)	1,06 (0,94;1,18)	0,93 (0,84;1,02)	1,17 (0,98;1,36)	
T-критерій		p1A-2A <0,001	p1A-3A <0,001	p1B-2B <0,001	p1B-3B <0,001	pC>0,001
U-критерій		p1A-2A<0,05	p1A-3A<0,05	p1B-2B<0,05	p1B-3B<0,05	pC>0,05
РМА, %	53,04 (51,58;54,5)	8,58 (7,31;9,85)	9,24 (7,81;10,67)	7,46 (6,89;8,03)	9,13 (7,98;10,28)	
T-критерій		p1A-2A <0,001	p1A-3A <0,001	p1B-2B <0,001	p1B-3B <0,001	pC>0,001
U-критерій		p1A-2A<0,05	p1A-3A<0,05	p1B-2B<0,05	p1B-3B<0,05	pC>0,05
ПК, мм	2,54 (2,06;3,02)	2,20 (1,92;2,48)	2,20 (1,92;2,48)	2,13 (1,81;2,45)	2,13 (1,81;2,45)	
T-критерій		p1A-2A <0,001	p1A-3A <0,001	p1B-2B <0,001	p1B-3B <0,001	pC>0,001

Індекс	До лікування	Підгрупа А (І група) (n=30)		Підгрупа В (І група) (n=31)		Вірогідність різниці між підгрупами
		на 7-му добу після лікування	на 90-ту добу після лікування	на 7-му добу після лікування	на 90-ту добу після лікування	
U-критерій		p1A-2A<0,05	p1A-3A<0,05	p1B-2B<0,05	p1B-3B<0,05	pC>0,05
ВЕП, мм	3,32 (2,83;3,81)	2,67 (2,01;3,33)	2,67 (2,01;3,33)	2,46 (2,03;2,89)	2,46 (2,03;2,89)	
T-критерій		p1A-2A<0,001	p1A-3A<0,001	p1B-2B<0,001	p1B-3B<0,001	pC>0,001
U-критерій		p1A-2A<0,05	p1A-3A<0,05	p1B-2B<0,05	p1B-3B<0,05	pC>0,05
РЕЦ, мм	0,78 (0,33;1,23)	0,47 (0,09;0,85)	0,47 (0,09;0,85)	0,33 (0,22;0,44)	0,33 (0,22;0,44)	
T-критерій		p1A-2A<0,001	p1A-3A<0,001	p1B-2B<0,001	p1B-3B<0,001	pC<0,001
U-критерій		p1A-2A<0,05	p1A-3A<0,05	p1B-2B<0,05	p1B-3B<0,05	pC<0,05
ЧС, бали	1,79 (1,75;1,83)	1,32 (1,29;1,35)	1,32 (1,29;1,35)	1,27 (1,25;1,29)	1,27 (1,25;1,29)	
T-критерій		p1A-2A<0,001	p1A-3A<0,001	p1B-2B<0,001	p1B-3B<0,001	pC>0,001
U-критерій		p1A-2A<0,05	p1A-3A<0,05	p1B-2B<0,05	p1B-3B<0,05	pC>0,05

Примітка. Вірогідність різниці показників pA – до підгрупи А (p1A – до лікування, p2A – через 7 діб після, p3A – через 90 діб після); pB – до підгрупи В (p1B – до лікування, p2B – через 7 діб після, p3B – через 90 діб після); pC – до різниці між підгрупами.

Додаток В

Таблиця В.1

Динаміка показників клітинного імунітету пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня, не обтяженим персистуючою герпесвірусною інфекцією, на 90-ту добу після лікування

Показник	Контрольна група (n=20)	До лікування	Підгрупа А (І група) (n=30)	Підгрупа В (І група) (n=31)	Вірогідність різниці між підгрупами
CD3+, %	68,39±5,68	59,92±6,36	61,23±5,78	63,94±5,86	
абс.×10 ⁹ /л	1,15±0,38	1,04±0,035	1,06±0,037	1,11±0,037	
Т-критерій		рК-1АВ<0,001	р1А-2А>0,001	р1В-2В>0,001	рС>0,001
U-критерій		рК-1АВ<0,05	р1А-2А>0,05	р1В-2В>0,05	рС>0,05
CD4+, %	44,35±2,96	34,1±1,74	38,2±1,6	39,4±2,13	
абс.×10 ⁹ /л	0,854±0,06	0,58±0,05	0,65±0,04	0,67±0,06	
Т-критерій		рК-1АВ<0,001	р1А-2А<0,001	р1В-2В<0,001	рС>0,001
U-критерій		рК-1АВ<0,05	р1А-2А<0,05	р1В-2В<0,05	рС>0,05
CD8+, %	23,86±2,36	29,89±1,21	26,49±1,84	26,14±1,21	
абс.×10 ⁹ /л	0,41±0,04	0,49±0,05	0,46±0,04	0,46±0,05	
Т-критерій		рК-1АВ<0,001	р1А-2А<0,001	р1В-2В<0,001	рС>0,001
U-критерій		рК-1АВ<0,05	р1А-2А<0,05	р1В-2В<0,05	рС>0,05
Імунорегуляторний індекс	1,86±0,07	1,14±0,04	1,44±0,05	1,51±0,05	

Показник	Контрольна група (n=20)	До лікування	Підгрупа А (І група) (n=30)	Підгрупа В (І група) (n=31)	Вірогідність різниці між підгрупами
Т-критерій		pK-1AB<0,001	p1A-2A<0,001	p1B-2B<0,001	pC>0,001
U-критерій		pK-1AB<0,05	p1A-2A <0,05	p1B-2B<0,05	pC>0,05
CD16+, % абс.×10 ⁹ /л	13,97±1,57 0,267±0,04	11,8 ±1,19 0, 23± 0,02	12,08±0,97 0,24±0,02	12,26±1,27 0,24±0,06	
Т-критерій		pK-1AB<0,001	p1A-2A<0,001	p1B-2B<0,001	pC>0,001
U-критерій		pK-1AB<0,05	p1A-2A <0,05	p1B-2B<0,05	pC>0,05
CD22+, % абс.×10 ⁹ /л	18,2±1,07 0,42±0,03	15,05±0,86 0,31±0,02	15,65±0,86 0,31±0,02	15,93±0,83 0,32±0,03	
Т-критерій		pK-1AB<0,001	p1A-2A<0,001	p1B-2B<0,001	pC>0,001
U-критерій		pK-1AB<0,05	p1A-2A <0,05	p1B-2B<0,05	pC>0,05
НСТ-тест: спонтанна, %	21,95±1,92	20,64 ±1,63	20,96 ±1,65	21,02 ±1,71	
Т-критерій		pK-1AB>0,001	p1A-2A>0,001	p1B-2B>0,001	pC>0,001
U-критерій		pK-1AB>0,05	p1A-2A> 0,05	p1B-2B>0,05	pC>0,05
Індукована (зимозан), %	64,4±2,83	61,93±2,94	62,97±2,86	62,73±2,75	

Продовження табл. В.1

Показник	Контрольна група (n=20)	До лікування	Підгрупа А (І група) (n=30)	Підгрупа В (І група) (n=31)	Вірогідність різниці між підгрупами
T-критерій		$p_{K-1AB} > 0,001$	$p_{1A-2A} > 0,001$	$p_{1B-2B} > 0,001$	$p_C > 0,001$
U-критерій		$p_{K-1AB} > 0,05$	$p_{1A-2A} > 0,05$	$p_{1B-2B} > 0,05$	$p_C > 0,05$

Примітка. Вірогідність різниці показників p_A – до підгрупи А (p_{1A} – до лікування, p_{2A} – через 90 діб після); p_B – до підгрупи В (p_{1B} – до лікування, p_{2B} – через 90 діб після); p_C – до різниці між підгрупами; p_{K-1AB} – до різниці між групою контролю та показником до лікування.

