

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

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

БОГАТУ СВІТЛАНА ІГОРІВНА

УДК: 616.311.2-002.2-06:616.98:579.842]-078-085.281

**ДИСЕРТАЦІЯ
КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЛІКУВАННЯ
ХРОНІЧНОГО КАТАРАЛЬНОГО ГІНГІВІТУ У ПАЦІЄНТІВ НА ТЛІ
АНТИХЕЛІКОБАКТЕРНОЇ ТЕРАПІЇ**

14.01.22 – стоматологія

Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

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

Науковий керівник: Шнайдер С.А. доктор медичних наук, професор

Одеса – 2019

АНОТАЦІЯ

Богату С.І. Клініко-лабораторне обґрунтування лікування хронічного катарального гінгівіту у пацієнтів на тлі антихелікобактерної терапії. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

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

У дисертації обґрунтовано комплекс заходів для лікування та профілактики хронічного катарального гінгівіту (ХКГ) у пацієнтів на тлі хелікобактер-асоційованої патології шлунково-кишкового тракту (ШКТ) (хронічний гастрит (ХГ) та гастродуоденіт (ХГД)), які проходять курс антихелікобактерної терапії (АХБТ), що включає в себе, крім стандартних рекомендацій, призначення додатково мукозoadгезивних поліфункціональних фітогелів з пребіотиком та антиоксидантом «Квертулін» та з пребіотиком, антиоксидантом, мембранопротектором «Леквін».

Дослідження проведено згідно з біоетичними вимогами (протокол №131-в від 02.11.2018 року комісії з біоетики ОНМедУ), збереження конфіденційності щодо особистої інформації про пацієнтів. Досліджувалися пацієнти із захворюваннями пародонта на тлі хелікобактер-асоційованої патології ШКТ (ХГ та ХГД), які одночасно проходили курс стоматологічного лікування, а також знаходились на амбулаторному лікуванні в гастроентерологічному відділенні та приймали препарати АХБТ (згідно із Протоколом).

Для виконання задач дисертаційної роботи дослідження проводилось у два етапи. На *першому етапі* роботи нашою метою було визначити вплив хелікобактер-асоційованих захворювань ШКТ на стан тканин пародонта, а також провести клінічний аналіз впливу АХБТ на стан тканин пародонтального комплексу у різні періоди спостереження, та обґрунтувати

необхідність проведення додаткової підтримуючої терапії в порожнині рота для досягнення тривалої ремісії та попередження рецидивів захворювань пародонта у таких пацієнтів. На *другому етапі* нашої роботи проводили оцінку ефективності запропонованих мукозoadгезивних поліфункціональних фітогелів з пребіотиком та антиоксидантом «Квертулін» та з пребіотиком, антиоксидантом, мембранопротектором «Леквін» клініко-лабораторними методами.

У *першому етапі* роботи брало участь 43 пацієнти віком 18-35 років (15 чоловіків та 28 жінок) із захворюваннями пародонта на тлі хелікобактер-асоційованої патології ШКТ (група порівняння). На *другому етапі* у нашому дослідженні брало участь 45 пацієнтів віком 18-35 років, серед яких 10 чоловіків та 35 жінок, із встановленим діагнозом ХКГ та супутньою хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ (ХГ та ХГД), які для оцінки ефективності лікувально-профілактичної дії запропонованих мукозoadгезивних поліфункціональних фітогелів були розділені на дві групи.

Пацієнти всіх трьох груп отримували АХБТ (потрійна терапія за схемою, яка включала в себе два антибактеріальних препарати та інгібітори протонної помпи, а також пре- та пробіотики для загального застосування), призначену лікарем-гастроентерологом. На *першому етапі* дослідження пацієнтам групи порівняння в порожнині рота проводили базову терапію захворювань пародонта згідно із Протоколом. На *другому етапі* дослідження пацієнти першої групи отримували базове стоматологічне лікування ХКГ та додатково їм проводилася місцева терапія у порожнині рота із застосуванням мукозoadгезивного фітогелю «Квертулін» (до складу якого входить пребіотик інουλін, біофлавоноїд кверцетин та цитрат кальцію); пацієнтам другої групи проводилось базове стоматологічне лікування захворювань пародонта та додатково місцева терапія у порожнині рота із застосуванням мукозального фітогелю «Леквін» (основний компонент – гепатопротектор лецитин, також до складу входять пребіотик інουλін, біофлавоноїд кверцетин та цитрат кальцію). Фітогелі застосовували у вигляді аплікацій на слизову оболонку порожнини

рота щоденно двічі на день протягом двох тижнів. Після проведення професійної гігієни порожнини рота пацієнтів навчали як застосовувати мукозoadгезивний фітогель в домашніх умовах. Фітогель наносили тонким шаром (в об'ємі 0,5 мл) на ясна та слизову оболонку порожнини рота за допомогою гігієнічної палички та залишали в такому вигляді на 15-20 хв, після чого пацієнтам не можна було їсти і пити впродовж 20-30 хв. Отже, одну аплікацію фітогелю проводили в стоматологічному кріслі, другу – пацієнти проводили самостійно в домашніх умовах ввечері, після прийому їжі та гігієнічної чистки зубів.

Критеріями включення пацієнтів до досліджуваних груп були наступними: вік – 18-35 років; верифікований діагноз хронічного гастриту та хронічного гастродуоденіту, асоційованих із *Helicobacter pylori* (HP); проведення антихелікобактерної терапії; відсутність гострих або хронічних інфекційних захворювань, іншої соматичної патології; онкологічних захворювань; інформована згода пацієнтів на проведення досліджень.

Для порівняння було також сформовано контрольну групу із 42 пацієнтів того ж віку без соматичної патології, в тому числі шлунково-кишкового тракту та гепато-біліарної системи.

Клінічне обстеження передбачало поглиблене вивчення стоматологічного статусу, а саме стан присінку ротової порожнини (глибину, місце прикріплення вуздечок); стан зубних рядів (прикус, ступінь рухомості зубів, травматична оклюзія); власне ротову порожнину (стан слизової оболонки порожнини рота, прикріплення вуздечки, сухість, наявність зубних відкладень (м'які, тверді, над'ясенні та під'ясенні), пігментованого зубного нальоту, індекс ураження карієсом КПВ, наявність неприємного запаху з порожнини рота), стан тканин пародонта (індекс РМА в модифікації Parma, індекс кровоточивості за Мюлеманном, проба Шиллера-Писарева, визначали глибину пародонтального карману та втрату епітеліального прикріплення) і рівень гігієни порожнини рота (індекси Silness-Loe, Stallard, зубного каменю).

Для визначення стану кісткової тканини проводили рентгенологічне дослідження (ортопантограму).

У ротовій рідині обстежуваних пацієнтів оцінювали швидкість салівації, визначали рівень маркерів запалення (активність еластази, вміст малонового діальдегіду (МДА)), показник мікробного обсіменіння – активність уреаз, стан неспецифічного імунітету – активність лізоциму, активність антиоксидантного ферменту каталази, а також вміст білка. За співвідношенням відносних активностей уреаз і лізоциму розраховували ступінь дисбіозу за А.П.Левицьким, а за співвідношенням активності каталази і вмісту МДА розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс АПІ.

Для верифікації діагнозу ХГ та ХГД всім пацієнтам проводилася езофагогастродуоденоскопія із проведенням біопсії (біопсійний матеріал брали із антрального відділу, тіла шлунку та дванадцятипалої кишки (ДПК)) для проведення гістологічного дослідження та швидкого уреазного тесту (ШУТ) (для діагностики інфекції НР). ШУТ проводили за допомогою тест-систем «Хелпіл-тест» промислового виробництва (ТОВ «Асоціація Медицини и Аналітики», С.-Петербург, РФ).

В порожнині рота здійснювали діагностику інфекції НР за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та ШУТ, останній проводили тест-системами промислового виробництва «Хелпіл-тест». В якості біоматеріалу використовували зубний наліт, отриманий методом зіскоба з вестибулярної поверхні молярів верхньої та нижньої щелеп за допомогою стерильної гладилки.

В результаті клінічного обстеження пацієнтів із хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ (ХГ та ХГД) у всіх пацієнтів були виявлені зміни у тканинах пародонта запально-деструктивного характеру – у 81,4% обстежених хронічний катаральний гінгівіт з наявністю симптомів кровоточивості ясен, набряку ясеневих сосочків та маргінального краю ясен, порушенням рельєфу ясен. Особливу увагу привертає переважання запального компоненту над деструктивним та дистрофічним у структурі патології

пародонта, що підтверджується такими пародонтальними індексами як РМА в модифікації Parma, проба Шиллера-Писарева та індекс кровоточивості за Muhlemann в модифікації Son. Особливостями захворювань пародонта, що перебігають на тлі хелікобактер-асоційованої патології ШКТ, є їх генералізований характер, короткий період ремісії та швидке настання рецидиву. Крім того, у пацієнтів на тлі хелікобактер-асоційованої патології ШКТ виявлений незадовільний рівень гігієни та, як наслідок, більш висока інтенсивність карієсу (високий та дуже високий рівень інтенсивності карієсу) у порівнянні із соматично здоровими пацієнтами.

Після проведеної базової терапії ХКГ, що тривала протягом курсу АХБТ, пацієнти спочатку відзначали покращення стану тканин порожнини рота, проте вже через 1 місяць при об'єктивному обстеженні з'являлись перші ознаки захворювань пародонта, через 3 місяці пацієнти вже відзначали повернення деяких симптомів захворювань ясен таких як кровоточивість ясен, яка виникає як під час чищення зубів, так і під час вживання їжі, неприємний запах з рота, через 6 місяців пацієнти відзначають посилення симптомів захворювань пародонта, що підтверджується при об'єктивному обстеженні та визначенні пародонтальних індексів.

