

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

ФУРДИЧКО Анастасія Іванівна

УДК 616.311.2+616.314.17/.19)–002–06:616.36/.361]–036–08–084–092.9

**КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ
КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ЗАХВОРЮВАНЬ
ПАРОДОНТУ У ХВОРИХ З ГЕПАТОБІЛІАРНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ**

14.01.22 – стоматологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Одеса – 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Державній установі «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», м. Одеса.

Науковий консультант:

доктор медичних наук, професор **Скиба Василь Яковлевич**, Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», м. Одеса, заступник директора з наукової роботи

Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук, професор **Куцевляк Валентина Федорівна**, Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, професор кафедри хірургічної стоматології, щелепно-лицевої хірургії та стоматології
- доктор медичних наук, професор **Борисенко Анатолій Васильович**, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України, м. Київ, завідувач кафедри терапевтичної стоматології
- доктор медичних наук, професор **Ярова Світлана Павлівна**, Донецький національний медичний університет ім. М. Горького МОЗ України, завідувач кафедри стоматології № 2 ФПО

Захист відбудеться 30 вересня 2019 р. об 11.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 41.563.01 в Державній установі «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» за адресою: 65026, м. Одеса, вул. Рішельєвська, 11.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» (65026, м. Одеса, вул. Рішельєвська, 11).

Автореферат розісланий 28 серпня 2019 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

Г.О. Бабеня

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. На сьогодні захворювання пародонту є найрозповсюдженішою проблемою серед стоматологічних хвороб, незважаючи на те, що постійно вивчається патогенез їх виникнення та удосконалюються методи їх профілактики та лікування (Білоклицька Г.Ф., 2010; Борисенко А. В., 2013; Мазур І. П. із співавт., 2014).

В останнє десятиріччя з'явилося достатньо багато даних, які свідчать про значний вплив захворювань різних органів та систем організму людини на розвиток патологічних процесів порожнини рота (Гончарук Л.В., 2011; Николаева А.В. с соавт., 2017, Гафуров Г.А., 2016). Зокрема, частіше страждають тканини порожнини рота у пацієнтів з комплексною недостатністю гепатобіліарної системи (Васільєв А.Ю. із співавт., 2012; Лихачева Е.В., 2013).

Відтак, у розвитку стоматологічних захворювань та їх перебігу важливу роль відіграє стан найважливішого метаболічного органу організму людини – печінки, що знайшло своє визначення в гепато-оральному синдромі (Левицький А.П., Дем'яненко С.О., 2012).

Однак, як свідчать дослідження останніх років, у патогенезі гепато-орального синдрому вирішальне значення мають не метаболічні порушення, а неспроможність печінки здійснити антимікробну функцію, реалізація якої полягає у створенні бар'єру по відношенню до бактерій та продуктів їх життєдіяльності, що потрапляють з кишечника (Williams R., 2007).

Недостатня ефективність антимікробної функції печінки посідає центральне місце в розвитку дисбіотичного синдрому, який проявляється бактеріємією, ендотоксинемією та системним запаленням (Лихачева Е.В., Тетерина Л.П., 2013). Встановлено, що саме дисбіотичний синдром є першопричиною розвитку більшості неінфекційних захворювань, включаючи також і стоматологічні, зокрема запальні та дистрофічно-запальні процеси в пародонті (Левицький А.П., 2019).

Для профілактики дисбіотичного синдрому використовують антидисбіотичні засоби, до яких відносять про- і пребіотики, а також їх комбінації (синбіотики) (Васюк В.Л., 2017; Левицький А.П., 2018).

Існує низка праць, в яких встановлена здатність про- і пребіотиків протидіяти розвитку патології пародонту (Левицький А.П. із співавт., 2013). На жаль, про- і пребіотики впливають лише на одну з складових дисбіотичного синдрому, а саме на дисбактеріоз, під яким розуміють порушення видового і кількісного складу ендогенної (головним чином, кишкової) мікробіоти (Буеверов А.О., 2012). На інші складові дисбіотичного синдрому (порушення бар'єрної функції слизової оболонки кишечника та печінки, недостатній рівень неспецифічного імунітету і антизапальних систем організму) про- і пребіотики мало впливають і це вимагає використовувати засоби, дія яких спрямована на вищеперелічені складові патогенезу дисбіотичного синдрому.

Саме ця обставина стала обґрунтуванням для розробки рецептури поліфункціональних антидисбіотичних засобів, здатних впливати не лише на

дисбактеріоз, але і на стан кишечника, печінки, системи неспецифічного імунітету й антизапальних систем організму.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідних робіт ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» за темами:

1. Дослідити порушення стану тканин ротової порожнини при системній ендотоксинемії і розробити методи їх корекції (ДР № 0112U000511).

2. Дисбіотичні аспекти патогенезу і профілактики стоматологічних ускладнень за умов імунодефіциту (ДР № 0114U000379).

3. Вивчити дисбіотичні аспекти патогенезу і антидисбіотична профілактика неінфекційних захворювань, включаючи стоматологічні (ДР № 0117U007012)

Здобувач була співвиконавцем окремих розділів зазначених тем.

Мета та завдання дослідження. Метою дослідження було обґрунтувати дисбіотичну концепцію патогенезу хронічного катарального гінгівіту та генералізованого пародонтиту початкового – I ступеня хронічного перебігу у хворих з гепатобілірною патологією і на цій основі запропонувати застосування поліфункціональних засобів, які володіють антиоксидантною, протизапальною, мембранопротекторною, антидисбіотичною та гепатопротекторною дією, в комплексному їх лікуванні та профілактиці.

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

1. Дослідити стан антимікробної функції печінки за умов дії експериментальних пошкоджуючих чинників.

2. Дослідити розвиток дисбіозу в пародонті щурів з експериментальною патологією печінки.

3. Визначити вплив порушення антимікробної функції печінки на стан запальних процесів в пародонті експериментальних тварин.

4. Обґрунтувати розробку поліфункціональних антидисбіотичних засобів з вмістом біофлавоноїдів, пребіотиків, лізоциму, що володіють антиоксидантною, протизапальною, мембранопротекторною, антидисбіотичною та гепатопротекторною дією.

5. Дослідити лікувально-профілактичну дію нових засобів на стан пародонту в умовах експериментального гепато-орального синдрому.

6. Провести клінічні дослідження лікувально-профілактичної дії найефективніших поліфункціональних антидисбіотичних засобів, що володіють антиоксидантною, протизапальною, мембранопротекторною, антидисбіотичною та гепатопротекторною дією у хворих на запальні захворювання пародонту на тлі гепатобілірної патології.

Об'єкти дослідження – запальні захворювання пародонту у хворих з гепатобілірною патологією.

Предмет дослідження – оцінка ефективності комплексного лікування хворих із запальними захворюваннями пародонту на тлі гепатобілірної патології.

Методи дослідження: експериментальні – для вивчення впливу

захворювань гепатобіліарної системи на тканини пародонту та обґрунтування застосування «Леквіну» з метою корекції стану пародонту, клінічні – обстеження хворих з використанням індексної оцінки стану тканин пародонту; біофізичні; біохімічні методи дослідження визначення маркерів запалення та дисбіозу; статистичні – для об'єктивізації отриманих даних.

Наукова новизна отриманих результатів. На основі багатопланових досліджень запропонована та обґрунтована дисбіотична концепція патогенезу захворювань пародонту у хворих з порушеннями гепатобіліарної системи.

Уперше виявлено, що у хворих з захворюваннями пародонту супутня патологія гепатобіліарної системи складає 70,9 %.

В експерименті встановлено обов'язкове порушення антимікробної функції печінки за умов дії класичних гепатотоксикантів (тетрахлорметан, гідразин), за умов кишечного дисбіозу і ендотоксинемії, а також при споживанні деяких продуктів харчування (високопальмітинових жирів, термічно обробленої соняшникової олії), про що свідчить зростання активності уреаз та значне зниження активності лізоциму у сироватці крові піддослідних тварин.

Показано, що у щурів з експериментальними гепатопатіями ступінь дисбіозу в тканинах пародонту зростає в 3,5-7 разів.

Встановлено, що в розвитку дисбіозу вирішальну роль може відігравати зниження активності лізоциму – одного з основних факторів неспецифічного імунітету, про що свідчить зниження його активності з $372,0 \pm 23,0$ од/л до $147,0 \pm 23,0$ од/л в яснах щурів з токсичним гідразинним гепатитом.

За питомою антилізоцимною активністю з усіх досліджених патогенів найактивнішим виявився ліпополісахарид (кишечний ендотоксин), який за цим показником в десятки разів перевищує стандартний гепатотоксин тетрахлорметан.

Визначена поліфункціональність дії рослинних поліфенолів, зокрема, біофлавоноїдів (Р-вітамінних сполук): позитивно впливають на стан кишкової мікробіоти, на стан антимікробної функції печінки і слизової оболонки кишечника, відновлюють активність лізоциму і володіють протизапальною і антиоксидантною активністю.

Вперше встановлено пригнічення мінералізуючої активності кісткової тканини пародонту за умов гепатобіліарної патології (на 38,3 %) та обґрунтована ефективність застосування поліфункціональних антидисбіотичних засобів для відновлення цієї функції.

Результати клінічних досліджень відображають негативний вплив гепатобіліарної патології на показники пародонтальних індексів. Показник числа Свракова у хворих на запальні захворювання пародонту на тлі гепатобіліарної патології вірогідно перевищував (в 9,1 рази) показники у пацієнтів групи порівняння та у осіб з інтактним пародонтом без соматичної патології. У хворих з неалкогольний стеатогепатитом даний показник становив $2,06 \pm 0,11$ бала.

Встановлено найвищі показники гігієнічних індексів Silness-Loe ($1,89 \pm 0,02$ бала) і Stallard ($2,13 \pm 0,02$ бала) у хворих на неалкогольний стеатогепатит, що вірогідно перевищувало дані у групах порівняння та у групі осіб з інтактним пародонтом.

Встановлено, що результати визначення індексу РМА були найвищими у групах осіб із гепатобіліарною патологією: у групі хворих на хронічний безкам'яний холецистит – $51,02 \pm 0,55$ %, у групі хворих на хронічний токсичний гепатит – $52,84 \pm 0,57$ % та у групі хворих на неалкогольний стеатогепатит – $55,35 \pm 0,83$ %, які вірогідно ($p < 0,05$) перевищували аналогічний показник у групі порівняння (особи із запальними захворюваннями пародонту без патології біліарного тракту – $40,77 \pm 0,60$ %).

Виявлено, що найвищий показник індексу кровоточивості (РВІ) складає $1,89 \pm 0,01$ бала у групі хворих на стеатогепатит неалкогольного генезу, а найнижчий ($1,21 \pm 0,03$ бала) – у хворих із захворюваннями пародонту без соматичної патології.

Запропонована низка поліфункціональних антидисбіотичних засобів: «Леквін», «Лекасил», «Лізоцим-форте», з яких при дослідженні на різних моделях гепато-орального синдрому найефективнішими виявився «Леквін», що володіє антиоксидантною, протизапальною, мембранопротекторною, антидисбіотичною та гепатопротекторною дією.

Доведено, що розпрацьовані нові поліфункціональні антидисбіотичні засоби «Леквін» і «Лекасил» володіють пародонтопротекторною і гепатопротекторною активністю.

Уперше теоретично обґрунтована доцільність, підтверджена в експериментальних та клінічних умовах ефективність застосування препарату «Леквін» в комплексному лікуванні та профілактиці хронічного катарального гінгівіту і генералізованого пародонтиту початкового – І ступеню хронічного перебігу у хворих на гепатобіліарну патологію.

Практичне значення отриманих результатів. Результати дослідження взаємозв'язку запальних захворювань пародонту та патології гепатобіліарної системи є важливими в організації стоматологічної допомоги хворим. Отримані дані дослідження патогенетичних механізмів розвитку захворювань пародонту дозволяють оцінити вплив патології гепатобіліарної системи.

Розроблено нові експериментальні моделі гепато-орального синдрому з використанням комбінації гепатотоксикантів і антибіотика лінкоміцину, з утриманням тварин на високожировому раціоні з використанням високопальмітинових або пероксидних жирів на тлі кишечного дисбіозу, а також за умов експериментальної ендотоксинемії.

Запропонована оптимальна схема лікування хронічного катарального гінгівіту та генералізованого пародонтиту початкового-І ступеню у хворих на гепатобіліарну патологію, яка включає таблетовану форму засобу, що володіє антиоксидантною, протизапальною, мембранопротекторною, антидисбіотичною та гепатопротекторною активністю – «Леквін» та мукозо-адгезивний гель «Леквін».

Розроблені методичні рекомендації щодо використання оральних гелів для профілактики та лікування запальних захворювань пародонту у хворих на гепатобіліарну патологію.

Результати, що отримали під час досліджень, використовуються у лікувальній роботі та в навчальному процесі у Стоматологічному медичному центрі та на кафедрах стоматологічного профілю ЛНМУ ім. Данила Галицького; на кафедрі терапевтичної стоматології Інституту стоматології НМАПО ім. П. Л. Шупика; на кафедрі терапевтичної стоматології ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського; на кафедрі терапевтичної стоматології ВДНЗУ «УМСА», м. Полтава; КНП „Стоматологічна поліклініка № 4”, м. Львів; КНП „Стоматологічна поліклініка № 1”, м. Львів; Стрийській міській стоматологічній поліклініці; Стоматологічній поліклініці м. Сколе Львівської області; стоматологічній поліклініці Золочівської ЦРЛ Львівської області.

Особистий внесок здобувача. Дисертанткою проведено інформаційно-патентний пошук і разом з науковим консультантом визначена мета і основні завдання роботи. Дисертантка виконала усі експериментальні дослідження, в проведенні яких певну участь брали працівники лабораторії біохімії ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України»¹. Дисертантка є співавтором розробки рецептури та нормативної документації на клінічне застосування препарату «Леквін».