Додаток Д

Таблиця Д.1

Динаміка показників гуморального імунітету пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня, не обтяженим персистуючою герпесвірусною інфекцією, на 90-ту добу після лікування

Показник	Контрольна група (n=20)	До лікування	Підгрупа А (I група) (n=30)	Підгрупа В (I група) (n=31)	Вірогідність різниці між підгрупами
sIgA	2,74 (2,72;2,76)	1,94 (1,92;1,96)	2,04 (2,00;2,08)	2,12 (2,06;2,18)	
T-критерій		pK-1AB<0,001	p1A-2A>0,001	p1B-2B<0,001	pC>0,001
U-критерій		pK-1AB<0,05	p1A-2A>0,05	p1B-2B>0,05	pC>0,05
IgA	1,48 (1,16;1,80)	1,89 (1,63;2,15)	1,74 (1,42;2,06)	1,69 (1,27;2,11)	
T-критерій		pK-1AB<0,001	p1A-2A<0,001	p1B-2B<0,001	pC>0,001
U-критерій		pK-1AB<0,05	p1A-2A <0,05	p1B-2B<0,05	pC>0,05
IgG	13,95 (11,76;16,14)	23,8 (22,52;25,08)	18,7 (16,81;20,59)	17,9 (16,16;19,64)	
T-критерій		pK-1AB<0,001	p1A-2A<0,001	p1B-2B<0,001	pC>0,001
U-критерій		pK-1AB<0,05	p1A-2A <0,05	p1B-2B<0,05	pC>0,05
IgM	1,71 (1,57;1,85)	2,26 (1,95;2,57)	2,21 (1,98;2,44)	2,19 (1,92;2,46)	
T-критерій		pK-1AB>0,001	p1A-2A>0,001	p1B-2B>0,001	pC>0,001
U-критерій		pK-1AB>0,05	p1A-2A> 0,05	p1B-2B>0,05	pC>0,05
ЦІК	93,04 (90,5;95,58)	119,73 (117,59;121,87)	110,98 (108,46;113,5)	109,13 (106,8;111,46)	
T-критерій		pK-1AB<0,001	p1A-2A<0,001	p1B-2B<0,001	pC>0,001

Показник	Контрольна група (n=20)	До лікування	Підгрупа А (І група) (n=30)	Підгрупа В (І група) (n=31)	Вірогідність різниці між підгрупами
U-критерій		$p_{K-1AB} < 0,05$	$p_{1A-2A} < 0,05$	$p_{1B-2B} < 0,05$	$p_C > 0,05$

Примітка. Вірогідність різниці показників p_A – до підгрупи А (p_{1A} – до лікування, p_{2A} – через 90 діб після); p_B – до підгрупи В (p_{1B} – до лікування, p_{2B} – через 90 діб після); p_C – до різниці між підгрупами; p_{K-1AB} – до різниці між групою контролю та показником до лікування.

Додаток Е

Таблиця Е.1

Індексні показники обстеження пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня без персистенції герпесвірусної інфекції у віддалені терміни після лікування

Показник	ОНІ-S, бали	РМА, %	ПК, мм	ВЕР, мм	РЕЦ, мм	ЧС, бали
Підгрупа А (І група) (n=30)						
На 90-ту добу	1,06 (0,94;1,18)	9,24 (7,81;10,67)	2,20 (1,92;2,48)	2,67 (2,01;3,33)	0,47 (0,09;0,85)	1,32 (1,29;1,35)
Через 6 місяців	1,12 (1,04;1,2)	9,43 (8,84;10,02)	2,34 (2,25;2,34)	2,79 (2,35;3,23)	0,51 (0,45;0,57)	1,41 (1,34;1,48)
Приріст показника	5,66	2,06	6,36	4,49	8,5	6,8
Т-критерій	p1A-2A <0,001	p1A-2A >0,001	p1A-2A <0,001	p1A-2A >0,001	p1A-2A <0,001	p1A-2A <0,001
U-критерій	p1A-2A <0,05	p1A-2A >0,05	p1A-2A <0,05	p1A-2A >0,05	p1A-2A <0,05	p1A-2A <0,05
Через 1 рік	1,16 (1,11;1,21)	9,56 (9,52;9,6)	2,39 (2,32;2,46)	2,81 (2,41;3,21)	0,53 (0,49;0,57)	1,43 (1,41;1,45)
Приріст показника	9,43*	3,46*	8,63*	5,24*	12,76*	8,3*
Т-критерій	p1A-3A <0,001	p1A-3A >0,001	p1A-3A <0,001	p1A-3A <0,001	p1A-3A <0,001	p1A-3A <0,001
U-критерій	p1A-3A <0,05	p1A-3A >0,05	p1A-3A <0,05	p1A-3A <0,05	p1A-3A <0,05	p1A-3A <0,05

Показник	ОНІ-S, бали	РМА, %	ПК, мм	ВЕР, мм	РЕЦ, мм	ЧС, бали
Підгрупа В (І група) (n=31)						
На 90-ту добу	1,17 (0,98;1,36)	9,13 (7,98;10,28)	2,13 (1,81;2,45)	2,46 (2,03;2,89)	0,33 (0,22;0,44)	1,27 (1,25;1,29)
Через 6 місяців	1,22 (1,13;1,31)	9,39 (9,34;9,44)	2,28 (2,24;2,32)	2,52 (2,32;2,72)	0,34 (0,32;0,36)	1,31 (1,28;1,34)
Приріст показника	4,27	2,85	7,04	2,44	3,03	3,15
Т-критерій	p1B-2B >0,001	p1B-2B >0,001	p1B-2B <0,001	p1B-2B >0,001	p1B-2B >0,001	p1B-2B >0,001
U- критерій	p1B-2B >0,05	p1B-2B >0,05	p1B-2B <0,05	p1B-2B >0,05	p1B-2B >0,05	p1B-2B >0,05
Через 1 рік	1,24 (1,19;1,29)	9,41 (9,35;9,47)	2,37 (2,31;2,43)	2,54 (2,24;2,84)	0,34 (0,32;0,36)	1,35 (1,31;1,39)
Приріст показника	5,98*	3,07*	11,26*	3,25*	3,03*	6,3*
Т-критерій	p1B-3B <0,001	p1B-3B >0,001	p1B-3B <0,001	p1B-2B >0,001	p1B-2B >0,001	p1B-2B <0,001
U- критерій	p1B-3B <0,05	p1B-3B >0,05	p1B-3B <0,05	p1B-3B> 0,05	p1B-3B> 0,05	p1B- 3B<0,05
pC	pC>0,05	pC>0,05	pC>0,05	pC>0,05	pC>0,05	pC>0,05

Примітка. Вірогідність різниці показників pA – до підгрупи А (p1A – через 90 діб, p2A – через 6 місяців, p3A – через 1 рік); pB – до підгрупи В (p1B – через 90 діб, p2B – через 6 місяців, p3B – через 1 рік); pC – до різниці між підгрупами; * – вірогідність приросту між показниками через 6 місяців та 1 рік (p>0,05).

Додаток Ж

Таблиця Ж.1

Динаміка кількості ясенної рідини та вмісту в ній гістаміну та серотоніну (мкг/3 хв) в осіб І групи у віддалені терміни після лікування

Показник	Підгрупа А (І група) (n=30)		Підгрупа В (І група) (n=31)	
	через 6 місяців	через 1 рік	через 6 місяців	через 1 рік
Кількість ясенної рідини, мм ²	0,66 (0,63;0,69);	0,69* (0,67;0,71)	0,63 (0,56;0,62)	0,65* (0,56;0,62)
Приріст відносно 90 доби	8,19	13,11	6,78	10,16
Т-критерій	p1A-2A<0,001	p1A-3A<0,001	p1B-2B<0,001	p1B-3B<0,001
U-критерій	p1A-2A <0,05	p1A-3A <0,05	p1B-2B<0,05	p1B-3B<0,05
Вміст гістаміну, мкг/3 хв	0,014 (0,0145;0,0149)	0,015* (0,0144;0,0156)	0,012 (0,008;0,0016)	0,013* (0,007;0,020)
Приріст відносно 90 доби	-6,35	0	-7,69	0
Т-критерій	p1A-2A<0,001	p1A-3A>0,001	p1B-2B<0,001	p1B-3B>0,001
U-критерій	p1A-2A <0,05	p1A-3A >0,05	p1B-2B<0,05	p1B-3B>0,05
Вміст серотоніну, мкг/3 хв	0,011 (0,0104;0,0116)	0,012* (0,0116;0,0124)	0,0118 (0,0114;0,0126)	0,0118* (0,0117;0,0123)
Приріст відносно 90 доби	-8,3	0	-9,23	-9,23
Т-критерій	p1A-2A<0,001	p1A-3A>0,001	p1B-2B<0,001	p1B-3B<0,001
U-критерій	p1A-2A <0,05	p1A-3A>0,05	p1B-2B<0,05	p1B-3B<0,05
Вірогідність різниці між підгрупами	pC>0,05	pC>0,05	pC>0,05	pC>0,05

Примітка. Вірогідність різниці показників pA – до підгрупи А (p1A –

через 90 діб, р2А – через 6 місяців, р3А – через 1 рік); рВ – до підгрупи В (р1В – через 90 діб, р2В – через 6 місяців, р3В – через 1 рік); рС – до різниці між підгрупами; * – вірогідність приросту між показниками через 6 місяців та 1 рік ($p > 0,05$).