Результати динамічного спостереження за пацієнтами із ХКГ та супутньою хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ наступні. Так, гігієнічні індекси Silness-Loe, Stallard та зубного каменю через 1 місяць від початку лікування були нижчими у 2,87, 2,2 та 9,9 разів відповідно у порівнянні із даними до лікування, що відповідало доброму рівню гігієни порожнини рота, через 3 місяці спостереження відбувається поступове збільшення відповідних індексів, та вже через 6 місяців індекси Silness-Loe, Stallard та зубного каменю збільшуються у 1,2, 1,2 та 1,45 рази у порівнянні із аналогічними даними через 3 місяці, та досягають показників гігієни до лікування, що відповідає незадовільному рівню гігієни. Стан тканин пародонта за даними пародонтальних індексів змінювався наступним чином. Через 1 місяць від початку лікування індекс РМА знизився на 44,5%, через 6

місяців індекс РМА збільшується у 1,5 рази у порівнянні із даними через 1 місяць, та майже досягає вихідного рівня. Аналогічна тенденція спостерігається і з пробою Шиллера-Писарева, і з індексом кровоточивості.

Результати проведеного до лікування біохімічного аналізу ротової рідини у пацієнтів із поєднаною хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ (ХГ та ХГД), виявили наступні зміни у порожнині рота: посилення запальних процесів (у пацієнтів із ХГ та ХГД підвищена активність еластази на 56,7% та 83,3% відповідно), процесів перекисного окиснення ліпідів (у пацієнтів із ХГ та ХГД вміст МДА збільшений у 1,05 та 1,3 рази відповідно), зниження активності системи антиоксидантного захисту (активність каталази у пацієнтів із ХГ та ХГД знижена на 10% та 57% відповідно, індекс АПІ знижений на 38,5% та 29,2% відповідно), зниження місцевої неспецифічної резистентності (зниження активності лізоциму у пацієнтів із ХГ та ХГД в 2,9 та 1,95 разів відповідно), та як наслідок розвиток орального дисбіозу (СД у пацієнтів із ХГ та ХГД збільшений у 6,8 та 19 разів відповідно), який відіграє вирішальну роль у розвитку та погіршенні перебігу запально-дистрофічних процесів ротової порожнини, проте у пацієнтів із супутнім хелікобактер-асоційованим ХГД виявлені порушення перевищують аналогічні показники у пацієнтів із супутнім ХГ.

Результати проведених біохімічних досліджень ротової рідини, виконані у різні терміни спостереження (через 1 та 6 місяців), показали, що базова терапія захворювань пародонта у пацієнтів із хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ, яким був проведений курс АХБТ, не дає стійкого протизапального (через 6 місяців спостереження у пацієнтів із ХГ та ХГД, асоційованими із НР, відбувається достовірне підвищення активності еластази у 1,64 та 1,65 разів відповідно, вміст МДА достовірно збільшується у 2,1, рази у порівнянні із даними через 1 місяць, переважаючи аналогічні показники до лікування), антиоксидантного (через 6 місяців відбувається достовірне зниження активності каталази: у пацієнтів із ХГ – на 35,3%, у пацієнтів із ХГД – на 54,2% ($p_2 < 0,001$) у порівнянні із даними, отриманими через 1 місяць;

аналогічні зміни відбуваються і з індексом АПІ – достовірне зниження індексу АПІ і у пацієнтів із ХГ, і у пацієнтів із ХГД, асоційованими із НР, – у 3,2 та 4,6 рази відповідно, що нижче за показники, отримані до лікування) та антимікробного (через 6 місяців спостереження відбувається повторне підвищення активності уреаз, що навіть переважає вихідні дані, та зниження активності лізоциму у 1,67 та 1,75 рази відповідно через 6 місяців у пацієнтів із ХГ та ХГД, асоційованими із НР, у порівнянні із даними, отриманими через 1 місяць, та нижче аналогічних вихідних даних) ефекту, що призводить до розвитку рецидивів захворювань пародонта та скорочення періодів ремісії.

Результати ідентифікації бактерії НР в ротовій порожнині у пацієнтів даної групи із хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ наступні: за даними ПЛР бактерія НР була виявлена у порожнині рота у 45,5% випадків, за результатами ШУТ – у 86%. Після проведеної базової терапії ХКГ та після курсу АХБТ через 1 місяць у ротовій порожнині за результатами ПЛР НР був виявлений у 27,3% обстежених, за даними ШУТ – у 85,3% пацієнтів; через 6 місяців за результатами ПЛР НР був виявлений у 44,4% обстежених, за даними ШУТ – майже у 100 % випадків. Отримані результати ШУТ свідчать про те, що порожнина рота є резервуаром бактерії НР, та, незважаючи на проведену АХБТ, досягти повної елімінації бактерії в різних біотопах порожнини рота не вдається, що підтверджується нашими дослідженнями, проведеними в динаміці та узгоджується із даними літератури. У ротовій порожнині ШУТ показує загальну уреазну активність, оскільки уреазу в порожнині рота можуть виробляти інші мікроорганізми, що в цілому вказує не лише на наявність НР в порожнині рота, але і про збільшення числа умовно-патогенної та патогенної мікрофлори, що на тлі зниження місцевої неспецифічної реактивності призводить до підтримання та поглиблення орального дисбіозу, що є патогенетичною основою прогресування захворювань пародонта.

Таким чином, для лікування ХКГ у даної групи пацієнтів недостатньо проведення лише базової терапії захворювань пародонта, тому доцільно

додатково проводити підтримуючу терапію в порожнині рота для досягнення довготривалої ремісії та попередження рецидивів захворювання.

На другому етапі дисертаційної роботи в результаті динамічного спостереження за пацієнтами із ХКГ та супутніми хелікобактер-асоційованими ХГ та ХГД отримали наступні результати. У пацієнтів першої групи, які додатково до базової терапії ХКГ застосовували аплікації фітогелю «Квертулін» протягом курсу АХБТ, показники гігієнічних індексів та індексів гінгівіту достовірно знизились вже після закінчення лікування та зберігались на досягнутому рівні протягом періоду спостереження. Так, через 6 місяців спостереження гігієнічні індекси Silness-Loe, Stallard та зубного каменю у порівнянні із даними до лікування були нижчими у 1,15, 1,12 та 2,6 рази відповідно. Стан тканин пародонта також покращився вже після закінчення лікування, що підтверджувалось суб'єктивно, клінічно та даними визначення пародонтальних індексів, при цьому впродовж періоду спостереження показники пародонтальних індексів поступово знижувались. Так, індекс РМА через 1 місяць достовірно зменшився у 1,77 рази, через 6 місяців – майже у 2 рази у порівнянні із даними до лікування. Аналогічна ситуація спостерігалась і з результатами визначення проби Шиллера-Писарева та індексу кровоточивості. У пацієнтів другої групи із ХКГ та супутньою хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ, які додатково до базової терапії ХКГ застосовували фітогель «Леквін», значення гігієнічних та пародонтальних індексів знизилися одразу після закінчення лікування. Так, індекси Silness-Loe, Stallard та зубного каменю у порівнянні із даними до лікування достовірно знизились у 3,4, 2,3 та 4,3 рази відповідно, що свідчить про хороший рівень гігієни, та знаходились на одному рівні протягом періоду динамічного спостереження. Стан пародонтальних тканин за результатами клінічного обстеження значно покращився, що підтверджується даними визначення пародонтальних індексів у різні періоди спостереження. Так, індекс РМА через 1 місяць від початку лікування достовірно знизився у 1,94 рази, через 6 місяців – у 2,5 рази у порівнянні із даними до лікування. Аналогічна ситуація

спостерігалась і з результатами визначення проби Шиллера-Писарева та індексу кровоточивості.

Результати біохімічних досліджень корелюють із даними клінічного обстеження та підтверджують поліфункціональну дію фітогелів. Так, у пацієнтів першої групи на тлі хелікобактер-асоційованої патології ШКТ застосування фітогелю «Квертулін» дозволило через 6 місяців знизити активність запального процесу (активність еластази у пацієнтів із ХГ та ХГД знижується на 36% та 44,4% відповідно), покращити стан антиоксидантної системи порожнини рота (підвищення активності каталази та індексу АПІ), підвищити активність місцевого неспецифічного імунітету (у пацієнтів із ХГ та ХГД через 6 місяців активність лізоциму переважає вихідні дані у 1,6 разів), знизити ступінь мікробного обсіменіння (активність уреаз у пацієнтів із ХГ та ХГД знижується у 1,2 та 1,23 рази відповідно) та як наслідок нормалізувати мікробіоценоз порожнини рота, що наочно відображає СД, розрахований за А.П.Левицьким (у пацієнтів із ХГ та ХГД СД знижений у 1,97 та 1,98 разів відповідно).

За результатами біохімічного аналізу ротової рідини застосування мукозоадгезивного фітогелю «Леквін» у пацієнтів другої групи із хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ дозволило через 6 місяців спостереження знизити активність запального процесу (у пацієнтів із ХГ та ХГД активність еластази знижується на 60,7% та 63,5% відповідно), покращити стан антиоксидантного захисту порожнини рота (у пацієнтів із ХГ та ХГД активність каталази і індекс АПІ залишаються на низькому рівні, досягнутому після закінчення лікування), підвищити активність місцевого неспецифічного імунітету (у пацієнтів із ХГ та ХГД активність лізоциму збільшується у 2,32 та 1,9 разів відповідно), знизити ступінь мікробного обсіменіння (у пацієнтів із ХГ та ХГД активність уреаз знижується у 2,0 та 2,7 рази відповідно) та як наслідок нормалізувати мікробіоценоз порожнини рота, що наочно відображає СД, розрахований за А.П.Левицьким (у пацієнтів

із ХГ та ХГД СД знижений у 4,3 та 3,6 рази у порівнянні із даними до лікування).

У пацієнтів першої та другої групи до лікування та після проведеного комплексного патогенетичного лікування ХКГ проводили ідентифікацію бактерії НР методами ПЛР та ШУТ, за даними яких впродовж періоду спостереження (6 місяців) кількість пацієнтів у яких результати аналізів були позитивними зменшувалась. Результати досліджень, проведених через 6 місяців, були наступними. Застосування «Квертуліну» сприяє зниженню обсіменіння ротової порожнини бактерією НР за даними ПЛР у 3,5 рази та знижує загальну уреазну активність порожнини рота у 2,45 рази за результатами ШУТ, в свою чергу фітогель «Леквін» знижує хелікобактерну експансію порожнини рота у 4,4 рази за даними ПЛР та зменшує загальну уреазну активність у 2,9 рази за результатами ШУТ. Таким чином, мукозoadгезивні поліфункціональні фітогелі «Квертулін» та «Леквін» здатні стримувати ріст патогенної та умовно-патогенної мікрофлори загалом, та, зокрема, проявляють антихелікобактерну активність.