Дисертантка самостійно провела клінічні дослідження, провела аналіз отриманих результатів, оформила для публікації наукові статті, заявки на патенти, підготувала методичні рекомендації та самостійно написала усі розділи дисертації, сформулювала наукові положення та основні висновки роботи.

Апробація результатів дисертації. Основні результати роботи доповідалися та обговорювалися на Республіканській науково-практичній конференції «Актуальные проблемы медицины», присвяченій 25-річчю заснування закладу освіти «Гомельский государственный медицинский университет» (Гомель, 2015), Національному конгресі патофізіологів України «Патофізіологія і фармація: шляхи інтеграції» (Харків, 2016), VI Międzynarodowa Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Lekarzy Dentystów «Między funkcją a estetyką» (Lublin, 2018), наукових конференціях «Бюллетень XVI и XVII чтений им. В.В. Подвысоцкого (Одеса, 2017, 2018), VIII Міжнародному медичному конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (Київ, 2019).

Публікації. Основні результати дисертаційної роботи викладено у 30 наукових працях, із них 17 статей у наукових фахових виданнях України (в тому числі 4 статті у журналі з індексом Web of Science, Crossref, Index Copernicus, Google Scholar), 4 статті у наукових виданнях інших країн (в тому числі 1 огляд літератури), 1 монографія (у співавторстві), 1 патент України на

¹ автор висловлює щирю подяку працівникам лабораторії за допомогу при проведенні досліджень.

корисну модель, 7 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій, конгресів різних країн.

Структура та обсяг дисертації. Результати роботи викладено на 314 сторінках комп'ютерного тексту. Дисертація складається з вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи дослідження», чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, переліку використаної літератури (506 джерел, з них 347 написано кирилицею та 159 – латиницею) і додатків. Дисертація містить 63 таблиці, проілюстрована 40 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Обґрунтуванням мети дослідження стала помітна тенденція до зростання частоти ураження тканин пародонту у хворих на гепатобіліарну патологію (ГБП). Наслідком виникнення патології гепатобіліарної системи (ГБС) є порушення антимікробної функції печінки, яка забезпечує захист макроорганізму, всіх його органів та тканин від патогенної дії ендогенних патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів (УПМ).

Порушення антимікробної функції печінки є ключовим фактором у патогенезі дисбіотичного синдрому, при якому виникає ендотоксинемія, бактеріємія та системне запалення, на тлі яких розвиваються вогнищеві ураження макроорганізму, зокрема тканин ротової порожнини. Саме ці бачення стали обґрунтуванням дисбіотичної природи гепато-орального синдрому.

Матеріали та методи дослідження. Для реалізації поставлених завдань проведено експериментальні та клінічні дослідження. Експериментальні дослідження були проведені на білих щурів лінії Вістар різного віку і статі з обов'язковим включенням контрольної групи відповідних тварин. Усього було проведено 14 серій дослідів на 581 щурі.

Експериментальні дослідження були проведені за сприянням працівників лабораторії біохімії ДУ «Інституту стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» та професора А. П. Левицького.

З метою визначення антилізоцимної активності (АЛА) різних патогенів було проведено 7 серій дослідів.

Оскільки зниження рівня лізоциму, як найчутливішої до патогенів мішені організму, безперечно, призводить до активного розмноження УПМ та патогенної мікробіоти, що виявляється зростанням активності уреаз, і, як наслідок, призводить до розвитку патологічних процесів.

У експериментальних тварин відтворювали наступні патології: гострий токсичний гепатит, гострий токсичний гепатит на тлі дисбіозу, хронічний токсичний гепатит, кишечний дисбіоз, ендотоксиновий гепатит, пероксидний (перекисний) гепатит.

Таблиця 1

Порівняльна антилізоцимна активність в яснах різних патогенів

Патогени	n	Доза	Лізоцим, од/кг		% зниження	Питома АЛА $\Delta\%/мг$
			контроль	дослід		
Лінкоміцин	12	70 мг/кг 5 днів (350 мг)	527 $\pm$ 22	266 $\pm$ 11	49,5	0,14
Протамін сульфат-гель	12	2 мг/кг 5 днів (10 мг)	361 $\pm$ 16	202 $\pm$ 17	44,0	4,40
Індометацин per os	14	10 мг/кг (10 мг)	364 $\pm$ 67	320 $\pm$ 41	12,1	1,21
Бджолина отрута-гель	14	9 мг/кг 5 днів (45 мг)	391 $\pm$ 9	161 $\pm$ 8	58,8	1,31
Гідразин сульфат в/ч	14	50 мг/кг 3 дні (150 мг)	273 $\pm$ 8	138 $\pm$ 16	45,0	0,30
Ліпополісахарид, в/м	20	200 мкг/кг 3 дні (0,6 мг)	274 $\pm$ 27	115 $\pm$ 41	58,0	96,67
Ліпополісахарид, гель	10	90 мкг/кг (0,09 мг)	316 $\pm$ 27	93 $\pm$ 13	70,6	784,44

З метою обґрунтування включення у комплексну терапію запальних захворювань пародонту (ЗЗП) поліфункціональних антидисбіотичних засобів (АДЗ) були проведені серії експериментальних досліджень на тлі відтворених патологій.

В якості біохімічного маркера запалення ми визначали концентрацію малонового діальдегіду (МДА), який утворюється як кінцевий продукт перекисного окиснення поліненасичених жирних кислот, яке практично завжди відбувається при запальних процесах. МДА визначали за допомогою тіобарбітурової кислоти і виражали в мікромолях (або мілімолях) на 1 л (кг) біооб'єкта.

Загальну протеолітичну активність (ЗПА або КЛА) визначали за гідролізом казеїну при рН 7,6, яку вимірювали за кількістю тирозину, використовуючи для цього реактив Фоліна. Активність розраховували в нанокаталах (нкат) на 1 л (кг) біооб'єкта, приймаючи за 1 катал 1 моль тирозину, що утворюється за 1 сек.

Активність еластази визначали за ступенем гідролізу синтетичного субстрату N-t-BOC-l-alanine-h-nitrophenyl ester за методом Visser et al. Активність еластази розраховували в мікрокаталах (мк-кат) на 1 л (кг) біооб'єкта, приймаючи за 1 катал 1 моль р-нітрофенолу, який утворюється за 1 сек.

Мікробне обсіменіння біооб'єктів оцінювали за активністю фермента уреаз. Уреазну активність визначали за гідролізом сечовини (карбаміду), вимірюючи кількість утвореного аміаку за допомогою реактива Неслера. Активність уреаз виражали в мікрокаталах на 1 кг (л), приймаючи за 1 катал 1 моль аміаку, що утворюється за 1 сек.

Стан неспецифічного імунітету оцінювали за рівнем активності лізоциму, яку визначали бактеріолітичним методом або хітиновим методом (Леицький А.П., 2006). В першому випадку активність лізоциму вимірювали

нефелометричним способом за зниженням ступеня мутності суспензії стандартної культури *Micrococcus lysodeicticus* (штам 1665) і виражали в одиницях на 1 кг (л) біооб'єкту, приймаючи за 1 одиницю зменшення оптичної щільності на 1,0 за 1 хвилину інкубації. У другому випадку вимірювали кількість лізоциму, який адсорбується на специфічному для лізоциму сорбенті – хітині. Після десорбції кількість білка визначали за методом Лоурі і виражали в мг кристалічного лізоциму на 1 кг (л) біооб'єкта.

За співвідношенням відносних активностей уреазы та лізоциму розраховували ступінь дисбіозу (СД) біооб'єктів за ферментативним методом А. П. Левицького.

Стан антиоксидантної системи визначали за рівнем активності каталази яку визначали методом Корольок М.А. у модифікації Левицького А.П. і за антиоксидантно-прооксидантним індексом (АПІ), який віддзеркалює баланс анти- й прооксидантних систем органів і тканин.

У кістковій тканині пародонту (альвеолярна кістка) визначали активність лужної (ЛФ) та кислої (КФ) фосфатаз за гідролізом р-нітрофенілфосфату методом Бессей в модифікації А. П. Левицького. Активність виражали в мікрокаталах на 1 кг, приймаючи за 1 катал утворення 1 молю р-нітрофенолу за 1 сек інкубації. За співвідношенням активності ЛФ і КФ розраховували мінералізуючий індекс (МІ) кісткової тканини.

Стан печінки оцінювали за рівнем печінкових маркерів у сироватці крові. Визначали вміст білірубіну, активність аланінамінотрансферази (АлАТ), активність ЛФ, а також за рівнем ферментів в печінці.

Нами проведене стоматологічне клінічне обстеження 420 пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом (ХКГ) та генералізованим пародонтитом початкового-І ступенів (ГП поч.-І ст.), з яких 298 осіб страждали на патологію гепатобіліарної системи: 106 осіб з хронічним безкам'яним холециститом (ХБХ), 94 осіб з хронічним токсичним гепатитом (ХТГ) та 98 осіб з неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ). Групу порівняння склали 92 пацієнти з ЗЗП без супутньої патології. Для співставлення результатів обстеження та оцінки проведеної терапії до дослідження були залучені 30 практично здорових осіб з інтактним пародонтом.

Окрім цього, було проведене обстеження стану тканин пародонту у осіб із ЗЗП на тлі хронічних захворювань ГБС, у яких обтяжуючим фактором є наявність шкідливих звичок (тютюнопаління, вживання наркотичних речовин). Оскільки, печінка піддається негативному впливу численних патогенних факторів ендogenousного походження, що призводить до порушення її детоксикаційної функції з подальшим розвитком ендотоксикозу.

Із цією метою було проведене обстеження 96 пацієнтів, усі тютюнозалежні, з яких 38 – особи з ХБХ, 22 – особи з ХТГ, 20 – особи з НАСГ та 16 – хворих на цироз печінки (ЦП).

Також, було обстежено 86 наркозалежних пацієнтів із ЗЗП, яких поділили на групи, рівнозначні за віком, активністю патологічного процесу в печінці та тканинах пародонту. Першу групу склали 23 особи – узалежнені з ХБХ, друга

група (21 особа) – узалежені із ХТГ, третя група (22 особи) – узалежені з НАСГ, четверта група (20 осіб) – наркозалежні особи з ЦП.

У осіб із наявністю шкідливих звичок проводили виключно діагностику їх пародонтологічного статусу. Лікування не було проведене у зв'язку з тим, що не було впевненості в тому, що хворі позбудуться негативного впливу відповідних звичок та ця когорта обстежених не є надійними у відношенні дотримання усіх правил і умов запропонованого лікування.

Із метою виключення вікової множинності патології у досліджені групи включали осіб віком 25-44 років (молодий і середній вік за ВООЗ). Критеріями виключення стали пацієнти із: зубощелеповими деформаціями та аномаліями зубних рядів, патологічною стертістю, ортодонтичними апаратами, пацієнти з хронічними вірусними гепатитами, ВІЛ-інфекцією, активною формою туберкульозу, наявністю супутніх захворювань інших органів та систем, перебування на диспансерному обліку з будь-якою патологією, наявністю пухлин будь-якої локалізації. Також, особиста відмова пацієнта від обстеження та лікування.

Верифікацію діагнозів хвороб печінки здійснювали лікарі гастро-ентерологічного відділення Золочівської районної лікарні Львівської області на основі діючих національних та міжнародних узгоджень і рекомендацій: протоколів МОЗ України (№271 від 13.06.2005 р.), Міжнародної класифікації хвороб (МКХ-10).

Діагноз ЗЗП встановлювали на підставі рекомендацій ВООЗ (1995), відповідно до МКХ-10; він був верифікований з урахуванням патогномонічних клінічних проявів захворювання й даних лабораторних методів дослідження. Встановлення діагнозу здійснювали на підставі скарг хворих, даних анамнезу. При клінічному обстеженні пацієнтів визначали глибину та поширеність запального процесу ясен за допомогою показника числа Свракова (ЧС, бали); стан гігієни порожнини рота оцінювали за допомогою індексів Silness-Loe (S-L, бали) і Stallard (бали); ступінь кровоточивості ясен – за методом Мюлемана (РВІ, бали); для оцінки вираженості запалення ясен визначали папілярно-маргінально-альвеолярний індекс (РМА, %); враховували рентгенологічні показники відповідно до систематики хвороб пародонта за М.Ф. Данилевським, 1994.

Для визначення активності в сироватці крові ферментів печінки вивчалася активність аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ). Вираженість синдрому холестазу оцінювали за активністю ЛФ та концентрацією загального білірубіну (ЗБ) у сироватці крові обстежених осіб. Для біохімічного дослідження використовували нестимульовану ротову рідину пацієнтів з на ЗЗП на тлі ХБХ, ХТГ, НАСГ, осіб із ЗЗП без патології ГБС та осіб із інтактним пародонтом без соматичної патології.

Важливим у дослідженні пацієнтів з захворюваннями ГБС, поєднаними із патологією тканин пародонту, є визначення швидкості нестимульованої саливації. Про стан неспецифічного імунітету можемо судити вивчаючи

активність гідролітичного ферменту – лізоциму. Ступінь обсіменіння ротової порожнини патогенною та УПМ, що є неодмінною умовою розвитку запального процесу в тканинах пародонту, визначає рівень активності уреаз в слині. За співвідношенням відносних активностей уреаз і лізоциму розраховували СД за А. П. Левицьким.

В якості біохімічних маркерів запалення ми визначали активність еластази та рівень МДА. Також, проведені дослідження визначення у ротовій рідині показників антиоксидантного захисту – активність каталази та індексу АПІ.

Для вивчення ефективності лікування пацієнти із ЗЗП (основної групи), були поділені в залежності від проведеної терапії на групи 2 і 3. Особам групи 2 окрім базової терапії у лікування включали поліфункціональний АДЗ у таблетованій та гелевій формі. Хворим групи 3 – проводили лікування, передбачене Протоколом надання медичної допомоги за спеціальністю “терапевтична стоматологія”. У свою чергу, особи 2-ї групи були поділені в залежності від патології ГБС на групи – 2А (пацієнти з ХБХ), 2Б (пацієнти з ХТГ) та 2В (пацієнти з НАСГ). Таким самим чином, були поділені особи, які складали 3-ю групу: 3А (пацієнти з ХБХ), 3Б (пацієнти з ХТГ) та 3В (пацієнти з НАСГ).