Додаток 3

Таблиця 3.1

Динаміка показників клітинного імунітету пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня, не обтяженим персистуючою герпесвірусною інфекцією, у віддалені терміни після лікування

Показник	Підгрупа А (І група) (n=30)		Підгрупа В (І група) (n=31)		Вірогідність різниці між підгрупами
	через 6 місяців	через 1 рік	через 6 місяців	через 1 рік	
CD3+, %	62,13±4,27	53,14±5,18*	64,16±5,26	54,92±5,31*	
абс.×10 ⁹ /л	1,1±0,029	1,11±0,032	1,12±0,036	1,14±0,029	
Приріст відносно 30-ї доби	1,47	3,12	0,34	1,53	
T-критерій	p1A- 2A>0,001	p1A- 3A>0,001	p1B- 2B>0,001	p1B- 3B>0,001	pC>0,001
U-критерій	p1A- 2A>0,05	p1A- 3A>0,05	p1B- 2B>0,05	p1B- 3B>0,05	pC>0,05
CD4+, %	40,2±1,4	41,12±1,7*	40,84±2,23	41,17±1,7*	
абс.×10 ⁹ /л	0,68±0,06	0,87±0,09	0,71±0,07	0,89±0,08	
Приріст відносно 90-ї доби	5,24	7,64	3,65	4,41	
T-критерій	p1A- 2A<0,001	p1A- 3A<0,001	p1B- 2B>0,001	p1B- 3B>0,001	pC>0,001
U-критерій	p1A- 2A<0,05	p1A- 3A<0,05	p1B- 2B>0,05	p1B- 3B>0,05	pC>0,05
CD8+, %	26,19±1,67	25,49±1,44	25,93±1,41	25,16±1,53	
абс.×10 ⁹ /л	0,46±0,04	0,44±0,05	0,45±0,06	0,43±0,07	

Показник	Підгрупа А (І група) (n=30)		Підгрупа В (І група) (n=31)		Вірогідність різниці між підгрупами
	через 6 місяців	через 1 рік	через 6 місяців	через 1 рік	
Приріст відносно 90-ї доби	-1,13	-3,78	-0,8	-3,75	
T-критерій	p1A- 2A>0,001	p1A- 3A>0,001	p1B- 2B>0,001	p1B- 3B>0,001	pC>0,001
U-критерій	p1A- 2A>0,05	p1A-3A >0,05	p1B- 2B>0,05	p1B- 3B>0,05	pC>0,05
Імунорегуляторни й індекс	1,53	1,61*	1,58	1,63*	
Приріст відносно 90-ї доби	6,25	11,8	4,63	7,9	
T-критерій	p1A- 2A<0,001	p1A- 3A<0,001	p1B- 2B>0,001	p1B- 3B<0,001	pC>0,001
U-критерій	p1A- 2A<0,05	p1A-3A <0,05	p1B- 2B>0,05	p1B- 3B<0,05	pC>0,05
CD16+, % абс.×10 ⁹ /л	12,23±1,1 0,245±0,03	12,47±1,2* 0,251±0,03	12,52±1,25 0,256±0,04	12,63±1,33* 0,261±0,04	
Приріст відносно 90-ї доби	1,24	3,23	2,12	3,01	
T-критерій	p1A- 2A>0,001	p1A- 3A>0,001	p1B- 2B>0,001	p1B- 3B>0,001	pC>0,001
U-критерій	p1A- 2A>0,05	p1A-3A >0,05	p1B- 2B>0,05	p1B- 3B>0,05	pC>0,05
CD22+, % абс.×10 ⁹ /л	15,83±1,19 0,313±0,02	16,06±1,84* 0,317±0,04	16,03±1,93 0,328±0,03	16,14±2,1* 0,331±0,06	

Показник	Підгрупа А (І група) (n=30)		Підгрупа В (І група) (n=31)		Вірогідність різниці між підгрупами
	через 6 місяців	через 1 рік	через 6 місяців	через 1 рік	
Приріст відносно 90-ї доби	1,5	2,62	0,62	1,31	
T-критерій	p1A- 2A>0,001	p1A- 3A>0,001	p1B- 2B>0,001	p1B- 3B>0,001	pC>0,001
U-критерій	p1A- 2A>0,05	p1A- 3A>0,05	p1B- 2B>0,05	p1B- 3B>0,05	pC>0,05
НСТ-тест: спонтанна, %	21,06 ±1,5	20,81±1,7*	21,12 ±1,8	21,08±1,6*	
Приріст відносно 90-ї доби	0,48	-0,72	0,47	0,28	
T-критерій	p1A- 2A>0,001	p1A- 3A>0,001	p1B- 2B>0,001	p1B- 3B>0,001	pC>0,001
U-критерій	p1A- 2A>0,05	p1A-3A> 0,05	p1B- 2B>0,05	p1B- 3B>0,05	pC>0,05
Індукована (зимозан), %	63,27±2,96	62,34±2,91*	63,33±2,77	62,84±2,65*	
Приріст відносно 90-ї доби	0,48	-1	0,96	0,18	
T-критерій	p1A- 2A>0,001	p1A- 3A>0,001	p1B- 2B>0,001	p1B- 3B>0,001	pC>0,001
U-критерій	p1A- 2A>0,05	p1A-3A> 0,05	p1B- 2B>0,05	p1B- 3B>0,05	pC>0,05

Примітка. Вірогідність різниці показників pA – до підгрупи А (p1A – через 90 діб, p2A – через 6 місяців, p3A – через 1 рік); pB – до підгрупи В (p1B – через 90 діб, p2B – через 6 місяців, p3B – через 1 рік); pC – до різниці між підгрупами; * – вірогідність приросту між показниками через 6 місяців та 1 рік (p>0,05).

Додаток И

Таблиця И.1

Динаміка показників гуморального імунітету пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня, не обтяженим персистуючою герпесвірусною інфекцією, у віддалені терміни після лікування

Показник	Підгрупа А (І група) (n=30)		Підгрупа В (І група) (n=31)		Вірогідність різниці між підгрупами
	через 6 місяців	через 1 рік	через 6 місяців	через 1 рік	
sIgA	2,14 (2,08;2,20)	2,08* (2,02;2,14)	2,16 (2,09;2,23)	2,1* (2,06;2,14)	
Приріст відносно 90-ї доби	4,67	1,96	1,89	0,94	
T-критерій	p1A-2A>0,001	p1A-3A>0,001	p1B-2B>0,001	p1B-3B>0,001	pC>0,001
U-критерій	p1A-2A>0,05	p1A-3A>0,05	p1B-2B>0,05	p1B-3B>0,05	pC>0,05
IgA	1,71 (1,66;1,76)	1,79* (1,73;1,85)	1,63 (1,57;1,69)	1,68* (1,61;1,75)	
Приріст відносно 90-ї доби	-1,72	2,87	-3,55	-0,59	
T-критерій	p1A-2A>0,001	p1A-3A>0,001	p1B-2B>0,001	p1B-3B>0,001	pC>0,001
U-критерій	p1A-2A>0,05	p1A-3A>0,05	p1B-2B>0,05	p1B-3B>0,05	pC>0,05

Показник	Підгрупа А (І група) (n=30)		Підгрупа В (І група) (n=31)		Вірогідність різниці між підгрупами
	через 6 місяців	через 1 рік	через 6 місяців	через 1 рік	
IgG	17,8 (17,4;18,2)	18,3* (17,83;18,77)	17,2 (16,3;18,1)	17,4* (16,8;18,0)	
Приріст відносно 90-ї доби	-4,81	-2,14	-3,91	-2,79	
T- критерій	p1A- 2A>0,001	p1A-3A>0,001	p1B-2B>0,001	p1B-3B>0,001	pC>0,001
U- критерій	p1A-2A>0,05	p1A-3A>0,05	p1B-2B>0,05	p1B-3B>0,05	pC>0,05
IgM	2,11 (1,8;2,42)	2,16* (1,73;2,59)	2,09 (1,68;2,50)	2,12* (1,21;3,03)	
Приріст відносно 90-ї доби	-4,52	-2,26	-4,57	-3,196	
T- критерій	p1A- 2A>0,001	p1A-3A>0,001	p1B-2B>0,001	p1B-3B>0,001	pC>0,001
U- критерій	p1A-2A>0,05	p1A-3A> 0,05	p1B-2B>0,05	p1B-3B>0,05	pC>0,05
ЦК	104,46 (102,32;106,6)	111,12* (108,84;113,4)	100,13 (97,03;103,23)	107,24* (105,1;109,38)	
Приріст відносно 90-ї доби	-5,87	0,13	-8,24	-1,76	

Показник	Підгрупа А (І група) (n=30)		Підгрупа В (І група) (n=31)		Вірогідність різниці між підгрупами
	через 6 місяців	через 1 рік	через 6 місяців	через 1 рік	
Т- критерій	$p_{1A-2A} < 0,001$	$p_{1A-3A} > 0,001$	$p_{1B-2B} < 0,001$	$p_{1B-3B} > 0,001$	$p_C > 0,001$
U- критерій	$p_{1A-2A} < 0,05$	$p_{1A-3A} > 0,05$	$p_{1B-2B} < 0,05$	$p_{1B-3B} > 0,05$	$p_C > 0,05$

Примітка. Вірогідність різниці показників p_A – до підгрупи А (p_{1A} – через 90 діб, p_{2A} – через 6 місяців, p_{3A} – через 1 рік); p_B – до підгрупи В (p_{1B} – через 90 діб, p_{2B} – через 6 місяців, p_{3B} – через 1 рік); p_C – до різниці між підгрупами; * – вірогідність приросту між показниками через 6 місяців та 1 рік ($p > 0,05$).