Отже, застосування запропонованих мукозoadгезивних фітогелів «Квертулін» та «Леквін» у пацієнтів із ХКГ, що перебігає на тлі хелікобактер-асоційованої патології ШКТ, які наразі проходять курс АХБТ, чинить позитивний багатосторонній ефект на тканини порожнини рота в цілому та тканини пародонта зокрема, сприяючи ліквідації запального процесу в тканинах пародонта, знижуючи рівень перекисного окислення ліпідів і підвищуючи активність антиоксидантних ферментів. Крім того, вони проявляють імуностимулюючу дію, підвищуючи активність місцевого неспецифічного імунітету ротової порожнини, знижують мікробне обсіменіння ротової порожнини та нормалізують склад оральної мікробіоти, і як наслідок знижуючи ступінь орального дисбіозу.

Обидва гелі є ефективними, але ефект від застосування фітогелю «Квертулін» короткотривалий, немає стійкої ремісії, тоді як при застосуванні фітогелю «Леквін» спостерігається достовірно більш виражений позитивний

ефект, що підтверджується позитивною динамікою клінічних та біохімічних показників, як у найближчі, так і у віддалені періоди спостереження.

Таким чином, базова терапія ХКГ у пацієнтів із хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ, які наразі проходять курс АХБТ, не дає стійкого протизапального, антимікробного та антиоксидантного ефекту, що часто призводить до рецидивів. Додаткове призначення запропонованих нами поліфункціональних антидисбіотичних фітогелів «Квертулін» та «Леквін» має пролонгований протизапальний, антимікробний і антиоксидантний ефект на тканини порожнини рота в цілому та тканини пародонта зокрема.

Ключові слова: хронічний катаральний гінгівіт, хелікобактер-асоційована патологія шлунково-кишкового тракту, *Helicobacter pylori*, антихелікобактерна терапія, оральний дисбіоз, Квертулін, Леквін, антидисбіотичні засоби.

SUMMARY

Bohatu S.I. Clinical and laboratory substantiation of treatment of chronic catarrhal gingivitis in patients against the background of anti-helicobacter therapy. – Qualifying scientific work. Manuscript.

Dissertation for the degree of a candidate of medical sciences (doctor of philosophy) in specialty 14.01.22 "Dentistry". – State Institution "Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery, National Academy of Medical Sciences of Ukraine of Ukraine", Odessa, 2019.

The dissertation substantiates the complex of measures for the treatment and prevention of chronic catarrhal gingivitis (CCG) in patients against the background of helicobacter-associated pathology of the gastrointestinal tract (GIT) (chronic gastritis (CG) and gastroduodenitis (CGD)) undergoing the course of anti-helicobacter therapy (AHBT), which includes, in addition to standard recommendations, the addition of mucosoadhesive polyfunctional phytogels with prebiotic and antioxidant "Kvertulin" and with prebiotic, antioxidant, membrane protector "Lekvin".

The study was carried out in accordance with the bioethical requirements (protocol №131-B 02.11.2018 of the Bioethics Commission of the ONMedU), preserving the confidentiality of personal information about patients. Patients with periodontal diseases were examined against the background of helicobacter-associated pathology of the GIT (CG and CGD), who at the same time underwent dental treatment, as well as being on outpatient treatment in the gastroenterology department and taking the AHBT preparations (according to the Protocol).

To accomplish the tasks of the dissertation, the study was conducted in two stages. At the **first stage** of our work, our goal was to determine the effect of helicobacter-associated diseases of the GIT on the state of periodontal tissues, as well as to conduct a clinical analysis of the influence of AHBT on the state of tissues of the periodontal complex in different monitoring periods, and to justify the expediency of conducting additional supportive therapy in the oral cavity to achieve long remission and prevention of recurrence of periodontal diseases in such patients. At the **second stage** of our work we evaluated the effectiveness of the proposed mucozoadhesive polyfunctional phytogels with prebiotic and antioxidant "Kvertulin" and with prebiotic, antioxidant, membrane protector "Lekvin" by clinical and laboratory methods.

At the *first stage* 43 patients aged 18-35 years old (15 men and 28 women) with periodontal diseases at the background of helicobacter-associated pathology of the GIT (comparison group) took part. At the *second stage* in our study 45 patients aged 18-35 years took part, including 10 men and 35 women, with diagnosed CCG against the background of helicobacter-associated pathology of the GIT (CG and CGD) that were used to assess the effectiveness of the therapeutic and prophylactic action of the proposed mucozoadhesive polyfunctional phytogels were divided into two groups.

Patients of all three groups received AHBT (triple therapy according to the scheme, which included two anti-bacterial agents and proton pump inhibitors, as well as pre-probiotics for general use) prescribed by a gastroenterologist. At the first stage of the study, patients in the comparison group in the oral cavity were performed

the basic therapy of periodontal diseases according to the Protocol. At the second stage of the study, patients in the first group received basic dental treatment of CCG and, in addition, they were given local oral therapy using mucosoadhesive phytogel "Kvertulin" (which includes prebiotic inulin, bioflavonoids quercetin and calcium citrate); for patients of the second group the basic dental treatment of periodontal diseases was performed and additional local therapy in the oral cavity with the use of mucosal phytogel "Lekvin" (the main component is hepatoprotector lecithin, also includes prebiotic inulin, bioflavonoid quercetin and calcium citrate). Phytogels were used as applications on the mucous membrane of the mouth every day, twice daily for two weeks. After conducting professional oral hygiene, patients were taught how to apply mucosoadhesive phytogel at home. The phytogel was applied with a thin layer (in volume of 0.5 ml) to the gum and oral mucosa with a hygienic stick and left in that form for 15-20 minutes, after which patients could not eat and drink for 20-30 minutes. Consequently, one application of phytogel was carried out in a dental office, the second – the patients performed independently at home at night, after eating and hygienic tooth brushing.

The criteria for inclusion of patients in the studied groups were as follows: age – 18-35 years; verified diagnosis of chronic gastritis and chronic gastroduodenitis associated with *Helicobacter pylori* (HP); anti-helicobacter therapy; absence of acute or chronic infectious diseases, other somatic pathology; oncological diseases; informed consent of patients to conduct research.

For comparison, a control group of 42 patients of the same age without somatic pathology, including the gastrointestinal tract and hepatotoxic biliary system, was also formed.

The clinical examination included a detailed study of the dental state, namely the condition of the oral cavity vestibule (depth, place of attachment of bridles); condition of dentition (bite, degree of mobility of teeth, traumatic occlusion); the actual oral cavity (the condition of the mucous membrane of the oral cavity, the attachment of the bridle, dryness, the presence of dental deposits (soft, firm, supragingival, subgingival), pigmented plaque, the index of defeat by the caries of

the CFE, the presence of an unpleasant odour from the oral cavity), the condition of periodontal tissues (index PMA in Parma modification, Mühlemann Bleeding Index, Schiller-Pisarev sample) and oral hygiene level (Silness-Loe, Stallard indices and tartar index). X-ray examination (orthopantomogram) was performed to determine the bone tissue condition.

In the oral liquid of the investigated patients, the rate of salivation was assessed, the level of markers of inflammation was determined (activity of elastase, content of malondialdehyde (MDA)), the index of microbial in-semination - activity of urease, state of non-specific immunity - activity of lysozyme, activity of antioxidant enzymes of catalase, as well as protein content. According to the ratio of relative activity of urease and lysozyme, the degree of dysbiosis (DD) was calculated by A.Levytsky, and the antioxidant-prooxidant index API was calculated on the relationship between the catalase activity and the content of MDA.

To verify the diagnosis of CG and CGD, all the patients were performed esophagofibrogastroduodenoscopy with a biopsy (the biopsy material was taken from the antrum, the stomach and duodenum body) for histological examination and a rapid urease test (RUT) (for the diagnosis of HP infection). The RUT was conducted with the help of test systems "Helpil-test" of industrial production ("Association of Medicine and Analysts" Ltd., St. Petersburg, Russia).

In the oral cavity, the diagnosis of HP infection was also carried out using polymerase chain reaction (PCR) and RUT, which was also performed with the test systems of the industrial production of "HELPIL-test". As a biomaterial, dental plaque obtained by scintigraphy from the vestibular surface of the molars of the upper and lower jaws taken with a sterile stroke was used.

As a result of the clinical examination of patients with helicobacter-associated pathology of the gastrointestinal tract (CG and CGD), all patients have inflammatory-destructive changes in periodontal tissues: in 81.4% of the examined were detected chronic catarrhal gingivitis with symptoms of bleeding gums, edema of the ascetic papillae and marginal edge of the gum, disturbance of gum relief. Particular attention is paid to the predominance of the inflammatory component over

destructive and dystrophic in the structure of the periodontal pathology, as evidenced by periodontal indices such as PMA in the Parma modification, the Schiller-Pisarev sample and the bleeding index for Muhlemann in Son's modification. Features of periodontal diseases on the background of helicobacter-associated pathology of the GIT, are their generalized nature, shorter remission period and a quick relapse. In addition, in patients with helicobacter-associated gastrointestinal pathology, poor hygiene was detected and, consequently, higher caries intensity (high and very high caries intensity) compared with somatic-healthy patients.

After undergoing baseline therapy of CCG during the AHBT course, patients first noted improvement in the oral tissues, but after 1 month, the first signs of periodontal disease appeared in the objective examination, after 3 months, the patients already noted the return of some symptoms of gum disease such as the bleeding of the gums, which occurs both during tooth brushing and during eating, bad breath, after 6 months, patients report an increase in symptoms of periodontal diseases, which is confirmed during an objective examination and determination of periodontal indices.

The results of dynamic monitoring of patients with CCG and concomitant helicobacter-associated pathology of the GIT are as follows. Thus, the hygiene indices for Silness-Loe, Stallard and tartar index were lower at 2.87, 2,2 and 9.9 times compared with the data before treatment, respectively compared to the data before treatment, which was consistent with good oral hygiene, through 3 months of follow-up is a gradual increase in the corresponding indices, and after 6 months the Silness-Loe, Stallard and tartar indices are increased by 1.2, 1.2 and 1.45 times compared with similar data after 3 months and reach hygiene indices before treatment that meets the unsatisfactory level of hygiene. The state of periodontal tissues according to periodontal indices varied as follows. One month after the start of treatment, the index of PMA decreased by 44.5%, after 6 months, the PMA index increased by 1.5 times compared to the data after 1 month, and almost reached the initial data. A similar trend is observed with the Schiller-Pisarev sample and with the bleeding index.