Розподіл хворих на ЗЗП із захворюваннями гепатобіліарної системи за групами, статтю, ступенем розвитку патології пародонту та гепатобіліарної системи наведений у таблиці 2.

Таблиця 2

Розподіл хворих на ЗЗП із захворюваннями ГБС за групами, статтю, ступенем розвитку патології пародонту

Ступінь розвитку захворювання	Стать				Всього	
	Чоловіки		Жінки			
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
1	2	3	4	5	6	7
Група 2А (хворі на ЗЗП +ХБХ)						
ХКГ	9	16,67	14	25,92	23	42,59
ГП поч.-І ст.	11	20,37	20	37,04	31	57,41
Всього	20	37,04	34	62,96	54	100
Група 2Б (хворі на ЗЗП +ХТГ)						
ХКГ	10	20,83	13	27,09	23	47,92
ГП поч.-І ст.	11	22,92	14	29,16	25	52,08
Всього	21	43,75	27	56,25	48	100

Продовження табл. 2

1	2	3	4	5	6	7
Група 2В (хворі на 3ЗП + НАСГ)						
ХКГ	11	22,92	13	27,09	24	50,01
ГП поч.-І ст.	10	20,83	14	29,16	24	49,99
Всього	21	43,75	27	56,25	48	100
Група 3А (хворі на 3ЗП +ХБХ)						
ХКГ	12	23,08	13	25,00	25	48,08
ГП поч.-І ст.	9	17,30	18	34,62	27	51,92
Всього	21	40,38	31	59,62	52	100
Група 3Б (хворі на 3ЗП +ХТГ)						
ХКГ	10	21,74	12	26,09	22	47,83
ГП поч.-І ст.	10	21,74	14	30,43	24	52,17
Всього	20	43,48	26	56,52	46	100
Група 3В(хворі на 3ЗП + НАСГ)						
ХКГ	11	22,00	13	26,00	24	48,00
ГП поч.-І ст.	11	22,00	15	30,00	26	52,00
Всього	22	44,00	28	56,00	50	100

Усім хворим із патологією пародонту (основна група та група порівняння) на початковому етапі проводили санацію порожнини рота: лікували карієс та його ускладнення, навчали правилам догляду за ротовою порожниною з багаторазовим контролем та проводили професійну гігієну. Після антисептичної обробки ротової порожнини та ясен ретельно видаляли зубні відкладення. Механічне видалення зубних відкладень поєднували з ультразвуковим, яке здійснювали за допомогою апарату «Woodpecker» (виробництво Китай). Після закінчення процедури зняття зубних відкладень, проводили шліфування та полірування пришийкових ділянок та контактних поверхонь полірувальною пастою «Detartrine» («Septodon»). Проводили навчання стосовно засобів і методів індивідуальної гігієни порожнини рота. Для щоденного використання рекомендували зубну пасту «Parodontax» („GSK”, Великобританія).

Пацієнтам проводили санацію порожнини рота, яка включала лікування карієсу та некаріозних уражень, заміна некоректних реставрацій, при потребі – ендодонтичне лікування. Для усунення травматичної оклюзії здійснювали вибіркове пришліфування зубів.

Пацієнтам груп 2А, 2Б та 2В призначали поліфункціональний АДЗ «Леквін», на який отримано Патент України № 108536 від 25 липня 2016 року. Препарат володіє антиоксидантною, мембранопротекторною, гепатопротекторною, антидисбіотичною, імуномодулюючою та протизапальною дією. До складу даного засобу входять такі компоненти:

лецитин, кверцитин, інулін та цитрат кальцію. У цих групах даний засіб призначали по 1-2 таблетки 2-3 рази на день після їжі впродовж 10 днів. Окрім цього, пацієнти щоденно здійснювали оральні аплікації «Леквін» гелем шляхом нанесення 0,52 мл (одноразове натискання дозатора) тонким шаром на ясна після їжі 2-3 рази на добу впродовж 5-7 днів при ХКГ та 7-10 днів при ГП поч -І ст. Препарат володіє гепатопротекторною, антидисбіотичною, імуномодулюючою та адаптаційно-трофічною дією.

Для місцевого медикаментозного лікування хворих груп 3А, 3Б та 3В використовували антисептичні полоскання і ротові ванночки 0,05 % водним розчином Хлоргексидину біглюконату, а також аплікації гелю Метрогил дента на 30 хвилин двічі на добу, курс – 5-7 днів при хронічному катаральному гінгівіті та 7-10 днів – при генералізованому пародонтиті початкового -І ступеня розвитку.

Результати дослідження та їх обговорення. Нами проведено дослідження по вивченню впливу 7 різних патогенів на активність прозапальних ферментів і активності лізоциму в тканинах пародонту, печінки та сироватки крові . Проведені дослідження показали, що за питомою АЛА з усіх досліджених патогенів найактивнішим виявився ліпополісахарид (ЛПС) – кишечний ендотоксин, який за цим показником у сотні разів перевищив стандартний гепатотоксин тетрахлорметан.

З метою визначення впливу ЛПС на стан печінки і пародонту нами було проведено експериментальну серію досліджень на 90 білих щурах. Для досліджень брали тканини пародонту, печінки та сироватку крові.

Після евтаназії експериментальних тварин досліджували рівень маркерів запалення в печінці (КЛА та вміст МДА), рівень печінкових маркерів у сироватці крові (активність АлАТ та вміст білірубину), стан ясен (КЛА, вміст МДА, активності уреаз, лізоциму та СД) і стан кісткової тканини пародонту (активності ЛФ, КФ, КЛА, МІ).

У процесі дослідження, встановлено, що розвиток запального процесу в печінці залежить від дози препарату і терміну його введення, зокрема велика доза ЛПС (200 мкг/кг) викликає розвиток гепатиту вже на 1-у добу після введення ендотоксину. Слід зауважити, що навіть мала доза (6,6 мкг/кг) здатна провокувати розвиток гепатиту, але за триваліший період.

Натомість, печінкові маркери в сироватці крові експериментальних тварин дають вірогідні зміни лише на 14-й день досліджень.

Аналізуючи результати визначення рівня маркерів запалення в гомогенаті ясен, з'ясували, що ясна реагують на ЛПС аналогічно як і паренхіма печінки: рівень маркерів запалення в яснах залежить від дози ЛПС і терміну його введення.

Результати визначення в яснах активності лізоциму, уреаз та СД свідчать, що активність уреаз при дії ЛПС зростає на 7-й і 14-й дні експерименту, але активність лізоциму суттєво знижується вже на 3-й день при малій дозі ЛПС (6,6 мкг/кг), а при дозі 200 мкг/кг – вже на 1-й день. Як наслідок, в яснах експериментальних тварин СД зростає вже з першого дня

досліджень. З'ясовано, що на 14-й день навіть мала доза ЛПС підвищує СД більш ніж у 5 разів, а велика доза збільшує СД у 16 разів. Отримані результати експериментальних досліджень, свідчать про вирішальну роль дисбіотичних факторів, зокрема, ЛПС, у патогенезі гепато-орального синдрому.

У результаті визначення біохімічних показників кісткової тканини пародонту експериментальних тварин, встановлено, що дія ЛПС, також, залежить від його дози: мала доза у 6,6 мкг/кг стимулює активність ЛФ і підвищує МІ, і, навпаки, велика доза у 200 мкг/кг суттєво пригнічує активність ЛФ і рівень МІ. Важливо вказати, що велика доза ЛПС активує у кістковій тканині протеоліз, про що свідчить достовірне збільшення рівня КЛА.

Нами проведено низку експериментальних досліджень з вивчення стану тканин пародонту при відтворенні різних патологій гепатобіліарної системи: токсичний гепатит, дисбіотичний гепатит, ендотоксинний гепатит та комбінованої патології (токсичний гепатит на тлі дисбіозу). Експериментальний токсичний гепатит відтворювали за допомогою гідрозина сульфата або тетрахлорметана (CCl_4).

Через 3 дні після відтворення токсичного гідрозинового гепатиту рівень обох маркерів запалення – збільшення вміст МДА та КЛА на 40 %, зниження індекса АПІ, що вказує на розвиток запального процесу у тканинах пародонту.

Активність уреазі підвищується на 34 %, що свідчить про суттєве збільшення бактеріального обсіменіння пародонту. У цей час активність лізоциму знижується в 2,5 разів, а активність антиоксидантного фермента каталази достовірно ($p < 0,05$) знижується на 11 %. У щурів з гепатитом значно (в 3,5 разів) зросла СД в яснах, що підтверджує дисбіотичний механізм патогенезу гепато-орального синдрому.

У тварин з експериментальним гепатитом достовірно (на 27,4 %) знижується активність ЛФ і дещо (на 17,6 %, $p > 0,05$) підвищується активність КФ. У результаті цього суттєво (на 38,3 %) знижується МІ. Обидва маркери запалення (активність еластази та вміст МДА) у кістковій тканині експериментальних тварин з гепатитом збільшується на 81 % і 35 % відповідно. Ці дані підтверджують розвиток у кістковій тканині пародонту щурів колагенолітичних процесів, які, в решті-решт, призведуть до його атрофії.

У яснах експериментальних тварин з токсичним гідрозинним гепатитом зростає рівень обох маркерів запалення (активність еластази та вміст МДА) на 47 % і 14 % відповідно, активність уреазі, що демонструє зріст бактеріального обсіменіння збільшується у 2,4 раза ($p < 0,01$). Натомість, активність лізоциму знижується на 17 % ($p < 0,05$), що, у свою чергу, призводить до суттєвого зростання СД – у 2,8 раза.

У 4-й серії експериментальних досліджень визначали вплив на стан тканини пародонту щурів тетрахлорметанового токсичного гепатиту.

Результати визначення стану печінки у експериментальних тварин, яким вводили CCl_4 , засвідчили зростання рівнів обох маркерів запалення (вміст МДА – у 1,4 раза ($p < 0,01$) і активність еластази – у 1,2 раза ($p < 0,05$), а також активність ЛФ – у 1,2 раза ($p < 0,05$). У сироватці крові суттєво, зростає рівень

усіх печінкових маркерів: активність АлАТ – у 2,0 рази ($p < 0,05$), вміст білірубіну – у 1,9 рази ($p < 0,05$) та активність ЛФ – у 1,5 рази ($p < 0,05$), що вказує на розвиток гепатиту.

У тварин із тетрахлорметановим гепатитом істотно зростає у кістковій тканині активність КФ у 1,5 рази ($p < 0,05$), еластази – у 1,5 рази ($p < 0,05$) та КЛА у 2,1 рази ($p < 0,01$). І, натомість, з'явилася тенденція до зниження активності ЛФ – у 1,2 рази ($p > 0,05$), вмісту Са – у 1,1 рази ($p > 0,05$) та вмісту Р – у 1,2 рази ($p > 0,05$). У щурів з токсичним гепатитом у кістковій тканині пародонту знижується МІ у 1,8 рази ($p < 0,05$).

При відтворенні комбінованої патології: токсичного (CCl_4) гепатиту та експериментального дисбіозу у тканинах ясен також значно зростає рівень обох маркерів запалення (КЛА та вміст МДА) у 1,5 рази ($p < 0,01$), активність уреаз – у 1,4 рази ($p < 0,05$). Відтак, визначається посилення вільнорадикального окиснення ліпідів на тлі зниження активності лізоциму (у 1,5 рази ($p < 0,05$)) й активності каталази (у 1,4 рази ($p < 0,01$)). У результаті цього, вдвічі знижується індекс АПІ у 2,2 рази ($p < 0,01$) та зростає СД у пародонті експериментальних тварин з токсичним гепатитом на тлі дисбіозу.

Проведені нами дослідження показали, що у щурів з комбінованою патологією (дисбіоз + гепатит) достовірно знижується активність ЛФ і зростає активність КФ, що, у свою чергу, призводить до зниження МІ вдвічі. Суттєво збільшується активність протеолітичних ферментів (КЛА та активність еластази), що свідчить про активізацію колагенолізу. У результаті досліджень ми спостерігали у експериментальних тварин зростання ступеня атрофії пародонту.

При проведенні досліджень впливу дисбіотичного гепатиту на тканини пародонту встановлено, також, зростання вмісту МДА та КЛА, зростання активності уреаз на тлі зниження активності лізоциму.

Отримані результати експериментальних досліджень стали підґрунтям для включення в комплексну терапію пародонтиту на тлі гепатобіліарного синдрому лікувально-профілактичних засобів, які володіють антиоксидантною, протизапальною, мембранопротекторною, антидисбіотичною та гепатопротекторною властивостями. Такими лікувально-профілактичними засобами є розроблені в ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України»: «Леквін», «Лекасил» та «Квертулін».

Наступним етапом стали дослідження лікувально-профілактичної дії засобів для лікування захворювань пародонту на тлі порушень гепатобіліарної системи та дисбіозу.

Проведені нами дослідження показали, що при експериментальному токсичному гепатиті та застосуванні поліфункціональних антидисбіотичних засобів активність уреаз знижується, а активність лізоциму зростає. Проте, значною мірою найефективнішим препаратом у даному дослідженні виявився «Леквін».

При визначенні в печінці рівня маркерів запалення: вмісту МДА і активності еластази, встановлено, що у експериментальних тварин з токсичним

гепатитом вірогідно знижується рівень обох маркерів запалення: вміст МДА – у 1,2 раза ($p < 0,05$) та особливо активність еластази – у 1,3 раза ($p < 0,01$). Активність ЛФ, яка значно зростає (в 2,8 разів) у печінці тварин із патологією при застосування лікувально-профілактичних засобів майже вдвічі дає змогу знизити активність цього ферменту.