Додаток К

Таблиця К.1

Динаміка скарг пацієнтів з генералізованим пародонтитом II ступеня без персистенції герпесвірусної інфекції в найближчі терміни після лікування

Скарги	Підгрупа А II (n=41)				Підгрупа В II (n=37)				Група порівняння (n=31)		Вірогідність різниці між підгрупами
	до лікування		після лікування (через 7 днів)		до лікування		після лікування (через 7 днів)		після лікування (через 7 днів)		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Свербж в яснах	32	78,04	3	7,41	34	91,89	7	18,92	1	3,22	pC1<0,05 pC2<0,05
T-критерій	p1AII-2AII<0,001				p1BII-2BII<0,001						
U-критерій	p1AII-2AII<0,05				p1BII-2BII<0,05						
Кровоточивість ясен	39	95,12	5	12,19	37	100,0	8	21,62	2	6,45	pC1<0,05 pC2<0,05

Скарги	Підгрупа А ІІ (n=41)				Підгрупа В ІІ (n=37)				Група порівняння (n=31)		Вірогідність різниці між підгрупами
	до лікування		після лікування (через 7 днів)		до лікування		після лікування (через 7 днів)		після лікування (через 7 днів)		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Т-критерій	p1AII-2AII<0,001				p1BII-2BII<0,001						
U-критерій	p1AII-2AII <0,05				p1BII-2BII<0,05						
Неприємний запах з ротової порожнини	38	92,68	4	9,76	32	86,48	9	29,03	7	22,58	pC1<0,05 pC2<0,05
Т-критерій	p1AII-2AII<0,001				p1BII-2BII<0,001						
U-критерій	p1AII-2AII<0,05				p1BII-2BII <0,05						

Скарги	Підгрупа А ІІ (n=41)				Підгрупа В ІІ (n=37)				Група порівнян ня (n=31)		Вірогідніс ть різниці між підгрупам и
	до лікування		після лікування (через 7 днів)		до лікування		після лікування (через 7 днів)		після лікування (через 7 днів)		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Неприємні відчуття під час прийому їжі та чищення зубів	41	100,0	15	36,59	37	100,0	17	45,94	3	9,67	pC1<0,05 pC2<0,05
T- критерій	p1AII-2AII<0,001				p1BII-2BII<0,001						
U- критерій	p1AII-2AII <0,05				p1BII-2BII <0,05						
Підвищена чутливість зубів	33	80,48	13	31,7	32	86,48	14	37,83	11	35,48	pC1<0,05 pC2<0,05
T- критерій	p1AII-2AII<0,001				p1BII-2BII<0,001						

Скарги	Підгрупа А ІІ (n=41)				Підгрупа В ІІ (n=37)				Група порівняння (n=31)		Вірогідність різниці між підгрупами
	до лікування		після лікування (через 7 днів)		до лікування		після лікування (через 7 днів)		після лікування (через 7 днів)		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
U-критерій	p1AII-2AII<0,05				p1BII-2BII <0,05						
Прояви ГВІ			2	4,88			11	29,73	-	-	pC1<0,05 pC2<0,05

Примітка. Вірогідність різниці показників pAII – до підгрупи AII (p1AII – до лікування, p2AII – після лікування); pBII – до підгрупи BII (p1BII – до лікування, p2BII – після лікування); pC1 – до різниці між підгрупами AII та BII; pC2 – до різниці між підгрупами AII, BII та групою порівняння.

Додаток Л

Таблиця Л.1

Індексні показники обстеження після лікування пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня, асоційованим з герпесвірусною інфекцією, в найближчі терміни

Показник	ОHI-S, бали	PMA, %	ПК, мм	ВЕР, мм	РЕЦ, мм	ЧС, бали
До лікування	2,53 (2,49;2,57)	58,27 (44,67;71,9)	2,86 (2,5;3,22)	3,73 (3,29;4,17)	0,87 (0,18;1,56)	2,08 (2,02;2,14)
Підгрупа А II (n=41)						
На 7-му добу після лікування	0,81 (0,74;0,88)	18,2 (16,2;20,0)	2,51 (2,4;2,62)	3,58 (3,44;3,72)	0,91 (0,79;1,03)	1,48 (1,42;1,54)
Приріст показника	-67,98	-68,76	-12,24	-4,02	4,6	-28,85
Т-критерій	p1AII-2AII <0,001	p1AII-2AII <0,001	p1AII-2AII <0,001	p1AII-2AII >0,001	p1AII-2AII >0,001	p1AII-2AII <0,001
U-критерій	p1AII-2AII <0,05	p1AII-2AII >0,05	p1AII-2AII <0,05	p1AII-2AII >0,05	p1AII-2AII <0,05	p1AII-2AII <0,05
На 90-ту добу після лікування	0,78 (0,74;0,82)	15,56 (14,62;16,5)	2,51 (2,4;2,62)	3,58 (3,44;3,72)	0,91 (0,79;1,03)	1,46 (1,41;1,51)
Приріст показника	-69,16*	-73,29*	-12,24*	-4,02*	4,6*	-29,81*
Т-критерій	p1AII-3AII <0,001	p1AII-3AII <0,001	p1AII-3AII <0,001	p1AII-3AII >0,001	p1AII-3AII >0,001	p1AII-3AII <0,001
U-критерій	p1AII-3AII <0,05	p1AII-3AII <0,05	p1AII-3AII <0,05	p1AII-3AII >0,05	p1AII-3AII >0,05	p1AII-3AII <0,05

Показник	ОНІ-S, бали	РМА, %	ПК, мм	ВЕР, мм	РЕЦ, мм	ЧС, бали
Підгрупа В ІІ (n=37)						
На 7-му добу після лікування	0,97 (0,9;1,04)	21,14 (19,3;22,98)	2,64 (2,5;2,78)	3,67 (3,54;3,8)	1,03 (0,89;1,17)	1,67 (1,63;1,71)
Приріст показника	-61,66	-63,72	-7,69	-1,61	18,39	-19,71
Т-критерій	p1ВІІ-2ВІІ <0,001	p1ВІІ-2ВІІ <0,001	p1ВІІ-2ВІІ <0,001	p1ВІІ-2ВІІ >0,001	p1ВІІ-2ВІІ <0,001	p1ВІІ-2ВІІ <0,001
U-критерій	p1ВІІ-2ВІІ <0,05	p1ВІІ-2ВІІ <0,05	p1ВІІ-2ВІІ <0,05	p1ВІІ-2ВІІ >0,05	p1ВІІ-2ВІІ <0,05	p1ВІІ-2ВІІ <0,05
На 90-ту добу після лікування	1,09 (1,03;1,15)	17,81 (16,22;19,4)	2,64 (2,5;2,78)	3,67 (3,54;3,8)	1,03 (0,89;1,17)	1,57 (1,51;1,63)
Приріст показника	-56,91*	-69,43*	-7,69*	-1,61*	18,39*	-24,51**
Т-критерій	p1ВІІ-3ВІІ <0,001	p1ВІІ-3ВІІ <0,001	p1ВІІ-3ВІІ <0,001	p1ВІІ-3ВІІ >0,001	p1ВІІ-3ВІІ <0,001	p1ВІІ-3ВІІ <0,001
U-критерій	p1ВІІ-3ВІІ <0,05	p1ВІІ-3ВІІ <0,05	p1ВІІ-3ВІІ <0,05	p1ВІІ-3ВІІ <0,05	p1ВІІ-3ВІІ <0,05	p1ВІІ-3ВІІ <0,05
Група порівняння (n=31)						
До лікування	2,28 (2,23;2,33)	53,04 (51,58;54,5)	2,54 (2,06;3,02)	3,32 (2,83;3,81)	0,78 (0,33;1,23)	1,79 (1,75;1,83)
На 7-му добу після лікування	0,93 (0,84;1,02)	7,46 (6,89;8,03)	2,13 (1,81;2,45)	2,46 (2,03;2,89)	0,93 (0,89;0,97)	1,27 (1,25;1,29)
Приріст показника	-59,21	-85,94	-16,14	-25,9	19,23	-29,05