The results of the biochemical analysis of the oral fluid in patients with concomitant helicobacter-associated pathology of the GIT (CG and CGD) before the treatment revealed the following changes in the oral cavity: increased inflammatory processes (in patients with CG and CGD, level of elastase increased by 56.7% and 83.3%, respectively), lipid peroxidation processes (in patients with CG and CGD the MDA content was increased by 1.05 and 1.3 times respectively), decreased activity of the antioxidant defense system (the activity of catalase in patients with CG and CGD was reduced by 10% and 57% corresponding, the API index was reduced by 38.5% and 29.2% respectively), decreased local nonspecific resistance (decrease in lysozyme activity in patients with CG and CGD in 2.9 and 1.95 times respectively), and as a consequence of the development of oral dysbiosis (DD in patients with CG and CGD increased by 6.8 and 19 times respectively), which plays a crucial role in the development and degradation of the course of inflammatory and dystrophic oral processes, but in patients with concomitant helicobacter-associated CGD the violations detected exceed those in patients with concomitant CG.

Results of biochemical studies of oral fluid, performed at different observation periods (after 1 and 6 months), showed that the basic therapy of periodontal diseases in patients with helicobacter-associated pathology of the GIT, which was conducted a course of AHBT, does not provide a stable anti-inflammatory (after 6 months observation in patients with CG and CGD associated with HP, there is a significant increase in the activity of elastase in 1.64 and 1.65 times, respectively, the MDA content significantly increases in 2.1 times compared with data after 1 month, exceeding the similar rates before treatment), anti-oxidant (after 6 months there is a significant decrease in the activity of catalase: in patients with CG - by 35.3%, in patients with CGD - by 54.2% ($p_2 < 0,001$) in comparison with the data obtained in 1 month, similar changes occur with the API index – a significant decrease in the API index and in patients with CG, and in patients with CGD associated with HP – in 3.2 and 4.6 times respectively, which is lower than the rates obtained before treatment) and antimicrobial (after 6 months of observation there is a repeated increase in urease activity, which is even more prevalent of initial data, and a decrease in the

activity of lysozyme in 1.67 and 1.75 times, respectively, after 6 months in patients with CG and CGD associated with HP, as compared with the data obtained in 1 month, and below similar data before the treatment) effect that leads to the development of relapses of periodontal diseases and reduction of remission periods.

The results of identification of HP bacteria in the oral cavity in patients of this group with helicobacter-associated pathology of the GIT were as follows: according to PCR, the HP was detected in the oral cavity in 45.5% of cases, according to the RUT – 86%. After the basic therapy of CCG and after the course of AHBT after 1 month in the oral cavity, according to the PCR results, HP was detected in 27.3% of the patients, according to RUT – in 85.3% of cases; after 6 months, according to the results of PCR, HP was detected in 44.4% of the patients, according to RUT – almost 100% of cases. The results of the RUT indicate that the oral cavity is a reservoir of HP bacteria, and despite the performed AHBT, it is not possible to reach the complete elimination of bacteria in various biotops of the oral cavity, which is confirmed by our research conducted in dynamics and consistent with the literature data. In the oral cavity, RUT shows general urease activity, since other microorganisms can produce urease in the oral cavity, which in general indicates not only the presence of HP in the oral cavity, but also the increase in the number of opportunistic and pathogenic microflora, which, in spite of the decrease of local non-specific reactivity leads to maintenance and deepening of oral dysbiosis, which is the pathogenetic basis of the progression of periodontal diseases.

Thus, for the treatment of CCG in this group of patients it is not enough to conduct only the basic therapy of periodontal diseases, therefore it is necessary to further carry out maintenance therapy in the oral cavity to achieve long-term remission and prevent relapses of the disease.

At the second stage of the dissertation, as a result of dynamic monitoring of patients with CCG and concomitant helicobacter-associated CG and CGD, the following results were obtained. In patients of the first group who in addition to the basic therapy of CCG used the application of phytogel "Kvertulin" during the course of AHBT, hygienic indices and indices of gingivitis significantly decreased after the

end of treatment and were kept at the achieved level during the observation period. After 6 months of observation, the hygienic indices for Silness-Loe, Stallard and tartar index were lower than 1.15, 1.12 and 2.6 times, respectively. The condition of periodontal tissues also improved after the end of treatment, which was confirmed subjectively, clinically and with the definition of periodontal indices, while during the observation period periodontal indexes gradually decreased. Thus, the index of PMA in 1 month significantly decreased by 1.77 times, after 6 months - almost 2 times compared with the data before treatment. A similar situation was observed with the results of the determination of the Schiller-Pisarev sample and the bleeding index. Patients of the second group with CCG and concomitant helicobacter-associated pathology of the GIT, which, in addition to the basic therapy of CCG, used the "Lecvin" phytogel, the significance of the hygiene and periodontal indices decreased immediately after treatment. Thus, the Silness-Loe, Stallard and tartar indices compared with the data before treatment significantly decreased by 3.4, 2.3 and 4.3 times respectively, indicating a good level of hygiene, and remained at one level during the period of dynamic observation. The condition of periodontal tissues according to the results of clinical examination has improved significantly, which is confirmed by the data of the definition of periodontal indices in different observation periods. Thus, the index of PMA in 1 month from the beginning of treatment has significantly decreased by 1.94 times, after 6 months - by 2.5 times compared with the data before treatment. A similar situation was observed with the results of the determination of the Schiller-Pisarev sample and the bleeding index.

The results of biochemical analysis correlate with the data of the clinical examination and confirm the polyfunctional effect of phytogels. Thus, in patients of the first group, against the background of helicobacter-associated pathology of the GIT, the use of phytogel "Kvertulin" allowed to decrease the activity of the inflammatory process after 6 months (the activity of elastase in patients with CG and CGD decreased by 36% and 44.4% respectively), to improve the state of anti-oxidant system of the oral cavity (increased activity of catalase and API index), increase the activity of local non-specific immunity (in patients with CG and CGD in 6 months

the activity of lysozyme exceeds the initial data by 1.6 times), to reduce the degree of microbial contamination (urease activity in patients with CG and CGD is reduced by 1.2 and 1.23 times respectively), and as a consequence normalize microbiocenosis in the oral cavity, which clearly reflects the SD, calculated by A.P.Levytsky (in patients with CG and CGD DD decreased in 1.97 and 1.98 times respectively).

According to the results of biochemical analysis of oral fluid, the use of mucosoadhesive phytogel "Lekvin" in patients of the second group with helicobacter-associated pathology of the GIT, after 6 months of observation, reduced the activity of the inflammatory process (in patients with CG and CGD, the activity of elastase decreased by 60.7% and 63.5 %, respectively), to improve the state of antioxidant protection of the oral cavity (in patients with CG and CGD, catalase activity and API index remain at low level achieved after the end of treatment), increase the activity of local non-specific immunity (in patients with CG and CGD the activity of lysozyme increases in 2.32 and 1.9 times respectively), to reduce the degree of microbial contamination (in patients with CG and CGD, urease activity decreases by 2.0 and 2.7 times, respectively) and as a consequence, normalize microbiocenosis in the oral cavity, which clearly reflects the DD, calculated by A.P.Levytsky (in patients with CG and CGD, DD was reduced by 4.3 and 3.6 times compared with the data before treatment).

In the patients of the first and second groups, before and after the complex pathogenetic treatment of the CCG, HP was identified by the PCR and RUT methods, according to which during the observation period (6 months) the number of patients whose results of the tests were positive decreased. The results of the studies conducted after 6 months were as follows. The use of phytogel "Kvertulin" contributes to a reduction of the amount of oral HP by the data of PCR by 3.5 times and reduces the total urease activity of the oral cavity in 2.45 times on the results of RUT, in turn, the phytogel "Lekvin" reduces the helicobacter expansion of the oral cavity in 4.4 times according to the PCR and reduces the total urease activity by 2.9 times according to the RUT results. Thus, mucosoadhesive polyfunctional phytogels

"Kvertulin" and "Lekvin" are able to restrain the growth of pathogenic and opportunistic microflora in general, and, in particular, exhibit anti-helicobacter activity.

Consequently, the use of the proposed mucosoadhesive phytogels "Kvertulin" and "Lekvin" in patients with CCG, against the background of helicobacter-associated pathology of the GIT, currently undergoing the course of AHBT, has a positive multilateral effect on the tissues of the oral cavity in general and periodontal tissues in particular, contributing the elimination of inflammatory processes in periodontal tissues, reducing the level of peroxidation of lipids and increasing the activity of antioxidant enzymes. In addition, they exhibit immunostimulatory effects, increasing the activity of local nonspecific oral immunity, reducing the microbial contamination of the oral cavity and normalizing the composition of oral microbiota, and as a consequence, reducing the degree of oral dysbiosis.

Both gels are effective, but the effect of the use of phytogel "Kvertulin" is short-term, there is no stable remission, whereas when using phyticell "Lecvin" there is a significantly more positive effect, which is confirmed by positive dynamics of clinical and biochemical parameters, both in the near and in remote observation periods.

Thus, the base therapy of CCG in patients with helicobacter-associated pathology of GIT, which are currently undergoing a course of AHBT, does not provide a stable anti-inflammatory, antimicrobial and anti-oxidant effect, which often leads to relapse. The additional use of the proposed polyfunctional anti-dysbiotic phytogels "Kvertulin" and "Lekvin" has a prolonged anti-inflammatory, antimicrobial and antioxidant effect on the tissues of the oral cavity in general and periodontal tissue in particular.