У гомогенаті ясен щурів з токсичним гепатитом, які отримували поліфункціональні АДЗ, відмічали зниження активності еластази та вмісту МДА, які є біохімічними показниками запалення. Усі три поліфункціональні АДЗ вірогідно знижують ступінь дисбіозу, при чому «Леквін» – у 2,8 раза, що суттєво не відрізняється ($p > 0,05$) від результатів, отриманих у піддослідних тварин контрольної групи. При чому, «Леквін» та «Лекасил» суттєво не відрізняються від препарату порівняння «Квертуліну».

Таким чином, проведені дослідження виявили високу пародонтопротекторну активність поліфункціональних АДЗ, які за своїми антидисбіотичними властивостями значно перевищують препарат порівняння «Квертулін».

Особливо слід підкреслити високу терапевтичну активність антидисбіотичного засобу «Леквін», до складу якого входить гепатопротектор лецетин, біофлавоноід кверцетин, пребіотик інулін та цитрат кальцію.

Аналогічні дані отримані нами і при застосуванні лікувально-профілактичних засобів на інших моделях експериментального гепатиту.

Ці дані слугували основою для включення у комплексну терапію захворювань пародонту поліфункціональних АДЗ, які володіють гепатопротекторними, антидисбіотичними та антиоксидантними властивостями. Нами запропоновано нові поліфункціональні засоби, а саме «Леквін», «Лекасил» та «Лізоцим-форте». Препаратом порівняння обрали «Квертулін».

Підсумовуючи низку експериментальних досліджень, у процесі яких піддослідні тварини на тлі експериментальної патології отримували поліфункціональні АДЗ, було встановлено, що усім використаним засобам притаманні протизапальні, антидисбіотичні, гепатопротекторні та антиоксидантні властивості.

Проте, значною мірою, найефективнішим препаратом у даному дослідженні виявився «Леквін», більш висока лікувально-профілактична дія якого дає підстави для його подальшого клінічного дослідження.

Проведені нами клінічні дослідження пацієнтів із ЗЗП на тлі ГБП виявили значно гірші дентальні індекси, ніж у осіб, які входили у групу порівняння: ЧС – на 9-19 %, S-L – на 29-56 %, Stallard – на 48-70 %, РМА – на 25-36 % і РВІ – на 47-56 %.

Аналізуючи результати обстеження пацієнтів, у яких обтяжуючим фактором виступає наявність шкідливих звичок (тютюнопаління та наркотична залежність), можемо стверджувати, що результати клінічного дослідження у цих осіб істотно перевищували дані у групі порівняння. Проведені нами дослідження дозволили встановити, що клінічний перебіг запальних

захворювань пародонту, у тютюнозалежних та наркозалежних пацієнтів асоційований зі ступенем активності ураження печінки.

Для вивчення печінкових маркерів у сироватці крові, швидкості слиновиділення та біохімічних показників ротової рідини у дослідження включали групу осіб з інтактним пародонтом (для співставлення результатів), групу 2 – пацієнти з ЗЗП на тлі ГБП (150 осіб), у лікування яких включали поліфункціональний АДЗ «Леквін» у таблетованій та гелевій формі) та групу 3 – пацієнти із ЗЗП на тлі ГБП (148 осіб), що отримували традиційне лікування.

Було проведено дослідження зміни активності ферментів печінки (АсАТ, АсАТ, ЛФ) та рівня ЗБ, які характеризують пошкодження гепатоцитів, у різні терміни спостереження (перед лікуванням, відразу після лікування, через 6 та 12 місяців після проведеної терапії) у пацієнтів з ГБП.

Концентрація загального білірубину в сироватці крові осіб обох груп перед лікуванням порівняно з особами із інтактним пародонтом була вищою у 3,0 рази ($p < 0,05$). Після лікування у осіб 2-ї групи даний показник знизився у 2,7 рази і вірогідно ($p < 0,05$) відрізнявся від результатів хворих у 3-й групі, який після традиційного лікування знизився у 2,1 рази. Необхідно зазначити, що через півроку у пацієнтів 2-ї групи концентрація ЗБ становила $20,23 \pm 0,11$ мкмоль/л і була у 2,8 рази ($p < 0,05$) нижчою ніж дані до лікування. У пацієнтів групи 3 цей показник знизився у 2,2 рази відносно даних до лікування і вірогідно ($p < 0,05$) був вищим від осіб 2-ї групи. Проаналізувавши результати досліджень Через 12 місяців після лікування концентрації ЗБ у осіб, які входили у 2-у групу вірогідно ($p > 0,05$) не відрізнялась від даних у осіб з інтактним пародонтом. У пацієнтів, які склали 3-ю групу концентрація ЗБ була суттєво ($p < 0,05$) вищою, ніж результати групи осіб з інтактним пародонтом та істотно ($p < 0,05$) перевищувала показники пацієнтів 2-ї групи.

Показник активності АлАТ у сироватці крові хворих на ЗЗП на тлі ГБП до лікування у обох досліджених групах був вищим, ніж у осіб з інтактним пародонтом у 3,9 рази. Після лікування, до складу якого входив поліфункціональний АДЗ, у осіб 2-ї групи активність АлАТ знизилася у 2,7 рази ($p < 0,05$), а через півроку – у 3,4 рази ($p < 0,05$) порівняно із показниками отриманими до лікування. У хворих 3-ї групи після традиційного лікування активність АлАТ, знизилася, проте, всього у 1,9 рази одразу після лікування та у 2,9 рази через 0,5 року, порівняно із даними до лікування. Дослідження через 12 місяців свідчать про те, що активність АлАТ у пацієнтів 2-ї групи вірогідно не відрізнялась ($p > 0,05$) від даних у осіб з інтактним пародонтом, на відміну від пацієнтів, що входили у 3-ю групу ($p < 0,05$).

Схожі результати прослідковуються і при аналізі показника активності АсАТ. У сироватці крові хворих на ЗЗП на тлі ГБП до лікування був вищим ніж у осіб із інтактним пародонтом у групі 2 – у 2,4 рази ($p < 0,05$), а у групі 3 – у 2,5 рази ($p < 0,05$). Відразу після терапії у групі 2 активність АсАТ знизилася у 2,1 рази ($p < 0,05$) і була вірогідно ($p < 0,05$) нижчою, ніж результати у групі 3. У осіб, які складали групу 3 даний показник знизився після лікування у 1,7 рази ($p < 0,05$). Через півроку у групі 2 результат знизився у 2,2 рази, а у групі 3 – у

2,0 рази відносно даних до лікування. Дослідження, проведені через 12 місяців вказують на те, що активність АсАТ у пацієнтів 2-ї групи істотно ($p > 0,05$) не відрізнялась від результатів, отриманих у осіб з інтактним пародонтом та була вірогідно ($p < 0,05$) нижчою, ніж показники у пацієнтів 3-ї групи.

Значне зростання активності ЛФ у сироватці крові виявлено у пацієнтів обох груп, яке вірогідно ($p < 0,05$) різнилося від показника у групі осіб з інтактним пародонтом у 1,9 раза. Після лікування у групі 2 активність ЛФ знизилася у 1,8 раза і вірогідно не відрізнялася від показника у групі осіб з інтактним пародонтом ($p > 0,05$), і через півроку ефект зберігався. У групі 3 після лікування активність даного ферменту знизилася у 1,6 раза і вірогідно ($p < 0,05$) відрізнялась від даних у осіб з інтактним пародонтом, а через 0,5 року – у 1,7 раза порівняно з даними до лікування. Через 12 місяців у обох групах активність ЛФ суттєво ($p < 0,05$) не відрізнялась від показника групи осіб з інтактним пародонтом.

Лікування пацієнтів із ЗЗП на тлі ГБП із використанням поліфункціонального АДЗ сприяло значному зменшенню тяжкості в правому підребер'ї, нудоти, гіркоти у роті. Симптоми кишкової диспепсії (здуття, бурчання в животі, пронос чи закреп) та астеничного синдрому (слабкість, дратівливість, поганий сон, зниження працездатності) після лікування значно покращилися, так як і активності печінкових ферментів та концентрація ЗБ, порівняно із даними, отриманими після базового лікування у групі 3.

Важливим у дослідженні пацієнтів з захворюваннями ГБС, поєднаними із патологією тканин пародонту, є визначення швидкості нестимульованої саливації. Доведено, що при патології гепатобіарного тракту спостерігається зміна кількості та якості слиновиділення. У хворих з даною патологією присутня виражена гіпосаливація та підвищена в'язкість ротової рідини, яка виникає внаслідок зниження функціональної активності печінки і може залишатися навіть після проведеного лікування.

Із результатів дослідження нестимульованого слиновиділення бачимо, що у осіб з патологією гепатобіарного тракту досліджуваний показник до лікування був нижчим, ніж у групі осіб з інтактним пародонтом. У обох групах пацієнтів із патологією ГБС після лікування швидкість саливації зросла порівняно з показниками до лікування: у групі 2 з вірогідною різницею у 1,7 раза ($p < 0,05$), а у групі 3 – у 1,3 раза ($p > 0,05$). Провівши дослідження через 6 та 12 місяців, можемо стверджувати, що у групі 2 показник швидкості слиновиділення зріс у порівнянні з даними до лікування у 1,8 раза ($p < 0,05$) і практично наблизився до аналогічного показника у групі осіб із інтактним пародонтом. У групі 3 результат залишався вищим порівняно з дослідженнями перед лікуванням у 1,3 раза та залишався суттєво ($p > 0,05$) нижчим ніж у осіб 2-ї групи та у осіб з інтактним пародонтом.

Отже, проведене дослідження свідчить про позитивний вплив включення у лікування поліфункціонального АДЗ «Леквіну» на показник швидкості слиновиділення та довготривалий ефект, що зберігався впродовж року.

Результати визначення активностей уреазы, лізоциму та СД, засвідчили, що у осіб з ГБП обох груп суттєво підвищується активність уреазы, а активність лізоциму, навпаки, істотно знижується у цих пацієнтів, унаслідку чого, вірогідно зростає СД.

При обстеженні хворих через 6 місяців після лікування бачимо, що у групі 2, де використовували запропонований поліфункціональний АДЗ, активність уреазы вірогідно знизилася у порівнянні з даними до лікування у 4,5 рази ($p < 0,05$) і вірогідної різниці з результатами обстеження у здорових осіб не було виявлено. У хворих групи 3, у яких застосовували базове лікування через пів року активність даного ферменту знизилася у 1,6 рази, проте вірогідної різниці ($p > 0,05$) із даними до лікування не було виявлено. Через 12 місяців після лікування у пацієнтів групи 2 активність уреазы суттєво не відрізнялась ($p > 0,05$) від показників групи осіб з інтактним пародонтом, на відміну від пацієнтів групи 3 ($p < 0,05$).

Відтак, рівень лізоциму значно знижується ($p < 0,05$) у обстежених осіб з ГБП: у групах 2 та 3 (у 2,4 та 2,3 рази відповідно), порівняно з групою осіб з інтактним пародонтом. Активність лізоциму в групі 2 після проведеної терапії зросла в 1,9 рази ($p < 0,05$), що всього в 1,1 рази є нижчим ніж у здорових осіб та вірогідно вище ($p < 0,05$), ніж у осіб групи 3 – у 1,4 рази. У групі 3 активність лізоциму після базового лікування у порівнянні з даними, які отримали перед лікуванням зросла у 1,3 рази ($p < 0,05$) і становила $87,32 \pm 0,53$ од/л, що є у 1,8 рази ($p < 0,05$) нижчим, ніж аналогічний показник у осіб із інтактним пародонтом. Через 6 місяців після лікування активність лізоциму у групі 2 залишалася вірогідно вищою ($p < 0,05$), ніж у групі 3 – у 1,9 рази. Схожа закономірність прослідковується і через 12 місяців – показник у пацієнтів групи 2 істотно не відрізнявся ($p > 0,05$) від групи осіб з інтактним пародонтом та залишався вірогідно вищим ніж у пацієнтів групи 3 ($p < 0,05$).

Доволі показово зміну орального мікробіоценозу визначає, розрахований за показниками активності уреазы та лізоциму, СД. У пацієнтів із ГБП СД вірогідно збільшується в обох групах до лікування: у 2-й групі – у 11,3 рази ($p < 0,05$), і, відповідно, в 3-й групі – у 11,4 рази ($p < 0,05$). Після базового лікування даний показник зменшився у групі 3 у 2,05 рази ($p < 0,05$), що є більшим від показника у групі 2 у 2,6 рази ($p < 0,05$). Що стосується осіб, котрі входили у групу 2, у комплексну терапію яких включали поліфункціональний АДЗ, то СД після лікування вірогідно знизився у 5,3 рази ($p < 0,05$). Через 6 та 12 місяців після лікування СД у групі 2 був нижчим у 2,9 та 3,0 рази ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів, що складали групу 3.

Вміст МДА у ротовій рідині, також, достовірно ($p < 0,05$) збільшується у пацієнтів із ГБП до лікування в обох групах порівняно з показниками в осіб із інтактним пародонтом: у 2-й групі у – 3,2 рази у 3-й – в 3,1 рази. Включений у лікування поліфункціональний АДЗ у 2-й групі допоміг знизити вміст МДА (практично до норми) у 2,6 рази ($p < 0,05$) у порівнянні із даними до лікування, що не вірогідно є більшим від вказаного показника у осіб із здоровим пародонтом у 1,25 рази ($p > 0,05$) і суттєво ($p < 0,05$) є нижчим порівняно з

даними групи 3 – у 1,6 рази. У 3-й групі даний показник знизився у 1,5 рази порівняно з даними до лікування та, все таки, вірогідно ($p < 0,05$) відрізнявся від показника у групі осіб з інтактним пародонтом (у 2,0 рази). Через 6 місяців після лікування у групі 2, вміст МДА складав $0,27 \pm 0,02$ мкмоль/л, що достовірно не відрізнялось від даних у групі практично здорових осіб, та було у 1,7 рази нижчим, ніж у групі 3 ($p < 0,05$). Обстеження через 12 місяців показали, що у пацієнтів групи 2 даний показник продовжував знижуватись і різниця між групами становила 1,9 рази ($p < 0,05$).