Показник	ОНІ-S, бали	РМА, %	ПК, мм	ВЕР, мм	РЕЦ, мм	ЧС, бали
Т-критерій	p1ВІ-2ВІ <0,001	p1ВІ-2ВІ <0,001	p1ВІ-2ВІ <0,001	p1ВІ-2ВІ <0,001	p1ВІ-2ВІ <0,001	p1ВІ-2ВІ <0,001
U-критерій	p1ВІ-2ВІ <0,05	p1ВІ-2ВІ <0,05	p1ВІ-2ВІ <0,05	p1ВІ-2ВІ <0,05	p1ВІ-2ВІ <0,05	p1ВІ-2ВІ <0,05
На 90-ту добу після лікування	1,17 (0,98;1,36)	9,13 (7,98;10,28)	2,13 (1,81;2,45)	2,46 (2,03;2,89)	0,93 (0,89;0,97)	1,29 (1,25;1,33)
Приріст показника	-48,68	-82,79*	-16,14*	-25,9*	19,23*	-27,93*
Т-критерій	p1ВІ-3ВІ <0,001	p1ВІ-3ВІ <0,001	p1ВІ-3ВІ <0,001	p1ВІ-2ВІ <0,001	p1ВІ-2ВІ <0,001	p1ВІ-2ВІ <0,001
U-критерій	p1ВІ-3ВІ <0,05	p1ВІ-3ВІ <0,05	p1ВІ-3ВІ <0,05	p1ВІ-3ВІ <0,05	p1ВІ-3ВІ <0,05	p1ВІ-3ВІ <0,05
pC	pC<0,05	pC<0,05	pC<0,05	pC<0,05	pC<0,05	pC>0,05

Примітка. Вірогідність різниці показників рА – до підгрупи АІІ (р1АІІ – до лікування, р2АІІ – через 7 діб, р3АІІ – через 90 діб); рВ – до підгрупи ВІІ (р1ВІІ – до лікування, р2ВІІ – через 7 діб, р3ВІІ – через 90 діб); рС – до різниці між підгрупами; * – вірогідність приросту між показниками через 7 і 90 діб (р>0,05); ** – вірогідність приросту між показниками через 7 і 90 діб (р<0,05).

Додаток М

Таблиця М.1

Динаміка кількості ясенної рідини, вмісту гістаміну та серотоніну в ній (мкг/3 хв) в осіб з хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня, асоційованим з герпесвірусною інфекцією, до та в найближчі терміни після лікування

Показник	Кількість ясенної рідини, мм ²	Вміст гістаміну, мкг/3 хв	Вміст серотоніну, мкг/3 хв
До лікування	5,8 (5,65;5,95)	0,036 (0,0353;0,0367)	0,033 (0,0317;0,0343)
Підгрупа А II (n=41)			
На 7-му добу після лікування	2,47 (2,41;2,53)	0,017 (0,0166;0,0174)	0,015 (0,0146;0,0154)
Приріст показника	-57,41	-52,78	-54,55
Т-критерій	p1AII-2AII <0,001	p1AII-2AII <0,001	p1AII-2AII >0,001
U-критерій	p1AII-2AII <0,05	p1AII-2AII <0,05	p1AII-2AII <0,05
На 90-ту добу після лікування	1,08 ** (1,01;1,15)	0,014** (0,0133;0,0147)	0,012** (0,0114;0,0126)
Приріст показника	-81,38	-61,11	-63,64
Т-критерій	p1AII-3AII <0,001	p1AII-3AII <0,001	p1AII-3AII <0,001
U-критерій	p1AII-3AII <0,05	p1AII-3AII <0,05	p1AII-3AII <0,05
Підгрупа В II (n=37)			
На 7-му добу після лікування	2,54 (2,48;2,6)	0,023 (0,0224;0,0236)	0,021 (0,0206;0,0214)
Приріст показника	-56,21	-36,11	-36,36
Т-критерій	p1BII-2BII <0,001	p1BII-2BII <0,001	p1BII-2BII <0,001
U-критерій	p1BII-2BII <0,05	p1BII-2BII <0,05	p1BII-2BII <0,05

Показник	Кількість ясенної рідини, мм ²	Вміст гістаміну, мкг/3 хв	Вміст серотоніну, мкг/3 хв
На 90-ту добу після лікування	1,21 ** (1,17;1,25)	0,019** (0,0186;0,0194)	0,016** (0,0153;0,0167)
Приріст показника	-79,13	-47,22	-51,52
T-критерій	p1ВІІ-3ВІІ <0,001	p1ВІІ-3ВІІ <0,001	p1ВІІ-3ВІІ <0,001
U-критерій	p1ВІІ-3ВІІ <0,05	p1ВІІ-3ВІІ <0,05	p1ВІІ-3ВІІ <0,05
Група порівняння (n=31)			
До лікування	1,6 (1,42;1,78)	0,028 (0,274;0,0286)	0,022 (0,0213;0,227)
На 7-му добу після лікування	0,63 (0,59;0,67)	0,016 (0,0154;0,0161)	0,013 (0,0125;0,0135)
Приріст показника	-60,62	-42,85	-40,91
T-критерій	p1ВІ-2ВІ <0,001	p1ВІ-2ВІ <0,001	p1ВІ-2ВІ <0,001
U-критерій	p1ВІ-2ВІ <0,05	p1ВІ-2ВІ <0,05	p1ВІ-2ВІ <0,05
На 90-ту добу після лікування	0,59* (0,56;0,62)	0,013** (0,0126;0,0134)	0,011** (0,0104;0,0116)
Приріст показника	-63,13	-53,57	-50,0
T-критерій	p1ВІ-3ВІ <0,001	p1ВІ-3ВІ <0,001	p1ВІ-2ВІ <0,001
U-критерій	p1ВІ-3ВІ <0,05	p1ВІ-3ВІ <0,05	p1ВІ-3ВІ <0,05
pC	pC<0,05	pC<0,05	pC<0,05

Примітка. Вірогідність різниці показників pA – до підгрупи АІІ (p1АІІ – до лікування, p2АІІ – через 7 діб, p3АІІ – через 90 діб); pB – до підгрупи ВІІ (p1ВІІ – до лікування, p2ВІІ – через 7 діб, p3ВІІ – через 90 діб); pC – до різниці між підгрупами; ** – вірогідність приросту між показниками через 7 і 90 діб (p<0,05).

Додаток Н

Таблиця Н.1

Динаміка показників клітинного імунітету пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня, асоційованим з персистою герпесвірусною інфекцією, на 90-ту добу після лікування

Показник	Група порівняння (n=31)	До лікування	Підгрупа АП (n=41)	Підгрупа ВП (n=37)	Вірогідність різниці між підгрупами
CD3+, %	63,94±5,86	52,95±5,82	59,1±3,6	54,28±3,35	
абс.×10 ⁹ /л	1,11±0,037	0,817±0,045	1,07±0,06	0,982±0,051	
Приріст показника	6,71		11,61	2,51	
Т-критерій		p1АП-2АП<0,001		p1ВП-2ВП<0,001	pC<0,001
U-критерій		p1АП-2АП<0,05		p1ВП-2ВП<0,05	pC<0,05
CD4+, %	39,4±2,13	33,7±1,49	35,6±1,57	33,8±1,56	
абс.×10 ⁹ /л	0,67±0,06	0,49±0,08	0,63±0,03	0,62±0,04	
Приріст показника	15,54		5,64	0,30	
Т-критерій		p1АП-2АП<0,001		p1ВП-2ВП>0,001	pC<0,001
U-критерій		p1АП-2АП <0,05		p1ВП-2ВП>0,05	pC<0,05
CD8+, %	26,14±1,21	32,05±1,23	27,63±0,92	29,87±0,88	
абс.×10 ⁹ /л	0,46±0,05	0,62±0,08	0,43±0,02	0,46±0,02	
Приріст показника	-12,55		-13,79	-6,8	

Показник	Група порівняння (n=31)	До лікування	Підгрупа АП (n=41)	Підгрупа ВП (n=37)	Вірогідність різниці між підгрупами
Т-критерій		p1АП-2АП<0,001		p1ВП-2ВП<0,001	pC<0,001
U-критерій		p1АП-2АП <0,05		p1ВП-2ВП<0,05	pC<0,05
Імунорегуляторний індекс (CD4+/CD8+)	1,51±0,05	1,05±0,03	1,28±0,04	1,13±0,03	
Приріст показника	32,46		21,9	7,62	
Т-критерій		p1АП-2АП<0,001		p1ВП-2ВП<0,001	pC<0,001
U-критерій		p1АП-2АП <0,05		p1ВП-2ВП<0,05	pC<0,05
CD16+, % абс.×10 ⁹ /л	12,26±1,27 0,24±0,06	9,14 ±0,87 0,19±0,03	12,44±1,29 0,22±0,04	10,86±1,12 0,21±0,04	
Приріст показника	3,9		36,1	18,82	
Т-критерій		p1АП-2АП<0,001		p1ВП-2ВП<0,001	pC<0,001
U-критерій		p1АП-2АП <0,05		p1ВП-2ВП<0,05	pC<0,05
CD22+, % абс.×10 ⁹ /л	15,93±0,83 0,32±0,03	14,13±0,71 0,28±0,01	16,01±0,84 0,33±0,04	14,59±0,73 0,29±0,03	
Приріст показника	5,85		13,31	3,26	

Показник	Група порівняння (n=31)	До лікування	Підгрупа АІІ (n=41)	Підгрупа ВІІ (n=37)	Вірогідність різниці між підгрупами
Т-критерій		p1АІІ-2АІІ<0,001		p1ВІІ-2ВІІ<0,001	pC<0,001
U-критерій		p1АІІ-2АІІ <0,05		p1ВІІ-2ВІІ<0,05	pC<0,05
НСТ-тест: спонтанна, %	21,02±1,71	17,39±1,41	19,96±1,61	18,19±1,47	
Приріст показника	1,84		14,77	4,6	
Т-критерій		p1АІІ-2АІІ<0,001		p1ВІІ-2ВІІ>0,001	pC<0,001
U-критерій		p1АІІ-2АІІ< 0,05		p1ВІІ-2ВІІ>0,05	pC<0,05
Індукована (зимозан), %	62,73±2,75	52,45±2,47	57,14±2,69	54,29±2,56	
Приріст показника	1,29		8,94	3,51	
Т-критерій		p1АІІ-2АІІ<0,001		p1ВІІ-2ВІІ>0,001	pC<0,001
U-критерій		p1АІІ-2АІІ< 0,05		p1ВІІ-2ВІІ>0,05	pC<0,05

Примітка. Вірогідність різниці показників pАІІ – до підгрупи АІІ (p1АІІ – до лікування, p2АІІ – через 30 діб після); pВІІ – до підгрупи ВІІ (p1ВІІ – до лікування, p2ВІІ – через 30 діб після); pC – до різниці між підгрупами.