Key words: chronic catarrhal gingivitis, helicobacter-associated pathology of gastrointestinal tract, *Helicobacter pylori*, anti-helicobacter therapy, oral dysbiosis, Kvertulin, Lekvin, anti-dysbiotics.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА:

1. Богату С.І. Стан тканин ротової порожнини у хворих на гастрит / С.І.Богату, І.І.Яременко, О.А.Любченко, С.А.Шнайдер, А.П.Левицький // Вісник стоматології. – 2017. – №4. – С. 23-26.
2. Богату С.І. Поєднана патологія: захворювання пародонта та гастродуоденальної зони (огляд літератури) / С.І.Богату // Інновації в стоматології. – 2017. – №3-4. – С.40-46.
3. Богату С.І. Стан тканин ротової порожнини у хворих на гастродуоденіт / С.І.Богату, І.І.Яременко, О.А.Любченко, А.П. Левицький // Вісник стоматології. – 2018. – №1. – С. 28-31.
4. Богату С.І. Сучасні методи діагностики інфекції *Helicobacter pylori* у шлунку та порожнині рота / С.І.Богату, О.А.Любченко, Т.В.Кравець, С.А.Шнайдер // Вісник стоматології. – 2018. – №3. – С.6-14.
5. Шнайдер С.А. Лікувально-профілактична дія на стан ротової порожнини хворих на гастрит мукозо-адгезивних фітогелів «Квертулін» і «Леквін» / С.А.Шнайдер, С. І. Богату, І. І. Яременко, О.А.Любченко, І.О.Селіванська // Вісник стоматології. – 2018. – №4. – С.24-28.
6. Bogatu S.I. The effect of mucosal-adhesive phytogels “Kvertulin” and “Lekvin” on the state of the oral cavity in patients with *Helicobacter pylori*-associated pathology of gastroduodenal area by the data of dental indices / S.I.Bogatu // Journal of Education, Health and Sport. – 2019. – №9(1). – P.165-184.
7. Богату С.І. Стоматопротекторна дія антидисбіотичних засобів у хворих на гастродуоденіт / С.І.Богату, І.І.Яременко, О.А.Любченко, І.О.Селіванська // Одеський медичний журнал. – 2019. – №1. – С.34-38.
8. Богату С.І. Санація порожнини рота як необхідна умова вторинної профілактики захворювань шлунку та дванадцятипалої кишки (ДПК), асоційованих із *Helicobacter pylori* (HP) / С.І.Богату // Медицина третього тисячоліття: міжвузівська конференція молодих вчених та студентів, м.Харків, 19 січня 2016 р.: тези допов. – Харків, 2016. – С.408-409.

9. Bogatu S. Is the association between gastric *Helicobacter pylori* infection and oral pathology? / S.Bogatu // IX International Interdisciplinary Scientific Conference Of Young Scientists And Medical Students “Actual Problems of Clinical And Theoretical Medicine”, Kharkiv, 2016: Abstract book. – Kharkiv, 2016. – P.81-82.

10. Богату С.І. Діагностика інфекції *Helicobacter pylori* у шлунку та в порожнині рота / С.І.Богату // Медицина третього тисячоліття: міжвузівська конференція молодих вчених та студентів, м.Харків, 16-17 січня 2017 р.: тези допов. – Харків, 2017. – С. 432-434.

11. Богату С.І. Стан тканин ротової порожнини у пацієнтів із хронічним гастритом типу В / С.І.Богату // Медицина третього тисячоліття: міжвузівська конференція молодих вчених та студентів, м.Харків, 22-24 січня 2018 р.: тези допов. – Харків, 2018. – С.296-297.

12. Богату С.І. Гомеостаз ротової порожнини у хворих із хелікобактер-асоційованою патологією гастродуоденальної зони / С.І.Богату // Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених): науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 100-річчю з дня народження С.І.Корхова, м.Одеса, 19-20 квітня 2018 р.: тези допов. – Одеса, 2018. – С.146.

13. Богату С.І. Вплив лецитинвмісного мукозoadгезивного фітогелю на стан тканин ротової порожнини у пацієнтів із хронічним гастродуоденітом (ХГД) на тлі антихелікобактерної терапії / С.І.Богату // Медицина третього тисячоліття: міжвузівська конференція молодих вчених та студентів, м.Харків, 29-31 січня 2019 р.: тези допов. – Харків, 2019. – С.536-539.

14. Поліфункціональний антидисбіотичний засіб «Леквін» та його застосування для профілактики стоматологічних захворювань (методичні рекомендації) / А.П.Левицький, О.А.Макаренко, І.О.Селіванська [та ін.]. – Одеса: КП «Одеська міська друкарня», 2018. – 16с.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	27
ВСТУП.....	28
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ДАНІ ПРО РОЗПОВСЮДЖЕНІСТЬ ТА СТРУКТУРУ, ДІАГНОСТИКУ ТА ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТА НА ФОНІ ЗАХВОРЮВАНЬ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ, АСОЦІЙОВАНИХ З HELICOBACTER PYLORI (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	39
1.1. Інфекція <i>Helicobacter pylori</i> та хелікобактер-асоційована патологія гастроудоденальної зони.....	39
1.1.1. Розповсюдженість хелікобактерної інфекції.....	39
1.1.2. Мікробіологічна характеристика <i>Helicobacter pylori</i>	42
1.1.3. Патогенетична роль <i>Helicobacter pylori</i> у розвитку захворювань людини.....	44
1.1.4. Порожнина рота – вторинний ареал існування <i>Helicobacter pylori</i> в організмі людини.....	49
1.1.5. Сучасні методи діагностики хелікобактеріоза.....	52
1.1.6. Хелікобактер-асоційована патологія гастроудоденальної зони (хронічний гастрит та гастроудоденіт)	59
1.2. Ерадикація <i>Helicobacter pylori</i>	61
1.2.1. Схеми антихелікобактерної терапії для загального застосування.....	61
1.2.2. Ускладнення антихелікобактерної терапії.....	64
1.3. Коморбідність захворювань пародонта та гастроудоденальної зони.....	65
1.4. Дисбіоз та антидисбіотичні засоби.....	69
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	77
2.1. Загальна характеристика груп хворих.....	78
2.2. Методи дослідження.....	81
2.2.1. Клінічне обстеження порожнини рота.....	81
2.2.2. Інструментально-лабораторні методи дослідження.....	82

	25
2.2.2.1. Інструментальні методи дослідження.....	82
2.2.2.2. Морфологічні методи дослідження.....	83
2.2.2.3. Біохімічні методи діагностики інфекції <i>Helicobacter pylori</i> ...	83
2.2.3. Біохімічні методи дослідження.....	84
2.2.4. Молекулярно-біологічні методи дослідження.....	90
2.3. Схеми лікування.....	91
2.3.1. Схеми антихелікобактерної терапії.....	91
2.3.2. Схема лікування хронічного катарального гінгівіту у пацієнтів на тлі хелікобактер-асоційованої патології шлунково-кишкового тракту.....	92
2.3.3. Характеристика і методика застосування мукозoadгезивних поліфункціональних фітогелів.....	93
2.3.3.1. Характеристика і методика застосування мукозoadгезивного поліфункціонального фітогелю «Квертулін».....	93
2.3.3.2. Характеристика і методика застосування мукозoadгезивного поліфункціонального фітогелю «Леквін».....	95
2.4. Статистичні методи аналізу.....	97
2.5. Забезпечення вимог біоетики.....	97
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИДИСБІОТИЧНИХ ЗАСОБІВ У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТА У ПАЦІЄНТІВ НА ТЛІ ХЕЛІКОБАКТЕР-АСОЦІЙОВАНОЇ ПАТОЛОГІЇ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ, ЩО ПРОХОДЯТЬ КУРС АНТИХЕЛІКОБАКТЕРНОЇ ТЕРАПІЇ.....	
3.1. Клінічна оцінка стану порожнини рота у пацієнтів із хелікобактер-асоційованою патологією шлунково-кишкового тракту.....	98
3.2. Оцінка біохімічних показників ротової рідини у пацієнтів із хелікобактер-асоційованою патологією шлунково-кишкового тракту у динаміці спостереження.....	111
3.3. Діагностика бактерії <i>Helicobacter pylori</i> у ротовій порожнині.....	126

РОЗДІЛ 4. КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ МУКОЗОАДГЕЗИВНИХ ПОЛІФУНКЦІОНАЛЬНИХ ФІТОГЕЛІВ «КВЕРТУЛІН» ТА «ЛЕКВІН» У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО КАТАРАЛЬНОГО ГІНГІВІТУ У ПАЦІЄНТІВ НА ТЛІ ХЕЛІКОБАКТЕР-АСОЦІЙОВАНОЇ ПАТОЛОГІЇ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ, ЩО ПРОХОДЯТЬ КУРС АНТИХЕЛІКОБАКТЕРНОЇ ТЕРАПІЇ.....	133
4.1. Клінічне вивчення ефективності мукозоадгезивних поліфункціональних фітогелів «Квертулін» та «Леквін» у пацієнтів із хронічним катаральним гінгівітом на тлі хелікобактер-асоційованої патології шлунково-кишкового тракту у динаміці лікування.....	133
4.2. Оцінка біохімічних показників ротової рідини у пацієнтів із хелікобактер-асоційованою патологією шлунково-кишкового тракту після застосування мукозоадгезивних поліфункціональних фітогелів «Квертулін» та «Леквін» у динаміці лікування.....	148
4.3. Діагностика бактерії <i>Helicobacter pylori</i> у ротовій порожнині у динаміці лікування.....	197
РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	210
ВИСНОВКИ.....	227
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	230
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	231

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- АДЗ – антидисбіотичні засоби
АОЗ – антиоксидантні засоби
АОС – антиоксидантна система
АПІ – антиоксидантно-прооксидантний індекс
АФК – активні форми кисню
АХБТ – антихелікобактерна терапія
ГДЗ – гастродуоденальна зона
ДПК – дванадцятипала кишка
ЕТ – ерадикаційна терапія
ЕФГДС – езофагофіброгастродуоденоскопія
ЗЗП – запальні захворювання пародонта
ІПП – інгібітори протонної помпи
МДА – малоновий діальдегід
ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція
ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів
СД – ступінь дисбіозу
СО – слизова оболонка
СОПР – слизова оболонка порожнини рота
СОШ – слизова оболонка шлунку
УПМ – умовно-патогенна мікрофлора
ФОС – фруктоолігосахариди
ХГ – хронічний гастрит
ХГД – хронічний гастродуоденіт
ХГП – хронічний генералізований пародонтит
ХКГ – хронічний катаральний гінгівіт
ШКТ – шлунково-кишковий тракт
ШУТ – швидкий уреазний тест
НР – *Helicobacter pylori*

ВСТУП

Актуальність теми. На сучасному етапі розвитку медицини найбільшу значимість мають питання, які знаходяться на межі декількох спеціальностей, наприклад стоматології і гастроентерології. Таке об'єднання не випадкове: пояснюється спільністю ембріонального розвитку, нейрогуморальної регуляції та морфофункціональною схожістю порожнини рота і гастродуоденальної зони (ГДЗ), крім того для сучасного пацієнта характерна поліморбідність, коли є необхідність лікування захворювань ротової порожнини на тлі загальносоматичної патології, зокрема шлунково-кишкового тракту (ШКТ) (Цепов Л.М., Николаев А.И., 2003; Горбачева И.А., Кирсаков А.И., Орехова Л.Ю., 2004; Карабушина И.В., 2005; Горбачёва И.А., 2008; Лепилин А.В. и соавт., 2008; Ерёмин О.В. и соавт., 2009; Косюга С.Ю., Варванина С.Э., 2015) [1-8]. Слизова оболонка порожнини рота (СОПР) представляє собою потужне рецепторне поле, яке сприймає рефлекторні впливи з будь-якого органу (Лукиных Л.М., 2004; Данилевський М.Ф. та співавт., 2010; Барер Г.М., 2010) [9-11]. Вказане вище створює умови для розвитку синдрому «взаємного обтяження» при розвитку патологічного процесу в порожнині рота та органах травлення (Осипова Ю.Л., Булкина Н.В., 2011) [12].