Активність еластази у ротовій рідині обстежених осіб 2-ї та 3-ї груп перед проведеною терапією зросла у 5,1 рази ($p < 0,05$). Після лікування у 2-й групі даний показник знизився у 3,3 рази ($p < 0,05$), що не достовірно ($p > 0,05$) у 1,6 рази є більшим від показника у групі осіб з інтактним пародонтом. У 3-й групі активність еластази після проведеного базового лікування знизилася у 2,0 рази, що є у 2,5 рази ($p < 0,05$), більшим, ніж у осіб з інтактним пародонтом. Через 6 місяців після лікування у групі 2 активність еластази продовжувала знижуватись і наблизилась до показників у групі осіб з інтактним пародонтом ($1,19 \pm 0,19$ мк-кат/л). У групі 3, у якій використовували базову терапію, активність даного ферменту залишалася вірогідно ($p < 0,05$) у 2,9 рази вищою у порівнянні з результатами у практично здорових осіб. Через 12 місяців активність еластази у осіб 2-ї групи вірогідно не різнилась ($p < 0,05$) від результатів у групі осіб з інтактним пародонтом та перевищували показники у осіб групи 3 у 2,3 рази ($p < 0,05$).

Також, було проведено дослідження у ротовій рідині пацієнтів показників антиоксидантного захисту – активність каталази та індексу АПІ.

Активність каталази знизилася у обстежених осіб з ГПБ обох груп у 2,2 рази. Після терапії у 2-й групі, у котрій використовували поліфункціональний АДЗ, активність даного ферменту зросла у 2,3 рази ($p < 0,05$) та достовірно не відрізнялась ($p > 0,05$) від показника у групі осіб з інтактним пародонтом. У осіб 3-ї групи активність каталази зросла не достовірно ($p > 0,05$), всього, у 1,6 рази та була вірогідно нижчою ($p < 0,05$) у 1,4 рази, від показника групи осіб із інтактним пародонтом. Також отримані результати у групі 3 були суттєво нижчими ($p < 0,05$) від даних хворих, що входили у групу 2. Через півроку після проведеного лікування у групі 2 показник активності каталази становив $0,29 \pm 0,01$ мкат/л та суттєво ($p > 0,05$) не відрізнявся від результату у групі осіб з інтактним пародонтом. Показники хворих, що входили у групу 3 були істотно нижчими ($p < 0,05$) – у 1,6 рази від результату групи осіб з інтактним пародонтом та у 1,5 рази нижчими ($p < 0,05$) від даних пацієнтів групи 2. Через 12 місяців у пацієнтів групи 2 активність каталази продовжувала зростати і суттєво ($p < 0,05$) перевищувала результати, отримані у групі 3 – у 1,5 рази.

Аналізуючи результати індексу АПІ, бачимо, що вказаний індекс достовірно ($p < 0,05$) знижувався в осіб 2-ї та 3-ї груп, що свідчить про дисбаланс в системі антиоксидантів і прооксидантів на користь останніх. У 2-й групі перед лікуванням індекс АПІ достовірно знизився у 7,2 рази ($p < 0,05$), а у 3-й групі – у 6,8 рази ($p < 0,05$). Після проведеної терапії у 2-й групі вказаний індекс

суттєво зріс у 5,9 раза ($p < 0,05$) та істотно не різнився в 1,2 раза ($p > 0,05$) від показника у групі осіб з інтактним пародонтом. У 3-й групі показники індексу АПІ після лікування зросли у 2,4 рази ($p > 0,05$) та залишалися нижчими від даних у здорових осіб – у 2,9 раза ($p < 0,05$), та нижчими у 2,4 раза ($p < 0,05$) ніж у осіб 2-ї групи. При дослідженні ротової рідини хворих груп 2 та 3 через півроку після лікування встановлено, що у осіб групи 2, до терапії яких включали поліфункціональний АДЗ, результати індексу АПІ також суттєво не відрізнялися від даних у групі осіб з інтактним пародонтом ($p > 0,05$) та були істотно вищими ($p < 0,05$) у 2,6 раза від показників хворих групи 3. Дослідження, проведені через 12 місяців засвідчили, що індекс АПІ продовжував зростати у групі 2 та був вищим порівняно з особами групи 3 у 2,9 раза ($p > 0,05$).

Для кількісного визначення проби Шіллера – Писарева у наших дослідженнях було використане йодне число Свракова. У групі 2А (ХКГ+ХБХ) після лікування, до складу якого входив поліфункціональний АДЗ, показник ЧС достовірно ($p < 0,05$) знизився у 9,1 раза, залишаючись без суттєвих змін і через 3, 6 та 12 місяців (у 8,6 раза, у 7,8 раза, та у 5,9 раза, відповідно). Одразу після лікування зазнавав змін показник ЧС і у групі 3А (знизився у 7,8 раза ($p < 0,05$)), проте у віддалені терміни набув тенденцію до зростання: через 3 місяці у порівнянні з даними до лікування був нижчим у 4,9 раза ($p < 0,05$), а через 6 та 12 місяців без достовірних відмінностей ($p > 0,05$) – у 1,5 раза та 1,2 раза, відповідно. У осіб групи 2А результати ЧС були істотно ($p < 0,05$) нижчими у порівнянні з показниками групи 3А: через 3 місяці – 1,8 раза, через 6 місяців – 5,3 раза, через 12 місяців – 4,8 раза.

Індекс гігієни порожнини рота S-L після лікування у групі 2А знизився у 3,0 рази ($p < 0,05$) та залишався нижчим і через 3 місяці – у 2,7 раза, через 6 місяців – у 2,5 раза, через 12 місяців – у 2,3 раза. У групі 3А після лікування індекс гігієни знизився у 2,4 раза ($p < 0,05$), проте результат був недовготривалим і вже через 3 місяці відрізнявся від показника до лікування у 1,9 раза, через 6 місяців – у 1,6 раза, а через 12 місяців – у 1,7 раза. Результати, отримані через 3 місяці були вірогідно вищими ($p < 0,05$) у групі 3А – у 1,4 раза через 6 місяців – у 1,5 раза, а через рік – у 1,7 раза.

Показники індексу гігієни Stallard у обстежених групах після лікування знизились: у групі 2А – у 2,7 раза ($p < 0,05$), та у групі 3А – у 1,5 раза ($p < 0,05$). У групі 2А результати залишалися достовірно нижчими ($p < 0,05$) і через 3, 6 та 12 місяців (у 2,7 раза, у 2,5 раза та у 2,3 раза, відповідно). Отримані результати засвідчили, що у групі 3А через 3 місяці показники були істотно вищими ($p < 0,05$), ніж у групі 2А у 1,9 раза, через 6 місяців – у 2,1 раза, а через 12 місяців – у 2,3 раза.

Для оцінки важкості гінгівіту та реєстрації ефекту від проведеного лікування в динаміці нами використовувався індекс РМА. Після лікування даний показник у групі 2А істотно ($p < 0,05$) знизився у 9,7 раза відносно показника до лікування, через 3 місяці – у 8,5 раза, через 6 місяців – у 7,8 раза, через 12 місяців – у 7,4 раза. У пацієнтів групи 3А після лікування показник індексу РМА достовірно ($p < 0,05$) знизився у 9,2 рази, через 3 місяці – у 6,33

рази, через 6 місяців – у 5,2 рази. Результати дослідження індексу РМА у групі 2А були суттєво ($p<0,05$) нижчими порівняно з групою 3А через 3 місяці у 1,33 раза, через 6 місяців – у 1,5 раза, через 12 місяців – у 2,1 раза.

Також, ми визначали індекс кровоточивості у цих групах пацієнтів, який дозволяє виявити початкові та ранні стадії запального процесу у тканинах пародонту. У групі 2А даний показник достовірно ($p<0,05$) знизився у 10,7 раза після лікування, через 3 місяці – у 9,0 разів, через 6 місяців – у 7,4 рази, а через 12 місяців – у 6,1 раза. У групі 3А після лікування було досягнуто зменшення показника індексу кровоточивості у 10,3 рази ($p<0,05$), через 3 місяці – у 6,8 раза, через 6 місяців – у 4,9 раза, а через 12 місяців – у 1,6 раза. Результати у групі 2А були суттєво ($p<0,05$) нижчими порівняно з групою 3А через 3 місяці – у 1,4 раза, через 6 місяців – у 1,6 раза, а через 12 місяців – у 4,0 рази.

Дослідження проведені у групах осіб з ХКГ на тлі ХТГ показують, що у групі 2Б після лікування показник ЧС вірогідно ($p<0,05$) знизився у 8,8 раза та залишався нижчим і через 3, 6 та 12 місяців у 7,3 раза, у 5,8 раза та у 5,4 раза, відповідно. У групі 3Б показник ЧС після лікування знизився у 6,6 раза ($p<0,05$), проте у віддалені терміни набув тенденцію до зростання: через 3 місяці у порівнянні з даними до лікування був нижчим у 3,7 раза ($p<0,05$), а через 6 та 12 місяців без достовірних відмінностей – у 1,4 та 1,2 раза відповідно ($p>0,05$). У віддалені терміни показники у групі 3Б були вищими порівняно з групою 2Б: через 3 місяці – у 2,0 рази ($p<0,05$), через 6 місяців – у 4,2 раза ($p<0,05$), а через 12 місяців – у 4,6 раза ($p<0,05$).

Індекс S-L відразу після лікування із застосуванням поліфункціонального АДЗ у групі 2Б знизився у 3,0 рази ($p<0,05$). Отриманий ефект залишався без істотних змін і у віддалені терміни спостереження у порівнянні із даними до лікування: через 3 місяці – у 2,8 раза ($p<0,05$), через 6 місяців – у 2,6 раза ($p<0,05$), через 12 місяців – у 2,5 раза ($p<0,05$). У групі 3Б після лікування індекс гігієни знизився у 2,4 раза ($p<0,05$), проте результат виявився недовготривалим і вже через 3 місяці відрізнявся від показника до лікування у 2,1 раза, через 6 місяців – у 1,8 раза, а через 12 місяців – у 1,4 раза. Результати, отримані у групах через 3 місяці були вірогідно ($p<0,05$) вищими у групі 3А – у 1,3 раза, через 6 місяців – у 1,4 раза а через рік – у 1,7 раза.

Схожі результати бачимо, аналізуючи показники індексу гігієни Stallard, які у обстежених групах після лікування знизились: у групі 2Б – у 2,7 раза ($p<0,05$), та у групі 3Б – у 1,5 раза ($p<0,05$). У групі 2Б результати залишалися вірогідно нижчими ($p<0,05$) і через 3, 6 та 12 місяців (у 2,6 раза, у 2,5 раза та у 2,2 раза, відповідно). У групі 3Б результати були через 3 місяці у 1,4 раза нижчими ($p<0,05$), ніж дані до лікування, через 6 місяців – у 1,2 раза ($p>0,05$), а через рік – показник наблизився до даних, які були у пацієнтів перед лікуванням. У групі 3Б через 3 місяці показники істотно перевищували результати у групі 2Б у 1,9 раза ($p<0,05$), через 6 та 12 місяців – у 2,2 раза ($p<0,05$).

Індекс РМА у групі 2Б відразу після проведеного лікування знизився в 9,5 раза ($p<0,05$). Через 3 місяці даний показник залишався у 8,3 рази ($p<0,05$)

нижчим порівняно із показником до лікування, через 6 місяців – у 7,9 рази ($p<0,05$), а через 12 місяців – у 7,4 рази ($p<0,05$). У пацієнтів групи 3Б показник індексу РМА вірогідно ($p<0,05$) знизився у 9,0 разів, через 3 місяці – у 6,1 рази, через 6 місяців – у 4,9 рази, а через 12 місяців – 3,3 рази. Результат у групі 2Б через 3 місяці після лікування був суттєво ($p<0,05$) нижчим ніж у групі 3Б у 1,3 рази, через 6 місяців – у 1,6 рази, через 12 місяців – у 2,2 рази.

Індекс кровоточивості у групі 2Б достовірно ($p<0,05$) знизився в 9,8 рази відразу після лікування, через 3 місяці – у 8,9 рази, через 6 місяців – у 6,8 разів, а через 12 місяців – у 5,7 рази. У пацієнтів у групі 3Б після лікування було досягнуто суттєвого зменшення ($p<0,05$) показника індексу кровоточивості у 5,9 рази, через 3 місяці – у 5,5 рази, через 6 місяців – у 2,9 рази, а через 12 місяців – 1,5 рази. Порівнюючи результати дослідження у групах 2Б та 3Б, бачимо, що у групі 2Б, де використовували поліфункціональний АДЗ, дані відразу після лікування були достовірно нижчими у 1,7 рази ($p<0,05$) ніж у групі 3Б, через 3 місяці – у 1,7 рази ($p<0,05$), через 6 місяців – у 2,4 рази ($p<0,05$), а через 12 місяців – у 3,9 рази ($p<0,05$).

Результати дослідження клінічних індексів у пацієнтів з ХКГ на тлі НАСГ мали схожу динаміку. У групі 2В після лікування показник ЧС знизився у 8,3 рази ($p<0,05$), через 3, 6 та 12 місяців був нижчим у 7,9 рази ($p<0,05$), у 7,0 разів ($p<0,05$) та у 5,7 рази ($p<0,05$) відповідно. У групі 3В після лікування ЧС знизився у 6,6 рази ($p<0,05$), проте вже через 3 місяці у порівнянні з даними до лікування різниця становила 4,4 рази ($p<0,05$), а через 6 та 12 місяців – 1,5 та 1,2 рази відповідно ($p>0,05$). У віддалені терміни показники у групі 3В були вищими порівняно з групою 2В: через 3 місяці – у 1,8 рази ($p<0,05$), через 6 та 12 місяців – у 4,7 рази ($p<0,05$).