Додаток П

Таблиця П.1

Динаміка показників гуморального імунітету пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня, асоційованим з персистою герпесвірусною інфекцією, на 90-ту добу після лікування

Показник	Група порівнян ня (n=31)	До лікування	Підгрупа АІІ (n=41)	Підгрупа ВІІ (n=37)	Вірогідність різниці між підгрупами
sIgA	2,12 (2,06;2,18)	1,42 (1,33;1,51)	2,03 (1,96;2,09)	1,81 (1,72;1,9)	
Приріст показника	9,27		42,95	27,46	
Т-критерій		p1AII-2AII<0,001		p1BII- 2BII<0,001	pC<0,001
U-критерій		p1AII-2AII <0,05		p1BII- 2BII<0,05	pC<0,05
IgA	1,69 (1,27;2,11)	2,01 (1,7;2,32)	1,53 (1,49;1,57)	1,66 (1,71;1,81)	
Приріст показника	-10,58		-23,88	-17,41	
Т-критерій		p1AII-2AII<0,001		p1BII- 2BII<0,001	pC<0,001
U-критерій		p1AII-2AII <0,05		p1BII- 2BII<0,05	pC<0,05
IgG	17,9 (16,16;19,64)	29,12 (27,53;30,71)	19,92 (16,28;23,56)	21,75 (18,29;25,61)	
Приріст показника	-24,79		-31,59	-25,31	

Показник	Група порівнян ня (n=31)	До лікування	Підгрупа АІІ (n=41)	Підгрупа ВІІ (n=37)	Вірогідність різниці між підгрупами
Т-критерій		p1АІІ-2АІІ<0,001		p1ВІІ- 2ВІІ<0,001	pC<0,001
U-критерій		p1АІІ-2АІІ <0,05		p1ВІІ- 2ВІІ<0,05	pC<0,05
IgM	2,19 (1,92;2,46)	3,82 (3,66;3,98)	2,76 (2,41;3,11)	3,14 (2,67;3,61)	
Приріст показника	-3,09		-27,74	-17,8	
Т-критерій		p1АІІ-2АІІ<0,001		p1ВІІ- 2ВІІ<0,001	pC<0,001
U-критерій		p1АІІ-2АІІ <0,05		p1ВІІ- 2ВІІ<0,05	pC<0,05
ЦК	109,13 (106,8;111,46)	127,64 (124,86;130,42)	110,79 (98,48;123,15)	114,24 (100,86;127,62)	
Приріст показника	-8,85		-13,2	-10,49	
Т-критерій		p1АІІ-2АІІ<0,001		p1ВІІ- 2ВІІ<0,001	pC<0,001
U-критерій		p1АІІ-2АІІ <0,05		p1ВІІ- 2ВІІ<0,05	pC<0,05

Примітка. Вірогідність різниці показників pАІІ – до підгрупи АІІ (p1АІІ до лікування, p2АІІ – через 90 діб після); pВІІ – до підгрупи ВІІ (p1ВІІ – до лікування, p2ВІІ – через 90 діб після); pC – до різниці між підгрупами.

Додаток Р

Таблиця Р.1

Індексні показники пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня, асоційованим з герпесвірусною інфекцією, у віддалені терміни після лікування

Показник	ОHI-S, бали	PMA, %	ПК, мм	ВЕР, мм	РЕЦ, мм	ЧС, бали
Підгрупа АII (n=41)						
На 90-ту добу після лікування	0,78 (0,74;0,82)	15,56 (14,62;16,5)	2,51 (2,4;2,62)	3,58 (3,44;3,72)	0,91 (0,79;1,03)	1,46 (1,41;1,51)
Через 6 місяців	0,82 (0,57;1,07)	18,42 (18,24;18,6)	2,54 (2,38;2,7)	3,46 (3,43;3,49)	0,99 (0,97;1,01)	1,67 (1,63;1,71)
Приріст показника	5,13	18,38	1,19	-3,35	8,79	14,38
T-критерій	p1AII-2AII <0,001	p1AII-2AII <0,001	p1AII-2AII >0,001	p1AII-2AII >0,001	p1AII-2AII <0,001	p1AII-2AII <0,001
U-критерій	p1AII-2AII <0,05	p1AII-2AII <0,05	p1AII-2AII >0,05	p1AII-2AII >0,05	p1AII-2AII <0,05	p1AII-2AII <0,05
Через 1 рік	0,98 (0,85;1,31)	18,93 (18,66;19,2)	2,56 (0,49;1,07)	3,49 (3,45;3,53)	0,99 (0,96;1,02)	1,71 (1,65;1,77)
Приріст показника	25,64	21,65	1,99	-2,51	8,79	17,12
T-критерій	p1AII-3AII <0,001	p1AII-3AII <0,001	p1AII-3AII >0,001	p1AII-3AII >0,001	p1AII-3AII <0,001	p1AII-3AII <0,001
U-критерій	p1AII-3AII <0,05	p1AII-3AII <0,05	p1AII-3AII >0,05	p1AII-3AII >0,05	p1AII-3AII <0,05	p1AII-3AII <0,05

Показник	ОНІ-S, бали	РМА, %	ПК, мм	ВЕР, мм	РЕЦ, мм	ЧС, бали
Підгрупа ВІІ (n=37)						
На 90-ту добу після лікування	1,09 (1,03;1,15)	17,81 (16,22;19,4)	2,64 (2,5;2,78)	3,67 (3,54;3,8)	1,03 (0,89;1,17)	1,57 (1,51;1,63)
Через 6 місяців	1,32 (0,8;1,84)	21,36 (20,32;22,4)	2,79 (2,76;2,82)	3,58 (3,55;3,61)	1,12 (1,09;1,15)	1,79 (1,76;1,82)
Приріст показника	21,1	19,93	5,68	-2,45	8,74	14,01
Т-критерій	p1ВІІ-2ВІІ <0,001	p1ВІІ-2ВІІ <0,001	p1ВІІ-2ВІІ <0,001	p1ВІІ-2ВІІ >0,001	p1ВІІ-2ВІІ <0,001	p1ВІІ-2ВІІ <0,001
U- критерій	p1ВІІ-2ВІІ <0,05	p1ВІІ-2ВІІ <0,05	p1ВІІ-2ВІІ <0,05	p1ВІІ-2ВІІ >0,05	p1ВІІ-2ВІІ <0,05	p1ВІІ-2ВІІ <0,05
Через 1 рік	1,49 (1,22;1,76)	21,86 (20,8;22,92)	2,81 (2,77;2,85)	3,55 (3,51;3,59)	1,13 (1,12;1,74)	1,98 (1,94;2,02)
Приріст показника	36,69	22,74	6,43	-3,26	9,71	26,11
Т-критерій	p1ВІІ-3ВІІ <0,001	p1ВІІ-3ВІІ <0,001	p1ВІІ-3ВІІ <0,001	p1ВІІ-3ВІІ >0,001	p1ВІІ-3ВІІ <0,001	p1ВІІ-3ВІІ <0,001
U- критерій	p1ВІІ-3ВІІ <0,05	p1ВІІ-3ВІІ <0,05	p1ВІІ-3ВІІ <0,05	p1ВІІ-3ВІІ >0,05	p1ВІІ-3ВІІ <0,05	p1ВІІ-3ВІІ <0,05

Примітка. Вірогідність різниці показників рА – до підгрупи АІІ (р1АІІ – через 90 діб, р2АІІ – через 6 місяців, р3АІІ – через 1 рік); рВ – до підгрупи ВІІ (р1ВІІ – через 90 діб, р2ВІІ – через 6 місяців, р3ВІІ – через 1 рік); рС – до різниці між підгрупами; * – вірогідність приросту між показниками через 90 діб і 6 місяців (р>0,05); ** – вірогідність приросту між показниками через 6 місяців та 1 рік (р<0,05).