На сьогоднішній день однією з найголовніших проблем сучасної стоматології є захворювання пародонта, що пояснюється їх значною поширеністю та подальшим прогресуванням з віком, серед осіб віком 35-44 роки (люди працездатного віку) поширеність захворювань пародонта складає понад 75%, що переводить цю проблему із медичної площини у розряд медико-соціальної. Це пояснюється ранньою втратою зубів у таких пацієнтів, що призводить до функціональних порушень (як з боку органів ротової порожнини, так і з боку ШКТ), порушення естетики та наявності психологічних зажимів, утворення вогнищ хронічної інфекції, зниження резистентності організму і як наслідок погіршення якості життя людей активного віку [13-16]. Захворювання пародонта значно впливають на

здоров'я населення, працездатність та якість життя в цілому, що надає питанням своєчасної діагностики, лікування та профілактики ЗЗП важливу медико-соціальну значущість (Чобанов Р.Э., Мамедов Р.М., 2009; Бойченко О.М., Сідаш Ю.В., 2013) [17,18].

Серед населення України, залежно від віку та регіону, поширеність захворювань пародонта становить до 98% за даними різних авторів (Косенко К.Н., 2003; Павленко О.В. и соавт., 2005; Борисенко А.В., 2008; Чумакова Ю.Г., 2008) [19-21], при цьому більш ніж у половини обстежених виявляють супутні захворювання [21].

Серед етіологічних факторів запальних захворювань пародонта (ЗЗП) важливу роль відіграє зубний наліт, що представляє собою мікробну асоціацію пародонтопатогенів, яку на сьогоднішній день називають біоплівкою, причому бактерії, що входять до її складу довгий час зберігаються в організмі хазяїна та стають недоступними як для антибактеріальних препаратів, так і для факторів гуморального та клітинного імунітету макроорганізму [22-24]. Також виділяють ряд загальносоматичних факторів, які сприяють та впливають на розвиток ЗЗП: серцево-судинна патологія, атеросклероз, захворювання ЛОР-органів, патологія ендокринної та сечовидільної системи, захворювання ШКТ, а також гепатобіліарної системи (Цепов Л.М., Николаев А.И., 2003; Косенко К.Н., Гончарук Л.В., 2006; Лепилин А.В. и соавт., 2008; Ерёмин О.В. и соавт., 2009; Арутюнов С.Д. и соавт., 2009; Булкина Н.В., Осипова Ю.Л., 2012) [25-30]. Так, серед пацієнтів із патологією ШКТ запальні захворювання пародонта зустрічаються у 87,7-91,8% випадків, що пояснюється тісними анатомо-фізіологічними та морфофункціональними зв'язками ротової порожнини та ШКТ. При цьому ступінь ураження тканин пародонта тісно корелює із важкістю та тривалістю соматичної патології (Сурмаев Э.В., 2004; Арутюнов С.Д., Маев И.В., Романенко Н.В., 2004; Гончарук Л.В., Косенко К.Н., Гончарук С.Ф., 2011; Манащук Н.В., Чорній Н.В., Шманько В.В., 2011; Лукина Г.И., 2011; Осипова Ю.Л., Булкина Н.В., 2011; Мкртчян З.Г., 2011; Чуйкин С.В.,

Баширова Т.В., 2011; Проданчук А.І. та співавт., 2012; Швець І.Є., 2015) [12,20, 31-38].

У розвитку таких захворювань ШКТ як хронічний гастрит (ХГ), хронічний гастродуоденіт (ХГД), виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки (ВХШ та ДПК) MALT-лімфоми та раку шлунку (з 1994 р. експертами Міжнародного Агентства з дослідження раку (IARC) віднесений до канцерогенів першого класу) доведена роль бактерії *Helicobacter pylori* (HP) (Аруин Л.И., Капуллер П.Л., Исаков В.А., 1998; Пиманов С.И., 2000; Шкитин В.А., Шпирна А.И., Старовойтов Г.Н., 2002; Передерій В.Г., Ткач С.М., 2009; Ткач С.М., 2009;) [39-43]. Розповсюдженість ХГ серед захворювань ШКТ складає 35%, тоді як серед захворювань шлунку – 85% (Григорьев П.Я., Яковенко А.В., 2001) [44]. В свою чергу ХГ типу В (асоційований із HP) переважає над іншими типами та займає до 85% у структурі хронічних гастритів (Аруин Л.И. и соавт., 1993) [45,45-48].

Інфекція HP є однією з найбільш розповсюджених у всьому світі, поряд із *Streptococcus mutans*, який викликає карієс (D.Y.Graham, 1997). Згідно останніх інформаційних оцінок до 50% населення у всьому світі інфіковані цим мікроорганізмом, причому у розвинутих країнах (країни Західної Європи, США) його розповсюдженість значно менша у порівнянні із країнами, що розвиваються (Латинська Америка, Африка), де вже більшість дітей інфіковані HP до 10-річного віку [39,45]. В Україні середній рівень інфікованості HP серед дорослого населення досить високий і складає 70-80% (Скрыпник И.Н., 2014; Ткач С.М., 2015) [49,50].

Вважали, що єдиним природнім місцем існування HP, є слизова оболонка шлунку, хоча Барі Маршал вказував на можливість існування позагастрального джерела інфекції HP, в першу чергу ротової порожнини. Численними дослідженнями зарубіжних вчених доведено наявність HP в різних біотопах порожнини рота: слині, зубному нальоті, пародонтальних карманах, афтах при хронічному рецидивуючому афтозному стоматиті, гнійних виділеннях та на поверхні зубних протезів (Shimoyama T., Horie N.,

Kato T. et al., 2000; Silva D.G. et al., 2010; Momtaz H., Soud N., Dabiri H. et al., 2012; Testerman T.L., Morris J., 2014; Shahnwaz K., Tabassum H., Shahnawaz K., 2015; Gomes C.C. et al., 2016; Yee J.K.C., 2017; Krzyzek P., Gosciniak G., 2018) [51-58]. Було встановлено, що після курсу антибактеріальної терапії мікроорганізми зникали зі шлунку, але виявлялись у зубному нальоті (Афанасенкова Т.Е., 2015) [59]. В зв'язку з цим ротову порожнину розглядають як перманентний резервуар бактерії НР та джерело самозараження та реінфекції у хворих після успішної ерадикації НР у шлунку (Цимбалістов А.В., Робакидзе Н.С., 2000; Базилян Э.А. и др., 2008; De La Garza-Ramos et al., 2013; Gonzalez-Salazour F. et al., 2014, Adler I. et al., 2014; Афанасенкова Т.Е., Дукова В.С., Янковая Т.Н., 2014) [60-65]. В останні роки обсіменіння порожнини рота НР стали враховувати як фактор, що впливає на розвиток та перебіг стоматологічних захворювань (Сойхер М.Г., 1998; Борисенко А.В., Линовицкая О.В., 2002; Робакидзе Н.С., 2000; Мосеева М.В., Белова Е.В., Вахрушев Я.М., 2010; Орлова Е.С. и соавт., 2015) [66-70].

У пацієнтів із хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ ЗЗП такі як хронічний катаральний гінгівіт (ХКГ) та хронічний генералізований пародонтит (ХГП) мають певні особливості: зустрічаються частіше, мають більш тяжкий та активний перебіг, генералізований характер та коротший період ремісії. Поширеність та тяжкість ХКГ та ХГП залежить від ступеню хелікобактерної експансії слизової оболонки шлунку та ДПК [12,20,71].

«Золотим стандартом» в лікуванні НР-асоційованої патології є застосування різних схем антихелікобактерної (ерадикаційної) терапії (АХБТ), а саме – потрійної, послідовної та квадротерапії, яка базується на положеннях Маастрихту-III, IV та клінічних настановах МОЗ України [72,73]. В останні роки при проведенні ерадикаційної терапії виявились серйозні проблеми, однією з яких є широке використання антибіотиків (Дугина В.В., Хрулева Н.С., 2009) [74], що викликає зміну мікробного пейзажу (як за якісним, так і за кількісним складом) та призводить до розвитку дисбіозу (у кишківнику і в порожнині рота) (Маев И.В. и соавт., 2012; Бабак О.Я.,

Башкирова А.Д., 2015) [75,76], який призводить до загострення та обтяження основних стоматологічних захворювань – карієсу, стоматиту, захворювань пародонта (Левицький А.П. зі співав.,2008; Томилина Т.В., 2013) [77,78]. За даними провідних вчених, ЗЗП на фоні дисбіозу перебігають з певними особливостями: більш виражені ознаки запалення, генералізація патологічного процесу відбувається раніше, стійкість до традиційної терапії та нестійка ремісія (Маев І.В., Айвазова Р.А., Самсонов А.А., Андреев Н.Г.,2012) [75]. Для усунення дисбіозу порожнини рота використовують препарати про- та пребіотиків у вигляді аплікацій на слизову оболонку порожнини рота (Левицький А.П., 2008; Левицький А.П. та співав., 2013; Воронкова Г.В., Смаглюк Л.В., Левицький А.П., 2013; Поліщук Т.В., Скрипников П.М., 2013; Левицький А.П., 2014; Глазунов О.А., 2015) [77,79-83].