Одразу після лікування індекс S-L у групі 2В знизився у 2,9 рази ($p<0,05$) та залишався у порівнянні із даними до лікування без суттєвих змін через 3 місяці – у 2,7 рази ($p<0,05$), через 6 місяців – у 2,6 рази ($p<0,05$), та через 12 місяців – у 2,5 рази ($p<0,05$). У групі 3В після лікування даний показник знизився у 2,4 рази ($p<0,05$), проте отриманий лікувальний ефект вже через 3 місяці відрізнявся від даних до лікування у 2,1 рази, через 6 місяців – у 1,9 рази, а через 12 місяців – у 1,5 рази. У групі 2В через 3 місяці отримані результати були нижчими ніж у групі 3В – у 1,2 рази ($p<0,05$), через 6 місяців – у 1,3 рази ($p<0,05$), а через рік – у 1,6 рази ($p<0,05$).

Показники індексу гігієни Stallard у обох обстежених групах після лікування достовірно знизились ($p<0,05$): у групі 2В – у 2,7 рази та у групі 3В – у 1,5 рази. Результати групи 2В залишалися суттєво нижчими ($p<0,05$) і через 3, 6 та 12 місяців (у 2,6 рази, у 2,5 рази та у 2,3 рази, відповідно). У групі 3В у віддалені терміни спостереження показники вірогідно не відрізнялися від даних до лікування ($p>0,05$) та істотно перевищували результати у групі 2В: через 3 місяці – у 1,9 рази ($p<0,05$), через 6 місяців – у 2,1 рази ($p<0,05$), через 12 місяців – у 2,3 рази ($p<0,05$).

Результати індексу РМА у групі 2В після лікування знизилися у 8,8 ($p<0,05$) рази, через 3 місяці – у 8,2 разів ($p<0,05$), через 6 місяців – у 7,7 рази

($p < 0,05$), через 12 місяців – у 6,7 раза. У пацієнтів групи 3В було досягнуто зменшення показника індексу РМА у 9,0 разів ($p < 0,05$) після лікування, через 3 місяці – у 6,8 раза ($p < 0,05$), через 6 місяців – у 5,1 раза ($p < 0,05$), а через 12 місяців – у 3,2 раза. Порівнюючи показники даного індексу групи 2В з групою 3В через 3 місяці, бачимо, що показник є більшим у групі 3В у 1,25 раза, а через 6 місяців – у 1,6 раза. Через 12 місяців після лікування показник індексу РМА залишався істотно нижчим у 6,7 раза ($p < 0,05$) порівняно з результатами перед проведеним лікуванням, а порівняно з особами, що входили у групу 3В був нижчим у 2,2 раза ($p < 0,05$).

Індекс кровоточивості у групі 2В після лікування значно ($p < 0,05$) знизився у 10,8 раза, через 3 місяці – у 8,3 раза, через 6 місяців – у 7,03 раза а через 12 місяців – у 6,3 раза. У групі 3В після лікування було досягнуто суттєвого зменшення ($p < 0,05$) показника індексу кровоточивості у 10,2 раза, через 3 місяці – у 5,4 раза, через 6 місяців – у 4,2 раза, через 12 місяців – у 1,5 раза. Проте, результати у групі 2В були істотно ($p < 0,05$) нижчими порівняно із даними у групі 3В через 3 місяці – у 1,5 раза, через 6 місяців – у 1,7 раза, а через 12 місяців – у 4,2 раза.

У пацієнтів з ГП поч-І ст. на тлі ХБХ показники ЧС у групі 2А після лікування знизились у 7,9 раза ($p < 0,05$) та залишилися нижчими у порівнянні з даними до лікування: через 3 місяці – у 7,3 раза ($p < 0,05$), через 6 місяців – у 6,3 раза ($p < 0,05$), а через рік – у 5,6 раза ($p < 0,05$). Після традиційної терапії результати у групі 3А знизилися у 5,8 раза ($p < 0,05$), через 3 місяці - у 3,5 раза ($p < 0,05$), через 6 місяців – у 1,5 раза ($p < 0,05$), а через 12 місяців – 1,3 раза ($p > 0,05$). У віддалені терміни показники у групі 3А були вищими порівняно з групою 2А: через 3 місяці – у 2,1 раза ($p < 0,05$), через 6 та 12 місяців – у 4,4 раза ($p < 0,05$).

Після лікування із застосуванням поліфункціонального АДЗ показники індексу гігієни S-L у групі 2А знизилися у 3,1 раза ($p < 0,05$) та залишалися у порівнянні із даними до лікування без суттєвих змін і у віддалені терміни спостереження: через 3 місяці – у 2,9 раза ($p < 0,05$), через 6 місяців – у 2,7 раза ($p < 0,05$), та через 12 місяців – у 2,5 раза ($p < 0,05$). У групі 3А після лікування результат достовірно знизився ($p < 0,05$), проте залишався істотно вищим від показників у групі 2А: через 3 місяці – у 1,2 раза ($p < 0,05$), через 6 місяців – у 1,2 раза ($p < 0,05$), а через 12 місяців – у 1,6 раза ($p < 0,05$).

Показники індексу гігієни Stallard у обстежених групах відразу після лікування достовірно знизились ($p < 0,05$): у групі 2А – у 2,7 раза, а у групі 3А – у 1,5 раза. Результати у групі 2А залишалися істотно нижчими ($p < 0,05$) і у віддалені терміни спостереження. У групі 3А показники вірогідно не відрізнялися від даних до лікування ($p > 0,05$) та перевищували результати у групі 2А: через 3 місяці – у 1,9 раза ($p < 0,05$), через 6 місяців – у 2,2 раза ($p < 0,05$), через 12 місяців – у 2,3 раза ($p < 0,05$).

Аналізуючи результати дослідження індексу РМА у групі 2А, бачимо, що після лікування показники достовірно ($p < 0,05$) знизилися у 10,4 раза ($p < 0,05$), через 3 місяці – у 8,7 раза, через 6 місяців – у 7,7 раза, через 12 місяців – у 6,4

раза. У пацієнтів у групі 3А під впливом лікування було досягнуто суттєвого ($p<0,05$) зменшення показника індексу РМА у 9,5 раза, через 3 місяці – у 7,7 раза, через 6 місяців – у 5,3 раза, а через 12 місяців – у 3,6 раза. Показник у групі 3А був істотно ($p<0,05$) вищим через 3 місяці – у 1,1 раза, через 6 місяців – у 1,5 раза, а через 12 місяців – у 1,8 раза порівняно з результатами у групі 2А.

Індекс кровоточивості у групі 2А після лікування суттєво ($p<0,05$) знизився у 6,5 раза. Через 3 місяці – у 4,6 раза, через 6 місяців – у 4,2 раза, а через 12 місяців – у 3,7 раза. У групі 3А після лікування індекс достовірно знизився ($p<0,05$) у 3,6 раза, через 3 місяці у 2,2 рази, через 6 місяців – 2,0 рази, через 12 місяців – у 1,4 раза. Показники групи 2А були істотно ($p<0,05$) нижчими у порівнянні з результатами групи 3А через 3 місяці та 6 місяців у 2,1 раза в обох випадках, а через 12 місяців – у 2,6 раза.

У групі осіб з ГП поч- I ст. на тлі ХТГ бачимо наступну динаміку клінічних показників. Після лікування у групі 2Б показник ЧС знизився у 7,2 раза ($p<0,05$) та залишався нижчим і через 3, 6 та 12 місяців (у 6,7 раза, 6,3 раза та 5,4 раза, відповідно). У групі 3Б після терапії результати дослідження знизилися у 5,3 раза ($p<0,05$), через 3 місяці – у 3,1 раза ($p<0,05$), а через 6 та 12 місяців – у 1,4 та у 1,2 раза відповідно ($p>0,05$). У групі 3Б показники були вірогідно вищими ($p<0,05$) у порівнянні з групою 2Б: через 3 місяці – у 2,1 раза, а через 6 та 12 місяців – у 4,5 раза ($p<0,05$).

Після лікування індекс S-L у групі 2Б знизився у 3,0 рази ($p<0,05$) та залишався без вірогідних змін і через 3 місяці – у 2,8 раза ($p<0,05$), через 6 місяців – у 2,7 раза ($p<0,05$), та через 12 місяців – у 2,6 раза ($p<0,05$). У групі 3Б після лікування показники даного індексу знизились у 2,6 раза ($p<0,05$), через 3 місяці – у 2,4 раза ($p<0,05$), через 6 місяців – у 2,3 раза ($p<0,05$), а через 12 місяців – у 1,6 раза ($p<0,05$). У групі 2Б через 3 та 6 місяців отримані результати були суттєво нижчими ніж у групі 3Б – у 1,2 раза ($p<0,05$), а через рік – у 1,6 раза ($p<0,05$).

Результати індексу гігієни Stallard у обстежених групах після лікування достовірно знизились ($p<0,05$): у групі 2Б – у 2,7 раза та у групі 3Б – у 1,5 раза. Показники у пацієнтів групи 2Б залишалися суттєво нижчими ($p<0,05$) і через 3 місяці – у 2,6 раза, через 6 місяців – у 2,4 раза та через 12 місяців – у 2,2 раза. У групі 3Б у віддалені терміни показники індексу гігієни істотно перевершували результати у групі 2Б: через 3 місяці – у 2,0 рази ($p<0,05$), через 6 місяців – у 2,1 раза ($p<0,05$), через 12 місяців – у 2,3 раза ($p<0,05$).

Індекс РМА у групі 2Б достовірно ($p<0,05$) знизився після лікування у 10,2 раза, через 3 місяці – у 8,6 раза, через 6 місяців – у 6,7 раза, через 12 місяців – у 6,5 раза. У осіб у групі 3Б після лікування показники індексу істотно ($p<0,05$) знизилися у 8,6 раза, через 3 місяці – у 7,8 раза, через 6 місяців – у 5,1 раза, а через 12 місяців – 3,5 раза. Результати у групі 3Б були вірогідно ($p<0,05$) вищими у 1,2 раза, ніж у хворих групи 2Б після лікування, через 3 місяці – у 1,2 раза, через 6 місяців у 1,4 раза, а через 12 місяців – у 1,8 раза.

Індекс кровоточивості у групі 2Б після терапії суттєво ($p<0,05$) знизився у 4,8 раза, через 3 місяці – у 3,9 раза, через 6 місяців – у 3,4 раза, а через 12

місяців – 3,3 рази. У групі 3Б після лікування показник даного індексу достовірно ($p<0,05$) знизився у 2,5 рази, через 3 місяці – у 1,3 рази, через 6 місяців – у 1,2 рази. Проте, результати у групі 3Б були достовірно ($p<0,05$) вищим у 2,0 рази після лікування, через 3 місяці – у 3,1 рази, через 6 місяців – 2,9 рази, а через 12 місяців – у 3,0 рази у порівнянні з групою 2Б.

У осіб з ГП поч-І ст. на тлі НАСГ у групі 2В після лікування показник ЧС суттєво ($p<0,05$) знизився у 7,5 рази, через 3 місяці – у 6,3 рази, через 6 місяців – у 6,0 разів та через 12 місяців – у 5,3 рази. Після традиційної терапії показники у групі 3В знизилися у 4,8 рази ($p<0,05$), через 3 місяці – у 2,5 рази ($p<0,05$), через 6 місяців – у 1,3 рази ($p>0,05$), а через рік – у 1,2 рази ($p>0,05$). У віддалені терміни спостереження результати у групі 3В були вищими відносно даних у групі 2В: через 3 місяці – у 2,5 рази ($p<0,05$), через 6 та 12 місяців – у 4,3 рази ($p<0,05$).

У групі 2В індекс S-L після лікування знизився у 3,1 рази ($p<0,05$), а у групі 3В – у 2,6 рази. У групі 2В результат залишався без достовірних змін ($p<0,05$) через 3 місяці – у 2,8 рази, через 6 місяців – у 2,7 рази та через 12 місяців – у 2,5 рази нижчим порівняно з даними до лікування. У групі 3В отриманий результат через 3 місяці відрізнявся від даних до лікування у 2,3 рази, через 6 місяців – у 2,2 рази, а через 12 місяців – у 1,6 рази.

Після лікування вдалось досягти достовірного зниження ($p<0,05$) показників індексу гігієни Stallard у обох обстежених групах: у групі 2В – у 2,7 рази та у групі 3В – у 1,4 рази. Результати групи 2В були суттєво нижчими у порівнянні з даними групи 3В і через 3, 6 та 12 місяців (у 2,0 рази, у 2,1 рази та у 2,3 рази, відповідно). Показники групи 3В у віддалені терміни спостереження вірогідно не відрізнялися від даних до лікування ($p>0,05$), а через 12 місяців перевищували дані, які отримали до лікування.

Результати індексу РМА у групі 2В після лікування достовірно ($p<0,05$) знизилися в 9,3 рази, через 3 місяці – у 8,1 рази, через 6 місяців – у 5,8 рази, а через 12 місяців – у 5,6 рази. У пацієнтів групи 3В після лікування показник індексу РМА знизився у 7,5 рази ($p<0,05$), через 3 місяці – у 7,3 рази ($p<0,05$), через 6 місяців – у 4,0 рази ($p<0,05$), а через 12 місяців – 2,9 рази. Результати даного індексу були вищим у групі 3В у 1,1 рази ($p<0,05$), через 6 місяців – у 1,4 рази ($p<0,05$), а через 12 місяців – у 1,9 рази ($p<0,05$) у порівнянні з групою 2В.

Індекс кровоточивості у групі 2В після лікування знизився в 4,3 рази ($p<0,05$), через 3 місяці – у 2,7 рази, через 6 та 12 місяців – у 2,5 рази. У групі 3В після лікування показник достовірно знизився ($p<0,05$) у 2,1 рази, через 3 місяці – у 1,7 рази, через 6 місяців у – 1,4 рази, а через 12 місяців – у 1,2 рази. Результати у групі 3В достовірно ($p<0,05$) перевищували показники групи 2В після лікування – у 2,0 рази, через 3 місяці – у 1,6 рази, через 6 місяців – у 1,8 рази, а через 12 місяців – у 2,1 рази.