Додаток С

Таблиця С.1

Динаміка кількості ясенної рідини та вмісту гістаміну та серотоніну в ній (мкг/3 хв) в осіб з хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня, асоційованим з герпесвірусною інфекцією, у віддалені терміни після лікування

Показник	Кількість ясенної рідини, мм ²	Вміст гістаміну, мкг/3 хв	Вміст серотоніну, мкг/3 хв
Підгрупа АП (n=41)			
На 90-ту добу після лікування	1,08 (1,01;1,15)	0,014 (0,0133;0,0147)	0,012 (0,0114;0,0126)
Через 6 місяців	1,11 (1,05;1,17)	0,0151 (0,0147;0,0155)	0,0134 (0,0131;0,0137)
Приріст показника	2,78	7,86	11,66
Т-критерій	p1АП-2АП <0,001	p1АП-2АП <0,001	p1АП-2АП < 0,001
U-критерій	p1АП-2АП <0,05	p1АП-2АП <0,05	p1АП-2АП <0,05
Через 1 рік	1,16** (1,12;1,20)	0,0156** (0,015;0,0162)	0,0141* (0,0138;0,0144)
Приріст показника	7,4	11,42	17,5
Т-критерій	p1АП-3АП <0,001	p1АП-3АП <0,001	p1АП-3АП <0,001
U-критерій	p1АП-3АП <0,05	p1АП-3АП <0,05	p1АП-3АП < 0,05
Підгрупа ВП (n=37)			
На 90-ту добу після лікування	1,21 (1,17;1,25)	0,019 (0,0186;0,0194)	0,016 (0,0153;0,0167)
Через 6 місяців	1,26 (1,23;1,35)	0,021 (0,0204;0,0216)	0,019 (0,0187;0,0193)
Приріст показника	4,13	10,52	18,75

Показник	Кількість ясенної рідини, мм ²	Вміст гістаміну, мкг/3 хв	Вміст серотоніну, мкг/3 хв
Т-критерій	p1ВІІ-2ВІІ <0,001	p1ВІІ-2ВІІ <0,001	p1ВІІ-2ВІІ <0,001
U-критерій	p1ВІІ-2ВІІ <0,05	p1ВІІ-2ВІІ <0,05	p1ВІІ-2ВІІ <0,05
Через 1 рік	1,31** (1,24;1,38)	0,0226* (0,0219;0,0233)	0,0211* (0,0205;0,0217)
Приріст показника	8,26	18,94	31,88
Т-критерій	p1ВІІ-3ВІІ <0,001	p1ВІІ-3ВІІ <0,001	p1ВІІ-3ВІІ <0,001
U-критерій	p1ВІІ-3ВІІ <0,05	p1ВІІ-3ВІІ <0,05	p1ВІІ-3ВІІ <0,05
Група порівняння (n=31)			
На 90-ту добу після лікування	0,59 (0,56;0,62)	0,013 (0,0126;0,0134)	0,011 (0,0104;0,0116)
Через 6 місяців	0,63 (0,56;0,62)	0,012 (0,008;0,0016)	0,0118 (0,0114;0,0126)
Приріст показника	6,78	-7,69	7,27
Т-критерій	p1ВІ-2ВІ <0,001	p1ВІ-2ВІ <0,001	p1ВІ-2ВІ <0,001
U-критерій	p1ВІ-2ВІ <0,05	p1ВІ-2ВІ <0,05	p1ВІ-2ВІ <0,05
Через 1 рік	0,65** (0,56;0,62)	0,013* (0,007;0,020)	0,0118** (0,0117;0,0123)
Приріст показника	10,16	0	7,27
Т-критерій	p1ВІ-3ВІ <0,001	p1ВІ-3ВІ >0,001	p1ВІ-2ВІ <0,001
U-критерій	p1ВІ-3ВІ <0,05	p1ВІ-3ВІ >0,05	p1ВІ-3ВІ <0,05
pC	pC >0,05	pC <0,05	pC <0,05

Примітка. Вірогідність різниці показників pA – до підгрупи АІІ (p1АІІ – через 90 діб, p2АІІ – через 6 місяців, p3АІІ – через 1 рік); pB – до підгрупи ВІІ (p1ВІІ – через 90 діб, p2ВІІ – через 6 місяців, p3ВІІ – через 1 рік); pC – до різниці між підгрупами; * – вірогідність приросту між показниками через 6 місяців та 1 рік (p<0,05); ** – вірогідність приросту між показниками через 6 місяців та 1 рік (p>0,05).

Додаток Т

Таблиця Т.1

Динаміка показників клітинного імунітету пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня, асоційованим з персистою герпесвірусною інфекцією, у віддалені терміни після лікування

Показник	Група порівняння (n=31)		Підгрупа АП (n=41)		Підгрупа ВП (n=37)	
	через 6 місяців	через 1 рік	через 6 місяців	через 1 рік	через 6 місяців	через 1 рік
CD3+, % абс.×10 ⁹ /л	64,16±5,26 1,12±0,036	64,92±5,31* 1,14±0,029	61,46±3,7 1,11±0,07	62,1±3,9* 1,12±0,07	54,81±3,35 0,991±0,06	53,48±3,35 * 0,967±0,05
Приріст відносно 90-ї доби	0,34	1,53	3,9	5,08	0,98 pC>0,05	-1,47 pC>0,05
T-критерій	p2ВІ-2АП>0,001		p3ВІ-3АП<0,001		p2ВІ-2ВП>0,001	
U-критерій	p2ВІ-2АП>0,05		p3ВІ-3АП<0,05		p2ВІ-2ВП>0,05	
CD4+, % абс.×10 ⁹ /л	40,84±2,23 0,71±0,07	41,17±1,7* 0,89±0,08	37,4±1,64 0,66±0,04	36,8±1,62 * 0,65±0,03	35,15±1,37 0,63±0,03	34,9±1,62* 0,63±0,01
Приріст відносно 90-ї доби	3,65	4,41	5,06	3,37	3,99 pC>0,05	3,25 pC>0,05
T-критерій	p2ВІ-2АП>0,001		p3ВІ-3АП>0,001		p2ВІ-2ВП>0,001	
					p3ВІ-3ВП>0,001	

Показник	Група порівняння (n=31)		Підгрупа АП (n=41)		Підгрупа ВП (n=37)		
	через 6 місяців	через 1 рік	через 6 місяців	через 1 рік	через 6 місяців	через 1 рік	
U-критерій	p2ВІ-2АП>0,05		p3ВІ-3АП>0,05		p2ВІ-2ВП>0,05		p3ВІ-3ВП>0,05
CD8+, % абс.×10 ⁹ /л	25,93±1,41 0,45±0,06	25,16±1,53* 0,43±0,07	24,23±0,8 1 0,39±0,02	25,18±0,8 7* 0,41±0,02	28,19±0,83 0,43±0,02	29,08±0,86 * 0,45±0,03	
Приріст відносно 90-ї доби	-0,8	-3,75	-12,3	-8,86	-5,62 pC<0,05	-2,64 pC<0,05	
T-критерій	p2ВІ-2АП<0,001		p3ВІ-3АП<0,001		p2ВІ-2ВП<0,001		p3ВІ-3ВП >0,001
U-критерій	p2ВІ-2АП<0,05		p3ВІ-3АП<0,05		p2ВІ-2ВП<0,05		p3ВІ-3ВП >0,05
CD4+/CD8+	1,58±0,04	1,63±0,05*	1,54±0,03	1,46±0,04 **	1,24±0,04	1,20±0,03*	
Приріст відносно 90-ї доби	4,63	7,9	20,31	14,06	9,73 pC<0,05	6,19 pC<0,05	
T-критерій	p2ВІ-2АП<0,001		p3ВІ-3АП<0,001		p2ВІ-2ВП>0,001		p3ВІ-3ВП >0,001
U-критерій	p2ВІ-2АП<0,05		p3ВІ-3АП<0,05		p2ВІ-2ВП>0,05		p3ВІ-3ВП >0,05
CD16+, % абс.×10 ⁹ /л	12,52±1,25 0,256±0,04	12,63±1,33* 0,261±0,04	12,93±1,3 4 0,23±0,05	12,87±1,3 3* 0,23±0,04	11,18±1,2 0,22±0,04	10,97±1,14 * 0,22±0,03	