Все сказане вище робить питання вивчення поєднаної патології тканин пародонта та ГДЗ, асоційованої із НР, а також профілактики ускладнень, що виникають при АХБТ, актуальним.

Аналіз джерел наукової інформації показав, що біохімічні показники, зміни гомеостазу в порожнині рота у пацієнтів із ХГ типу В та ХГД, асоційованим із НР, вивчені недостатньо.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану НДР кафедри загальної стоматології ОНМедУ: «Особливості діагностики і клінічного перебігу захворювань пародонта та слизової оболонки порожнини рота в осіб молодого віку, сучасні методи їх профілактики та лікування» (УДК 616.31-07-08-053.81№ держреєстрації 0114U007010) та НДР ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої стоматології Національної академії медичних наук України»: «Вивчити дисбіотичні аспекти патогенезу неінфекційних захворювань, включаючи стоматологічні» (шифр НДР НАМН 100.17.НДР0117U007012). Здобувач є співвиконавцем окремих фрагментів вищевказаних тем.

Мета дослідження. Підвищити ефективність лікування хронічного катарального гінгівіту у пацієнтів із хелікобактер-асоційованою патологією шлунково-кишкового тракту, що проходять курс антихелікобактерної терапії, шляхом включення в схему базової терапії хронічного катарального гінгівіту мукозoadгезивних поліфункціональних фітогелів, до складу яких входять пребіотики, біофлавоноїди та гепатопротектори.

Завдання дослідження:

1. Вивчити клінічні особливості стану тканин порожнини рота та біохімічні показники ротової рідини у пацієнтів із хелікобактер-асоційованою патологією шлунково-кишкового тракту (хронічний гастрит та гастродуоденіт).

2. Оцінити можливість застосування діагностичних методів визначення *Helicobacter pylori* в шлунку для його ідентифікації в порожнині рота.

3. Вивчити зміни стану ротової порожнини у пацієнтів із хелікобактер-асоційованою патологією шлунково-кишкового тракту (хронічний гастрит та гастродуоденіт) після проведеної антихелікобактерної терапії за допомогою клінічних, біохімічних та молекулярно-генетичного методів та обґрунтувати необхідність комплексного патогенетичного лікування хронічного катарального гінгівіту у даної групи пацієнтів.

4. Запропонувати схему лікування хронічного катарального гінгівіту у пацієнтів із хелікобактер-асоційованою патологією шлунково-кишкового тракту (хронічний гастрит та гастродуоденіт), що проходять курс антихелікобактерної терапії, із застосуванням мукозoadгезивних поліфункціональних фітогелів «Квертулін» та «Леквін» та оцінити її лікувально-профілактичну ефективність клініко-лабораторними методами.

Об'єкт досліджень: хронічний катаральний гінгівіт у пацієнтів із хронічним гастритом та хронічним гастродуоденітом, асоційованими із *Helicobacter pylori*.

Предмет дослідження: обґрунтування та оцінка ефективності застосування поліфункціональних мукозoadгезивних фітогелів для лікування хронічного катарального гінгівіту у пацієнтів із хелікобактер-асоційованою патологією шлунково-кишкового тракту (хронічний гастрит та гастродуоденіт), що проходили курс антихелікобактерної терапії

Методи дослідження: клінічні, клініко-лабораторні (біохімічні, морфологічні, молекулярно-генетичні), статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше клінічними дослідженнями встановлено, що у 60% пацієнтів з запальними захворюваннями пародонту на тлі хелікобактер-асоційованої патології гастродуоденальної зони відбувається рецидив захворювання після курсу антихелікобактерної терапії.

Вперше біохімічними дослідженнями ротової рідини у пацієнтів із хелікобактер-асоційованими хронічним гастритом та гастродуоденітом встановлено пригнічення місцевого неспецифічного імунітету (зниження активності лізоциму в 1,95-2,9 разів), посилення запальних змін у тканинах пародонту (активність еластази підвищена на 56,7%-83,3%, вміст МДА збільшений у 1,05-1,3 рази), зниження активності антиоксидантного захисту (активність каталази знижена на 10%-57%, індекс АПІ знижений на 29,2%-38,5%), посилення мікробного обсіменіння порожнини рота (активність уреазу збільшується в 1,6-5,14 разів) та як наслідок розвиток орального дисбіозу (СД збільшений у 6,8-19 разів).

Вперше показано, що у пацієнтів із хронічним катаральним гінгівітом, що перебігає на тлі хелікобактер-асоційованої патології ШКТ, відбувається розвиток орального дисбіозу, визначеного ферментативним методом за А.П.Левицьким, що посилюється після проведення антихелікобактерної терапії.

Вперше показано, що швидкий уреазний тест, який є непрямим методом діагностики інфекції НР, у порожнині рота може слугувати маркером змін

загальної уреазної активності, що свідчить про зсув оральної мікробіоти у бік патогенної та умовно-патогенної.

Вперше запропоновано використання поліфункціональних мукозoadгезивних фітогелів «Квертулін» та «Леквін», до складу яких входить пребіотик інουλін, біофлавоноїд кверцетин, цитрат кальцію, а також додатково лецитин у фітогелі «Леквін», в базовій терапії лікування та профілактики рецидивів хронічного катарального гінгівіту, що виникають у пацієнтів із хелікобактер-асоційованим хронічним гастритом та гастродуоденітом під час проведення антихелікобактерної терапії. Це дозволило знизити активність запального процесу («Квертулін» знижує активність еластази на 36%-44,4%, «Леквін» – на 60,7%-63,5%), підвищити антиоксидантний («Квертулін» сприяє нормалізації активності каталази та індексу АПІ, «Леквін» збільшує активність каталази та індекс АПІ в 1,8 та 2,4 рази) та неспецифічний антимікробний («Квертулін» підвищує активність лізоциму у 1,6 рази, «Леквін» – в 1,9-2,32 рази) захист та як наслідок нормалізувати мікробіоценоз порожнини рота («Квертулін» сприяє зниженню СД у 1,97-1,98 рази, «Леквін» – у 3,6-4,3), а також сповільнюють ріст НР в порожнині рота (за даними ПЛР «Квертулін» знижує обсіменіння порожнини рота НР у 3,5 рази, «Леквін» – у 4,4 рази). Мукозoadгезивний фітогель «Леквін» є більш ефективним та має більш довготривалу лікувальну дію. Це покращує переносимість терапії основного захворювання та підвищує прихильність пацієнтів до лікування.

Практичне значення отриманих результатів.

На підставі вивчення особливостей клінічного перебігу та спільних ланок патогенезу хронічного катарального гінгівіту та хелікобактер-асоційованої патології гастродуоденальної зони, а також наслідків впливу антихелікобактерної терапії у порожнині рота, а саме: пригнічення місцевого неспецифічного імунітету, зсуву мікробного пейзажу у бік патогенної та умовно-патогенної мікрофлори, посилення запальних змін у тканинах пародонту, зниження активності антиоксидантного захисту та значному дисбіотичному зсуві в порожнині рота, що нівелюється за рахунок створення

схем лікування із використанням поліфункціональних мукозoadгезивних фітогелів «Квертулін» та «Леквін», диспансерного моніторингу хворих, визначені терміни спостереження та обсяг лікувально-профілактичних заходів.

Автором розроблено та впроваджено в практику охорони здоров'я патогенетично обґрунтований метод комплексного лікування хворих на хронічний катаральний гінгівіт на тлі антихелікобактерної терапії патології гастродуоденальної зони. Доведено, що максимальний ефект комплексного лікування, а також профілактики прогресування захворювання досягається шляхом застосування даного курсу терапії у відповідності до клініко-біохімічних характеристик хворих.

Показано, що використання запропонованого мукозoadгезивного фітогелю «Леквін» у пацієнтів із хронічним катаральним гінгівітом на тлі хелікобактер-асоційованої патології шлунково-кишкового тракту (хронічний гастрит та гастродуоденіт), що проходять курс антихелікобактерної терапії, чинить пролонговану протизапальну (зниження активності еластази на 60,7% та 63,5%), антиоксидантну (підвищення активності каталази та індексу АПІ в 1,8 та 2,4 рази), пародонтопротекторну (зниження РМА% в 2,5 рази), мукозопротекторну, ангіопротекторну дію (індекс кровоточивості за Мюлеманном знижується в 2,2 рази), підвищує активність антимікробного захисту порожнини рота (активність лізоциму підвищується в 2,32 та 1,9 рази), зменшує прояви орального дисбіозу (СД знижується у 4,3 та 3,6 рази) як у найближчі, так і у віддалені терміни спостереження, що дозволяє досягти стабілізації процесу в тканинах пародонта, подовжити період ремісії та зменшити рецидивування, а також сприяє покращенню переносимості терапії основного захворювання та підвищенню прихильності пацієнтів до лікування.

Результати дисертаційної роботи впроваджені у практичну діяльність поліклінічного відділення ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», КУ «Міська стоматологічна поліклініка №1» м.Одеси, КУ «Міська стоматологічна поліклініка №3» м.Одеси, ПП

«Стоматологічна клініка «PhilDent» (м.Одеса), «Центр стоматології «МК» (м.Одеса). Матеріали дисертаційного дослідження використовуються у навчальному і лікувальному процесі кафедри загальної стоматології ОНМедУ.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є особистою науковою роботою автора, який сумісно з науковим керівником опрацював ідею, визначив мету та завдання дослідження, здійснив розробку основних теоретичних та практичних положень. Дисертантом проведено інформаційно-патентний пошук, аналіз даних наукової літератури з проблеми, обґрунтовано напрями дослідження, виконано набір та обробку фактичного матеріалу. Особисто розроблено лікувально-профілактичні схеми. Статистична обробка результатів, їх інтерпретація, узагальнення та висновки здійснено самостійно. Власноручно написані всі розділи дисертації та основна частина в опублікованих працях.

Клінічні дослідження здійснені на базі гастроентерологічного відділення КУ «Міська клінічна лікарня №10» м. Одеса та кафедри загальної стоматології Одеського національного медичного університету. Лабораторні дослідження виконано на базі віварію та лабораторії біохімії та ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України», дослідження структури тканин виконано на базі патоморфологічної лабораторії Одеського обласного онкологічного диспансеру, молекулярно-генетичні дослідження виконано на базі ПП «Медична лабораторія Сіместа», м.Одеса.