Клінічні спостереження показали, що відразу після проведеної терапії в усіх пацієнтів значно зменшилися ознаки запалення ясен, зникли гіперемія та набряклість. У всіх хворих припинилася кровоточивість ясен при чищенні зубів. Як правило, скарг у пацієнтів не було.

При огляді ротової порожнини у пацієнтів груп 2А, 2Б, 2В із ХКГ та ГП поч.-І ст. виявлена відсутність зубних відкладень. Проведена терапія давала довготривалий ефект, клінічні ознаки захворювання не виявлялися у обстежених осіб впродовж усього терміну спостереження.

У хворих груп 3А, 3Б, 3В із ХКГ та ГП поч.-І ст. після проведеної терапії також виявлялася позитивна динаміка клінічних симптомів, проте, була менш вираженою, та короткотривалішою, ніж у пацієнтів груп 2А, 2Б, 2В, до лікування яких включали поліфункціональний АДЗ.

На підставі клінічних досліджень, здійснених нами, встановлено, що проведене комплексне лікування з використанням поліфункціонального АДЗ осіб з ХКГ та ГП поч.-І ст. на тлі ГБП є ефективнішим порівняно з результатами, отриманими при використанні базової терапії. Ефективність використання поліфункціонального АДЗ у лікуванні підтверджується не лише покращенням клінічних симптомів захворювання, а й довготривалим стабільним лікувальним ефектом (впродовж року) у пацієнтів із ЗЗП.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено обґрунтоване вирішення актуальної проблеми стоматології – підвищення ефективності профілактики та лікування запальних захворювань пародонту у пацієнтів з гепатобіліарною патологією за рахунок включення в комплексну терапію поліфункціональних засобів, які володіють антиоксидантною, протизапальною, мембранопротекторною, антидисбіотичною та гепатопротекторною дією.

1. За результатами клініко-лабораторного обстеження 420 пацієнтів із захворюванням пародонту встановлено, що 70,9 % з них мають захворювання гепатобіліарної системи з проявами гепато-орального синдрому.

2. Показано, що експериментальне моделювання гострого і хронічного токсичного гепатиту та дисбіотичного гепатиту призводить до виникнення запального процесу в пародонті щурів, що підтверджується зростанням активності еластази на 47 %, вмісту МДА та казеїнолітичної активності (в 2 рази), вмісту малонового діальдегіду на 14 %, зростанням активності уреаз (в 2,4 рази) на тлі зниження активності лізоциму (в 2 рази) в гомогенатах яєч експериментальних тварин, а також зростанням ступеню дисбіозу (в 2,2 рази).

3. Доведено, що при моделюванні експериментальних гепатопатій за допомогою різних чинників (гідразинний гепатит, тетрахлорметановий гепатит, сполучений гідразинний гепатит на тлі дисбіозу) в кістковій тканині альвеолярного відростка нижньої щелепи експериментальних тварин спостерігається збільшення казеїнолітичної активності (у 2,1-2,4 рази), активності еластази на 63-81 %, зниження активності лужної фосфатази на 25,6-28,1 %, підвищення рівня кислої фосфатази на 17,6-21,4 %, зменшення вмісту кальцію та фосфору (на 11,8 % та 14,7 % відповідно), зниження мінералізуючого індексу (у 1,8-2,1 рази), що підтверджує активацію

колагенолізису та зниження мінералізуючої активності, що, в свою чергу, призводить до збільшення ступеня атрофії альвеолярного відростка щелеп експериментальних тварин.

4. Розпрацьовано нові поліфункціональні антидисбіотичні засоби, які володіють пародонтопротекторною і гепатопротекторною активністю, а саме: «Леквін» (лецитин + кверцетин + інулін + цитрат кальцію), «Лекасил» (лецитин + інулін + флаволідгани розторопші + цитрат кальцію) і «Лізоцим-форте» (лізоцим + кверцетин + інулін + желатин + цитрат кальцію) та доведено їх високу лікувальну ефективність у порівнянні із загальновідомим засобом «Квертулін».

5. Показана здатність поліфункціонального засобу «Леквін» нівелювати негативні зміни в тканинах ясен щурів в умовах моделювання експериментального токсичного гепатиту, про що свідчить зниження активності еластази на 21,8 %, активності уреазу в 2,25 рази, підвищення активності лізоциму на 25,4 % (до нормативних значень) в гомогенатах ясен експериментальних тварин.

6. Доведена протизапальна й пародонтопротекторна ефективність нового поліфункціонального засобу «Леквін» на моделі експериментального пародонтиту, що підтверджується зниженням активності еластази на 21,6 %, вмісту малонового діальдегіду на 33,3 %, підвищення прооксидантно-антиоксидантного індексу на 80 %, зменшенням активності уреазу (на 65,4 %) та збільшенням активності лізоциму (в 2,3 рази).

7. Встановлено, що застосування поліфункціонального препарату «Леквін» (таблетована і гелева форми) в комплексному лікуванні хворих із запальними захворюваннями пародонту на тлі гепатобіліарної патології забезпечує тривалу пародонтопротекторну дію з нормалізацією гігієнічних і пародонтальних індексів (зниження індексу кровоточивості у 10,7 рази, Silness-Loe – у 2,9 рази, показника Свракова – у 9,1 рази із збереженням показників у віддалені терміни спостереження (через 3, 6 і 12 місяців).

8. Встановлено порушення функціональної активності слинних залоз у хворих із захворюваннями пародонту на тлі патології гепатобіліарної системи (зниження швидкості саливації до $0,33 \pm 0,06$ мл/хв. проти $0,62 \pm 0,07$ мл/хв. у контролі) та показано, що запропоноване комплексне лікування призводить до збільшення рівня слиновиділення до $0,59 \pm 0,03$ мл/хв. та $0,60 \pm 0,04$ мл/хв. через 6 та 12 місяців відповідно.

9. За результатами біохімічних досліджень ротової рідини пацієнтів показано, що включення поліфункціонального засобу «Леквін» в комплексне лікування захворювань пародонту в осіб з гепатобіліарною патологією сприяє підвищенню неспецифічної резистентності порожнини рота (збільшення активності лізоциму в 1,9 рази), антиоксидантного захисту (зниження вмісту МДА в 2,6 рази), нормалізації мікробіоценозу (зменшення активності уреазу на 72,2 %), зниженню активності запального процесу (зниження активності еластази в 3,3 рази).

10. Проведені спектроколориметричні дослідження ясен хворих показали, що запропоноване комплексне лікування захворювань пародонту в пацієнтів з порушеннями гепатобіліарної системи призводить до зменшення бар'єрної проникності слизової ясен та зменшення концентрації в ній глікогену, що свідчить про нормалізацію функціональних реакцій та зниження ступеня запалення.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

При обстеженні пацієнтів із ЗЗП необхідно проводити ретельний розгорнутий збір анамнезу для виявлення супутньої патології, зокрема ГБП.

Рекомендувати для уточнення плану лікування і профілактики запальних захворювань пародонту на тлі ГБП, проводити лабораторні дослідження печінкових маркерів (ЗБ, АлАТ, АсАТ, ЛФ).

Оцінювати стан тканин пародонту потрібно із урахуванням наявності ГБП.

Для підвищення якості лікування хворих на ЗЗП на тлі ГБП, необхідно включати до комплексного лікування поліфункціональних засібів, який володіють антиоксидантною, протизапальною, мембранопротекторною, антидисбіотичною та гепатопротекторною активністю - «Леквін», що дозволяє ліквідувати запальний процес, знизити СД у порожнині рота і тим самим сприяє в значній мірі нормалізувати дентальні індекси та здійснити тривалу пародонтопротекторну дію.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Clinical-laboratory justification of dependence of periodontal inflammatory diseases on the condition of hepatobiliary system / A. I. Furdychko., P. A. Hasiuk, V. V. Ivanchyshyn, N. V. Hasiuk // Світ медицини та біології (Web of Science). – 2018. – №1 (63). – С. 87–89. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

2. The antidysbiotic and antiphlogistic actions of quertulin at the experimental toxic hepatitis / A. P. Levitsky, A. V. Bocharov, A. I. Furdichko, V. T. Stepan // Journal of education, health and sport formerly journal of health sciences. – 2017. – №7 (3). – С. 500–511. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, формулюванні висновків, написанні статті.*

3. Furdichko A. I. Parodontoprotective action of flavan- and lecithincontent hepatoprotectors on rats, which received the peroxide sunflower oil / A. I. Furdichko // Journal of education, health and sport formerly journal of health sciences. – 2017. – №7 (7). – С. 1316-1324.

4. The influence of different pathogens on lysozyme activity into tissues of rat oral cavity / A. P. Levitsky, M. A. Ostafiichuk, O. E. Uspenskii, G. Z. Boris, A. I. Furdychko, I. V. Ginzul, V. L. Vasiuk, V. T. Stepan, M. F. Iarynych, E. P. Stupak // Journal of education, health and sport formerly journal of health sciences. – 2017. –

№7 (8). – С. 1070–1081. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих результатів щодо тканин ясен щурів, написанні статті.*

5. Фурдичко А. І. Вплив інуліну на стан пародонта щурів з експериментальним гепатитом / А. І. Фурдичко // Вісник стоматології. – 2015. – №2 (91). – С. 6-10.

6. Фурдичко А. І. Пародонтопротекторна активність екстравину у щурів з токсичним гепатитом на тлі дисбіозу / А. І. Фурдичко // Вісник стоматології. – 2015. – №3 (92). – С. 17-21.

7. Фурдычко А. И. Пародонтопротекторное действие антидисбиотического гепатопротектора при экспериментальном стеатогепатите / А. И. Фурдычко, С. А. Демьяненко, А. П. Левицкий // Вісник стоматології. – 2015. – №4 (93). – С. 15-19. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, моделюванні патології, аналізі результатів, написанні статті.*

8. Фурдичко А. І. Вплив антидисбіотичних засобів на рівень маркерів запалення і захисних систем у сироватці крові щурів із гепатитом на тлі дисбіозу / А. І. Фурдичко, Г. З. Борис, І. О. Селіванська // Одеський медичний журнал. – 2015. – №5 (151). – С. 19-23. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих результатів, формулюванні висновків, написанні статті.*

9. Фурдичко А. І. Пародонтопротекторна дія кверцитину у щурів з гепатитом на тлі кишкового дисбіозу / А. І. Фурдичко, М. І. Скидан, О. А. Макаренко // Одеський медичний журнал. – 2015. – №6 (152). – С. 18–22. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих результатів, формулюванні висновків, написанні статті.*

10. Фурдичко А. І. Вплив антидисбіотичних засобів на стан пародонта у щурів з експериментальним неалкогольним стеатогепатитом / А. І. Фурдичко, М. І. Скидан, А. П. Левицький // Вісник стоматології. – 2016. – №1, 94. – С. 5–10. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, лікуванні щурів, аналізі отриманих результатів, написанні статті.*

11. Фурдичко А. І. Вплив гепатопротектору з вмістом розторопші та лецитину на стан пародонта у щурів з токсичним гепатитом / А. І. Фурдичко // Вісник стоматології. – 2016. – №2, 95. – С. 9-13.

12. Фурдичко А. І. Пародонтологічний статус наркозалежних хворих із гепатобіліарною патологією / А. І. Фурдичко, І. Р. Федун, А. Я. Диба // Клінічна стоматологія. – 2016. – №2. – С. 20-23. *Участь здобувача полягає в обстеженні наркозалежних хворих, аналізі отриманих результатів, написанні статті.*

13. Пародонтопротекторна ефективність антидисбіотичного гепатопротектора "Леквіна" у хворих на гепато-біліарну патологію / В. М. Зубачик, А. І. Фурдичко, Г. З. Борис, В. Я. Скиба, О. А. Макаренко // Вісник стоматології. – 2017. – № 4 (101), Т. 26. – С. 26–29. *Участь здобувача полягає в обстеженні й лікуванні хворих, зборі матеріалу для подальших біохімічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

14. Фурдичко А. І. Пародонтопротекторна активність адаптогену "Біотрит" у щурів з токсичним гепатитом на тлі дисбіозу / А. І. Фурдичко, О. А. Макаренко // Вісник стоматології. – 2017. – №2(24). – С. 16-20. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, лікуванні щурів, аналізі отриманих результатів, написанні статті.*

15. Фурдичко А. І. Клінічне обґрунтування використання антидисбіотичного засобу "Леквин" в комплексному лікуванні запальних захворювань пародонта у хворих на гепатобіліарну патологію / А. І. Фурдичко // Актуальні проблеми сучасної медицини (Crossref, Index Copernicus, Google Scholar). – 2018. – № 18 (2). – С. 218-221.

16. Профілактика стоматиту і гінгівіту з використанням лізоцима-форте / М. О. Остафійчук, Г. З. Борис, А. І. Фурдичко, О. Є. Успенський, А. П. Левицький // Вісник стоматології. – 2017. – № 3 (100), Т. 25. – С. 6-11. *Участь здобувача полягає в лікуванні хворих, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

17. Біохімічні показники запалення і дисбіозу в ротовій рідині (слині) хворих на гепато-біліарну патологію / В. М. Зубачик, Г. З. Борис, А. І. Фурдичко, О. А. Макаренко, В. Я. Скиба // Вісник стоматології. – 2017. – № 3 (100), Т. 25. – С. 11–15. *Участь здобувача полягає в обстеженні хворих, зборі біологічного матеріалу для подальших біохімічних досліджень, аналізі отриманих результатів, написанні статті.*

18. Фурдичко А. І. Вплив захворювань гепатобіліарної системи та шкідливої звички тютюнопаління на виникнення запальних захворювань пародонта / А. І. Фурдичко, М. П. Ільчишин, А. Я. Бариляк // Новини стоматології. – 2018. – № 2, 95. – С. 53–56. *Участь здобувача полягає в обстеженні хворих, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

19. Васюк В. Л. Порівняльна гепатопротекторна ефективність флаванвмісних антидисбіотичних засобів у щурів з токсичним гепатитом / В. Л. Васюк, А. І. Фурдичко // Актуальні проблеми транспортної медицини (Index Copernicus). – 2017. – № 2 (48). – С. 60–65.