Показник	Група порівняння (n=31)		Підгрупа АП (n=41)		Підгрупа ВП (n=37)	
	через 6 місяців	через 1 рік	через 6 місяців	через 1 рік	через 6 місяців	через 1 рік
Приріст відносно 90-ї доби	2,12	3,01	3,94	3,46	2,95 pC>0,05	1,01 pC<0,05
T-критерій	p2ВІ-2АП>0,001		p3ВІ-3АП>0,001		p2ВІ-2ВП>0,001	
U-критерій	p2ВІ-2АП>0,05		p3ВІ-3АП>0,05		p2ВІ-2ВП>0,05	
CD22+, % абс.×10 ⁹ /л	16,03±1,93 0,328±0,03	16,14±2,1* 0,331±0,06	16,54±0,8 6 0,34±0,06	15,92±0,8 3* 0,32±0,05	14,84±0,73 0,31±0,04	14,23±0,73 * 0,27±0,03
Приріст відносно 90-ї доби	0,62	1,31	3,31	-0,56	1,71 pC>0,05	-2,47 pC>0,05
T-критерій	p2ВІ-2АП>0,001		p3ВІ-3АП>0,001		p2ВІ-2ВП>0,001	
U-критерій	p2ВІ-2АП>0,05		p3ВІ-3АП>0,05		p2ВІ-2ВП>0,05	
НСТ-тест: спонтанна, %	21,12 ±1,8	21,08±1,6*	20,19±1,6 4	20,01±1,7 2*	19,12±1,54	18,06±1,46 **
Приріст відносно 90-ї доби	0,47	0,28	1,15	0,25	5,11 pC<0,05	-0,71 pC>0,05
T-критерій	p2ВІ-2АП>0,001		p3ВІ-3АП>0,001		p2ВІ-2ВП>0,001	
					p3ВІ- 3ВП>0,001	

Показник	Група порівняння (n=31)		Підгрупа АІІ (n=41)		Підгрупа ВІІ (n=37)		
	через 6 місяців	через 1 рік	через 6 місяців	через 1 рік	через 6 місяців	через 1 рік	
U-критерій	p2ВІ-2АІІ>0,05		p3ВІ-3АІІ>0,05		p2ВІ-2ВІІ>0,05		p3ВІ- 3ВІІ>0,05
Індукована (зимозан), %	63,33±2,77	62,84±2,65*	59,42±2,8 4	56,27±2,5 7**	56,46±3,12	53,48±2,76 **	
Приріст відносно 90-ї доби	0,96	0,18	3,99	-1,52	4,0 pC>0,05	-1,49 pC>0,05	
T-критерій	p2ВІ-2АІІ>0,001		p3ВІ-3АІІ>0,001		p2ВІ-2ВІІ>0,001		p3ВІ- 3ВІІ>0,001
U-критерій	p2ВІ-2АІІ>0,05		p3ВІ-3АІІ>0,05		p2ВІ-2ВІІ>0,05		p3ВІ- 3ВІІ>0,05

Примітка. Вірогідність різниці показників pАІІ – до підгрупи АІІ (p2АІІ – через 6 місяців, p3АІІ – через 1 рік); pВІІ – до підгрупи ВІІ (p2ВІІ – через 6 місяців, p3ВІІ – через 1 рік); pВІ – до групи порівняння ВІ (p2ВІ – через 6 місяців, p3ВІ – через 1 рік); pC – до різниці між підгрупами АІІ та ВІІ;
* – вірогідність приросту між показниками через 6 місяців та 1 рік (p>0,05);
** – вірогідність приросту між показниками через 6 місяців та 1 рік (p<0,05).

Додаток У

Таблиця У.1

Динаміка показників гуморального імунітету пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня, асоційованим з персистою герпесвірусною інфекцією, у віддалені терміни після лікування

Показник	Група порівняння (n=31)		Підгрупа АП (n=41)		Підгрупа ВП (n=37)	
	через 6 місяців	через 1 рік	через 6 місяців	через 1 рік	через 6 місяців	через 1 рік
sIgA	2,16 (2,09;2,23)	2,1** (2,06;2,14)	2,07 (2,0;2,14)	2,02** (1,96;2,08)	1,84 (1,76;1,92)	1,78** (1,73;1,83)
Приріст відносно 30-ї доби	1,89	0,94	1,97	-0,49	1,65 pC>0,05	-1,66 pC<0,05
T-критерій	p2ВІ-2АП >0,001		p3ВІ-3АП>0,001		p2ВІ-3ВП>0,001	
U-критерій	p2ВІ-2АП >0,05		p3ВІ-3АП>0,05		p2ВІ-2ВП>0,05	
IgA	1,63 (1,57;1,69)	1,68** (1,61;1,75)	1,51 (1,22;1,8)	1,56** (1,49;1,57)	1,61 (1,49;1,73)	1,79* (1,65;1,93)
Приріст відносно 30-ї доби	-3,55	-0,59	-1,3	1,96	-3,1 pC<0,05	1,7 pC>0,05
T-критерій	p2ВІ-2АП>0,001		p3ВІ-3АП>0,001		p2ВІ-2ВП<0,001	
U-критерій	p2ВІ-2АП>0,05		p3ВІ-3АП>0,05		p2ВІ-2ВП<0,05	

Показник	Група порівняння (n=31)		Підгрупа АП (n=41)		Підгрупа ВП (n=37)			
	через 6 місяців	через 1 рік	через 6 місяців	через 1 рік	через 6 місяців	через 1 рік		
IgG	17,2 (16,3;18,1)	17,4** (16,8;18,0)	18,79 (17,88;19,7)	19,97* (18,74;21,2)	20,42 (19,04;21,8)	20,93** (18,8;23,06)		
Приріст відносно 30-ї доби	-3,91	-2,79	-5,67	0,25	-6,11 pC>0,05	-3,7 pC>0,05		
T- критерій	p2ВІ-2АП<0,001		p3ВІ-3АП>0,001		p2ВІ-2ВП<0,001		p3ВІ-3ВП>0,001	
U- критерій	p2ВІ-2АП<0,05		p3ВІ-3АП>0,05		p2ВІ-2ВП<0,05		p3ВІ-3ВП>0,05	
IgM	2,09 (1,68;2,50)	2,12** (1,21;3,03)	2,28 (2,06;2,5)	2,94* (2,7;3,18)	2,97 (2,81;3,13)	3,22* (2,99;3,45)		
Приріст відносно 30-ї доби	-4,57	-3,196	-17,39	6,52	-5,41 pC<0,05	2,54 pC>0,05		
T- критерій	p2ВІ-2АП<0,001		p3ВІ-3АП<0,001		p2ВІ-2ВП<0,001		p3ВІ-3ВП<0,001	
U- критерій	p2ВІ-2АП<0,05		p3ВІ-3АП<0,05		p2ВІ-2ВП<0,05		p3ВІ-3ВП<0,05	
ЦК	100,13 (97,03;103,2 3)	107,24* (105,1;109, 38)	104,51 (101,8;107, 2)	106,25** (104,1;108, 4)	110,24 (107,8;112, 68)	113,92** 111,24;116,6		
Приріст відносно 30-ї доби	-8,24	-1,76	-5,66	-4,09	-3,5 pC>0,05	-0,28 pC>0,05		

Показник	Група порівняння (n=31)		Підгрупа АІІ (n=41)		Підгрупа ВІІ (n=37)			
	через 6 місяців	через 1 рік	через 6 місяців	через 1 рік	через 6 місяців	через 1 рік		
Т- критерій	p2ВІ-2АІІ<0,001		p3ВІ-3АІІ >0,001		p2ВІ-2ВІІ >0,001		p3ВІ-3ВІІ>0,001	
U- критерій	p2ВІ-2АІІ<0,05		p3ВІ-3АІІ >0,05		p2ВІ-2ВІІ >0,05		p3ВІ-3ВІІ>0,05	

Примітка. Вірогідність різниці показників pАІІ – до підгрупи АІІ (p2АІІ – через 6 місяців, p3АІІ – через 1 рік); pВІІ – до підгрупи ВІІ (p2ВІІ – через 6 місяців, p3ВІІ – через 1 рік); pВІ – до групи порівняння ВІ (p2ВІ – через 6 місяців, p3ВІ – через 1 рік); pС – до різниці між підгрупами АІІ та ВІІ;
* – вірогідність приросту між показниками через 6 місяців та 1 рік (p<0,05);
** – вірогідність приросту між показниками через 6 місяців та 1 рік (p>0,05).

Додаток Ф**Список публікацій здобувача**

1. Кравченко АВ. Обґрунтування доцільності проведення закритого кюретажу у пацієнтів з генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості, асоційованого з персистуючою герпесвірусною інфекцією. Експерим. і клін. медицина. 2019;(2):86-92.
2. Volosovets TM, Kravchenko AV. Efficacy assessment of the scheme for prevention of herpesvirus infection manifestations in the oral cavity of patients with herpes-associated generalized moderate severity periodontitis. Wiad Lek. 2020;73(3):578-83.
3. Volosovets TM, Kravchenko AV. Improvement of the medical therapy regimens for patients with II degree generalized periodontitis at the stages of closed curettage and comparison of their efficacy. Світ медицини та біології. 2020;(1):27-31.

Додаток X
Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертаційного дослідження доповідалися й обговорювалися на: Науково-практичній конференції молодих вчених, присвяченій 25-річчю Національної академії медичних наук України (м. Київ, 23 березня 2018 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю “Інноваційні технології в сучасній стоматології” (м. Івано-Франківськ, 13 березня 2020 р.).