20. Furdychko A. I. The effectiveness of the use of anti-dysbiotic hepatoprotector in the complex treatment of patients with periodontal inflammatory diseases on the background of chronic non-calculous cholecystitis / A. I. Furdychko, A. Yu. Buchkovska, M. A. Pasechnik // Клінічна стоматологія (Index Copernicus). – 2018. – № 33 (24). – С. 44–50. *Участь здобувача полягає в обстеженні і лікуванні хворих, аналізі отриманих даних, формулюванні висновків, написанні статті.*

21. Фурдичко А. І. Обґрунтування використання антидисбіотичного гепатопротектора при лікуванні хворих на запальні захворювання пародонту на тлі хронічного токсичного гепатиту / А. І. Фурдичко, В. Я. Скиба, С. А. Шнайдер // Вісник стоматології. – 2019. – № 1. – С. 46-49. *Участь здобувача полягає в обстеженні і лікуванні хворих, аналізі отриманих даних, формулюванні висновків, написанні статті.*

22. Деньга О. В. Методы экспериментальной патологии пародонта [в монографии: Шнайдер С. А., Левицкий А. П. Экспериментальная стоматология. Часть I. Экспериментальные модели стоматологических заболеваний] / О. В. Деньга, О. А. Макаренко. Т. В. Томилина, Е. П. Ступак, К. В. Скидан, А. И. Фурдычко. – Одесса: изд-во КП ОГТ, 2017. – С. 68-86. *Участь здобувача полягає у моделюванні захворювань пародонту в експериментальних тварин, написанні розділу монографії.*

23. Патент на корисну модель № 108536, Україна, МПК (2016.01), А61К 36/00, А61Р 3/00. Антидисбіотичний засіб “Леквин” / Левицький А. П., Макаренко О. А., Селіванська І. О., Фурдичко А. І., Ступак О. П., Деньга О. В. – № u 2015 12750; Заявл. 23.12.2015; Опубл. 25.07.2016. – Бюл. № 14.

24. Фурдычко А. И. Роль дисбиоза в патогенезе заболеваний гепатобилиарной системы и современные представления о гепато-оральном синдроме (огляд літератури) / А. И. Фурдычко // Strategia supraviețuirii din perspectiva bioeticii, filosofiei și medicinei : Culegere de articole științifice cu participare internațională. – 2016. – Vol 22. – P. 237–240.

25. Фурдычко А. И. Изучение клинической эффективности фитопрепаратов в комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита у пациентов с табачной зависимостью / А. И. Фурдычко, М. П. Ильчишин // Актуальные проблемы медицины : республ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвященная 25-летию основания учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, 5-6 ноября 2015 г.: тезисы докл. – Гомель, ГомГМУ, 2015. – С. 1017-1019. *Участь здобувача полягає в обстеженні і лікуванні хворих, аналізі отриманих результатів, написанні тез.*

26. Дисбиотические аспекты патогенеза и профилактики гепато-орального синдрома / Левицкий А. П., Фурдычко А. И., Демьяненко С. А., Борис Г. З. // Патофізіологія і фармація: шляхи інтеграції : Національний конгрес патофізіологів України, 5-7 жлвтня 2016 р.: тези допов. – Харків, 2016. – С. 138. *Участь здобувача полягає у проведенні клініко-експериментальних досліджень, написанні тез.*

27. Furdychko A. Periodontal status of patients with hepatobiliary system disorders // Między funkcją a estetyką : VI Międzynarodowa Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Lekarzy Dentystów, Lublin, 20-21 kwiecień 2018 : zgłos streszczenie. – Lublin, 2018. - P. 39.

28. Пародонтопротекторные свойства антидисбиотических средств / Макаренко О. А., Деньга О. В., Фурдычко А. И., Борис Г. З. // Бюллетень XVI чтений им. В. В. Подвысоцкого : научн. конф., г. Одесса, 18-19 мая 2017 г.: тезисы докл. – Одесса, 2018. – С. 210-211. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень щодо «Леквіну», написанні тез.*

29. Антидисбиотическая профилактика экспериментальных гепатопатий / Васюк В. Л., Гоженко А. И., Левицкий А. П., Фурдычко А. И., Двудит И. П., Петренко А. А. // Бюллетень XVII чтений им. В. В. Подвысоцкого

: научн. конф., г. Одесса, 24-25 мая 2018 г.: тезисы докл. – Одесса, 2018. – С. 59-60. *Участь здобувача полягає у написанні тез.*

30. Обґрунтування використання антидисбіотичного гепатопротектору в лікуванні хворих із запальними захворюваннями пародонта на тлі гепатобіліарної патології / Фурдичко А. І., Гриновець І. С., Ільчишин М. П., Федун І. Р. // Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України : VIII Міжнародний медичний конгрес, м. Київ, 17-19 квітня 2019 р.: тези допов. – Київ, 2019. – С. 167-168. *Участь здобувача полягає в обстеженні і лікуванні хворих, аналізі отриманих результатів, написанні тез*

АНОТАЦІЯ

Фурдичко А.І. Клініко-експериментальне обґрунтування комплексного лікування та профілактики захворювань пародонту у хворих з гепатобіліарною патологією – Рукопис.

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

При відтворенні експериментальної гепатобіліарної патології в тканинах пародонту розвиваються запальні та дистрофічно-запальні процеси, про що свідчать активація протеолізу, пероксидного окислення ліпідів в яснах та зниження мінералізуючої активності в кістковій тканині пародонту експериментальних тварин. У результаті експериментальних досліджень виявлено найбільш високу лікувально-профілактичну дію поліфункціонального засобу «Леквін», який володіє антиоксидантною, протизапальною, мембранопротекторною, антидисбіотичною та гепатопротекторною активністю, що дало підстави для його подальшого клінічного дослідження.

Установлено, що в осіб з ураженням гепатобіліарного тракту, запальні захворювання пародонту протікають клінічно важче, ніж в осіб без вказаної патології. Особливо високі індексні показники були у хворих на хронічний токсичний гепатит та неалкогольний стеатогепатит.

Клінічний перебіг запальних захворювань пародонту, у пацієнтів із наявністю шкідливих звичок (тютюно- та наркозалежність) асоційований зі ступенем клініко-лабораторної активності ураження печінки.

Клінічні, біохімічні та біофізичні дослідження виявили високу лікувальну ефективність поліфункціонального антидисбіотичного засобу при його використанні у комплексному лікуванні пацієнтів із запальними захворюваннями пародонту на тлі патології гепатобіліарної системи.

Ключові слова: запальні захворювання пародонту, гепатобіліарна патологія, комплексне лікування, поліфункціональний антидисбіотичний засіб

АННОТАЦИЯ

Фурдычко А.И. Клинико-экспериментальное обоснование комплексного лечения и профилактики заболеваний пародонта у больных с гепатобилиарной патологией. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 – стоматология. – Государственное учреждение «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии НАМН Украины», Одесса, 2019.

В диссертационной работе представлено клинико-экспериментальное обоснование и практическое применение полифункционального антидисбиотического средства «Леквин», в состав которого входят лецитин, кверцетин, инулин, цитрат кальция для повышения качества лечения воспалительных заболеваний пародонта, которые возникают на фоне патологии гепатобилиарной системы.

Все экспериментальные исследования выполнялись с использованием белых крыс разного возраста и пола с обязательным включением контрольной группы соответствующих животных. В экспериментальных животных воспроизводили следующие патологии: острый токсический гепатит, острый токсический гепатит на фоне дисбиоза, хронический токсический гепатит, кишечный дисбиоз, эндотоксиновый гепатит, перекисного (перекисный) гепатит.

В результате экспериментальных исследований обнаружено высокую антилизоцимную активность липополисахарида, наличие которой приводит к размножению условно-патогенной и патогенной микрофлоры.

При воздействии различных патогенов (гидразин, тетрахлорметан, линкомицин, липополисахарид и других) наблюдается снижение уровня неспецифического иммунитета, о чем свидетельствует снижение активности фермента лизоцима. Особенность действия различных патогенов проявляется в их способности подавлять антимикробную функцию печени, о чем свидетельствует рост активности уреазы в сыворотке крови. На фоне экспериментальной гепатобилиарной патологии в тканях пародонта развиваются воспалительные и дистрофично-воспалительные процессы, о чем свидетельствуют активация протеолиза, перекисного окисления липидов в деснах и снижение минерализующей активности в костной ткани пародонта экспериментальных животных. В патогенезе патологии пародонта решающую роль играет снижение активности лизоцима, увеличение уровня микробной обсемененности и значительный рост степени дисбиоза.

Для профилактики и лечения проявлений дисбиоза, очень важно использовать различные терапевтические средства, которые бы влияли на патогенетические звенья этого процесса, что и является целью разработки новых полифункциональных антидисбиотических средств, имеющих гепатопротекторное, антидисбиотическое и противовоспалительное действие.

Наиболее высокое лечебно-профилактическое действие препарата «Леквин» дает основания для его дальнейшего клинического исследования.

Впервые проведено развернутое исследование клинических проявлений хронического катарального гингивита и генерализованного пародонтита начальной - I степеней при сочетании с патологией гепатобилиарной системы (хроническим бескаменным холециститом, хроническим токсическим гепатитом и неалкогольным стеатогепатитом).

Установлено, что у лиц с поражением гепатобилиарного тракта, воспалительные заболевания пародонта протекают клинически тяжелее, чем у лиц без данной патологии. Особенно высокие индексные показатели были у больных хроническим токсическим гепатитом и неалкогольным стеатогепатитом, которые превышали результаты в группе больных хроническим бескаменным холециститом и группе больных воспалительными заболеваниями пародонта без патологии гепатобилиарной системы, а также в группе лиц с интактным пародонтом.

Проведенные нами исследования показали, что клиническое течение воспалительных заболеваний пародонта у пациентов с наличием вредных привычек (табако- и наркозависимость) ассоциирован с степенью клинико-лабораторной активности поражения печени. Исследования показали, что у лиц не имеющих вредных привычек и не имеющих сопутствующих соматических патологий, поражения пародонта встречались значительно реже, а клинические проявления их были менее выраженными.

Проведенные клинические и биохимические исследования обнаружили высокую терапевтическую эффективность полифункционального антидисбиотического средства, при использовании его в комплексном лечении пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне патологии гепатобилиарной системы. Эффективность разработанной и применяемой схемы лечения подтверждается не только исчезновением клинических симптомов воспалительных заболеваний пародонта, но и длительным стабильным лечебным эффектом (в течение года), как у больных хроническим катаральным гингивитом, так и у больных генерализованным пародонтитом начальной - I степени.

Ключевые слова: воспалительные заболевания пародонта, гепатобилиарная патология, комплексное лечение, полифункциональное антидисбиотическое средство.

ANNOTATION

Furdychko A. I. Clinical and experimental reasoning of complex treatment and prevention of diseases periodontium in patients with hepatobiliary pathology – As a manuscript.

Dissertation for the Doctor of Medical Sciences (MD, doctor of medicine) degree by specialty 14.01.22 "Dentistry" (222 Medicine). - State institution "Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery, NAMS of Ukraine", Odessa, 2019.

On the background of experimental hepatobiliary pathology inflammatory and dystrophic-inflammatory processes in the periodontal tissues develop, as evidenced by the activation of proteolysis, peroxide lipid oxidation in the gums, and a decrease in the mineralizing activity in the bone tissue of the periodontium of experimental animals. As a result of experimental studies revealed the highest therapeutic and prevention effect of the polyfunctional medicine "Lekvin", which has antioxidant, anti-inflammatory, membrane-protecting, antidisbiotic and hepatoprotective activity, which gave grounds for its further clinical study.

It was investigated that in patients with diseases of hepatobiliary tract, inflammatory disease of the periodontium the clinical course heavier than in persons without the specified pathology. Particularly high index rates were in patients with chronic toxic hepatitis and non-alcoholic steatohepatitis.

Our studies have shown that the clinical course of inflammatory diseases of the periodontium, in patients with the harmful habits (tobacco and drug addiction) is associated with the degree of clinical and laboratory activity of liver damage.

The conducted clinical, biochemical and biophysical studies showed the high therapeutic effectiveness of polyfunctional antidisbiotic medication when used in the complex treatment of patients with inflammatory diseases of the periodontium on the background of pathology of the hepatobiliary system.

Key words: inflammatory diseases of the periodontium, hepatobiliary pathology, complex treatment, polyfunctional antidisbiotic . medication

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АДЗ	– антидисбіотичний засіб
АЛА	– антилізоцимна активність
АлАТ	– аланінамінотрансфераза
АсАТ	– аспартатамінотрансфераза
АПІ	– антиоксидантно-прооксидантний індекс
ГБП	– гепатобіліарна патологія
ГБС	– гепатобіліарна система
ГП	– генералізований пародонтит
ЗБ	– загальний білірубін
ЗЗП	– запальні захворювання пародонту
ЗПА	– загальна протеолітична активність

КЛА	– казеїнолітична активність
КФ	– кисла фосфатаза
ЛПС	– ліпополісахарид
ЛФ	– лужна фосфатаза
МДА	– малоновий діальдегід
МІ	– мінералізуючий індекс
НАСГ	– неалкогольний стеатогепатит
СД	– ступінь дисбіозу
ТГ	– токсичний гепатит
ХБХ	– хронічний безкам'яний холецистит
ХКГ	– хронічний катаральний гінгівіт
ХТГ	– хронічний токсичний гепатит
ЦП	– цироз печінки
ЧС	– число Свракова
CCl ₄	– тетрахлорметан
PBI	– індекс кровоточивості ясен
PMA	– папілярно-маргінально-альвеолярний індекс
S-L	– індекс Silness-Loe