У наукових працях, опублікованих у співавторстві, участь дисертанта є визначальною, матеріали та висновки належать здобувачу.

Апробація результатів дисертації. На етапах виконання дисертаційної роботи її основні положення були оприлюднені і обговорені на Міжвузівській конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 2016); IXth International Interdisciplinary Scientific Conference of Young Scientists and medical students «Actual problems of clinical and theoretical medicine» (Kharkiv, 2016); Міжвузівській конференції молодих вчених та

студентів «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 2017); Міжвузівській конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 2018); Науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 100-річчю з дня народження С.І.Корхова «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених)» (Одеса, 2018); Міжвузівській конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 2019).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 14 наукових праць, із них 7 статей (6 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України (в тому числі 1 огляд літератури), 1 стаття – у наукових виданнях інших країн), 6 тез доповідей в матеріалах наукових конференцій, 1 методичні рекомендації.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 261 сторінці комп'ютерного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 2 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел. Робота ілюстрована 38 таблицями, 31 рисунками. Список використаних літературних джерел включає 273 видань (з них англомовних 62).

РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ДАНІ ПРО РОЗПОВСЮДЖЕНІСТЬ ТА СТРУКТУРУ, ДІАГНОСТИКУ ТА ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТА НА ФОНІ ЗАХВОРЮВАНЬ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ, АСОЦІЙОВАНИХ З *HELICOBACTER PYLORI* (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Інфекція *Helicobacter pylori* та хелікобактер-асоційована патологія гастродуоденальної зони

1.1.1. Розповсюдженість хелікобактерної інфекції.

Ідея про інфекційну природу ХГ та виразкової хвороби з'явилася ще в ХІХ ст. Багаточисленні дослідження, що зарубіжні вчені (Bidder et Schmidt, 1852; G.Bottcher,1874; M.Letulle,1875, W.Jaworski,1889; Hoffman,1925) проводили на тваринах, підтверджували наявність бактерій у шлунку, але противники інфекційної теорії ХГ та пептичних виразок вказували на високу кислотність шлункового соку, що робило неможливим, з їх точки зору, існування бактерій у такому кислому середовищі. У 1954р. E.Palmer підтвердив стерильність шлунку, що стало парадигмою в гастроентерології на багато років. Тому, коли у 1983 р. Баррі Маршал та Робін Уоррен виявили мікроорганізм, який в подальшому стали називати НР, це стало сенсацією. А подальше вивчення цього мікроорганізму та його ролі у розвитку захворювань шлунку стало визначною подією в гастроентерології ХХ ст [41].

Інфекція НР – одна з найрозповсюдженіших хронічних інфекцій у світі. *Graham D.Y.* називав НР бактерією, що зустрічається найчастіше поряд із *Streptococcus mutans*, який викликає розвиток карієсу [60]. Згідно деяких оцінок, до 50% населення у всьому світі інфіковані НР (Erzin et al., 2006; Huang et al., 2009; Nouraie et al.,2009; Varbanova M.et al.,2014) [45,84-86]. У більшості людей зараження відбувається ще у молодому віці (до 20 років) (Nahar et al., 2009), потім проходить довгий латентний період до початку маніфестації захворювання, яке припадає на більш дорослий вік [45], в той час як частота інфікування дорослого населення складає близько 0,5% на рік. Виявляється обернено пропорційна залежність між інфікуванням на НР та соціально-

економічними умовами. В економічно розвинутих країнах розповсюдженість цієї інфекції значно нижче. Причому, у розвинутих країнах впродовж дитячого віку ця інфекція визначається не часто. Наприклад, у США частота інфікування серед дітей молодше п'яти років складає менше 5%, і тільки приблизно 10% населення інфіковані у дорослому віці. В той же час, в країнах, що розвиваються, захворюваність на НР вища та виникає раніше. К п'яти рокам приблизно 50% дітей вже інфіковані, тоді як серед дорослого населення таких країн розповсюдженість хелікобактерної інфекції досягає 90% [45,87,88]. У розвинутих країнах щорічно інфікується близько 0,3-0,7%, а країнах, що розвиваються – 6-14% населення (Logan R.P.H., Walker M.M., 2001) [45]. Серед факторів, що впливають на розповсюдженість хелікобактерної інфекції, можна відзначити такі як вік, стать, географічні умови, а також рівень освіти та санітарні умови. Крім того, зважаючи на ці фактори поширеність хелікобактерної інфекції може бути різною серед різних вікових, етнічних та соціальних груп в межах однієї країни [39,88,89,90,91,92].

За результатами останніх досліджень, направлених на вивчення поширеності інфекції НР серед країн світу, проведених *James K.Y.Hooi et al.*[92], отримали такі дані. Найбільша розповсюдженість хелікобактерної інфекції була виявлена в таких країнах, як Нігерія (87,7%), Португалія (86,4%), Естонія (82,5%), Пакистан (81,0%), Казахстан (79,5%). До країн із найнижчою поширеністю інфекції НР необхідно віднести Швейцарію (18,9%), Данію (22,1%), Нову Зеландію (24,0%), Австралію (24,6%), Швецію (26,2%). Регіони з найбільшою розповсюдженістю НР – Африка – 70,1% та Південна Америка – 69,4%, а серед регіонів з найнижчим рівнем інфікованості на НР – Океанія (24,4%) та Північна Америка (37,1%). За даними цього глобального систематичного огляду виявлено, що у 2015 р. 4,4 млрд. населення усього світу є інфікованими НР [92]. В США та країнах Європи інфіковано близько третини населення, більшу частину якої складають люди похилого віку. В країнах Європи НР виявляється у 40-70% населення, причому рівень поширення інфекції є нижчим у північних регіонах у порівнянні з південними та східними

[90,93]. Згідно з численними дослідженнями інфекція частіше зустрічається у чоловіків, ніж у жінок (у середньому на 5-20%) [55,87,88].

В Україні проведено ряд клінічних досліджень з визначення рівня інфікованості НР різних вікових груп за допомогою серологічного обстеження, які показали, що більше 70% дорослого населення є інфікованими НР (Харченко Н.В., 2000; Клярницька І.Л., Тищенко В.В., 2001; Харченко Н.В. та співавт., 2013; Коваленко О.М. та співавт., 2015) [73,94,95].

Зараження може відбуватися різноманітними шляхами, основними з яких є [41,42,45,89,96-98]:

- орально-оральний – поцілунки, предмети загального вжитку;
- фекально-оральний (через виділення кокових форм, які утворюються внаслідок дії на бактерію несприятливих факторів) – заражені продукти, вода, брудні руки;
- гастро-оральний – ендоскопи, стоматологічні інструменти.

Факторами ризику вважають використання сирій водопровідної води [99-101], спільне проживання в кімнаті, погані побутові умови, велику кількість дітей, наявність домашніх тварин. Найчастіше інфікування НР людини людиною відбувається орально-оральним шляхом, або через предмети особистої гігієни, характерний сімейний шлях передачі інфекції. Дітям батьки передають НР при поцілунках, при користуванні спільними виделками та ложками, облизуванні сосок. Дослідження *Osaki et al.* встановило інфікування всередині сім'ї у всіх вибраних родин та передачу від матері до дитини щонайменше у двох з трьох родин. *Urita et al.* провели дослідження передачі інфекції всередині сім'ї та підтвердили передачу НР від матері до дитини, а також повідомили про передачу від бабусі до дитини як важливий механізм поширення інфекції НР, оскільки саме бабусі доглядають за онуками, коли матері на роботі, тим самим підвищуючи ризик передачі [91,102,103]. Досвід переконує, що всі члени родини бувають уражені одним штамом НР, хоча

може спостерігатись персистенція двох або більше штамів. Доведена можливість зараження від домашніх тварин (кішки, собаки) [45,90,91,104].

1.1.2. Мікробіологічна характеристика бактерії *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori – мікроаерофільна грамнегативна бактерія, що має зігнуту S-подібну або спіралеподібну форму. При культивуванні на штучних поживних середовищах приймає форму палочки, а при довготривалому культивуванні – коккоїдну форму. Довжина бактерії складає 2,5-3,5 мкм, ширина – 0,5-1,0 мкм. Найбільш сприятливими умовами існування хелікобактера є температура 37-42 С і рН середовища 6-8. При більш низьких значеннях рН (4-6) бактерії зберігають свою життєдіяльність, але припиняють ріст та розмноження [39,41,86].

Бактеріальна клітина оточена пластівчастим шаром гелю (глікокаліксом). Глікокалікс представляє собою глікопротеїдний поліаніонний гель, що підтримується матрицею та складається на 99% з води. Він слугує своєрідним аніонним полімерним дифузійним бар'єром. Руйнування глікокаліксу призводить до ушкодження бактеріальної клітини, а в подальшому – до її загибелі. Глікокалікс представляє собою своєрідне депо для головного ферменту, що синтезується бактерією – уреазі, яка відіграє важливу роль у захисті бактерії від несприятливого впливу кислого шлункового вмісту, осмотичного фактору та ферментативних впливів. Завдяки ниткоподібним виростам глікокаліксу мікроорганізм може прикріплюватися до мікрроворсинок шлункового епітелію.

Подібно до інших мікроорганізмів, НР існує у вигляді мікроколоній, що розташовані у глікокаліксі, розмножується відносно повільно, у зв'язку з чим важко піддається дії антибактеріальних препаратів. Для успішного руйнування глікокаліксу необхідно видалити з нього двохвалентні йони – Ca^{2+} та Mg^{2+} , що полегшує проникнення та вплив на бактеріальну клітину гідрофільних антимікробних препаратів.

На одному з полюсів клітини НР розташовані від 2 до 6 мономерних джгутиків, за допомогою яких здійснюється рух бактерій. Встановлено, що НР продукує наступні ферменти: уреазу, лужну фосфатазу, глюкофосфатазу, протеазу, муциназу, фосфоліпази, супероксиддисмутази, а також гемолізін, вакуолізуючий цитотоксин, білок, що інгібує секрецію соляної кислоти, та білки-адгезини.

Природною нішею для існування бактерії НР є шлунок, а саме шлунковий слиз. Завдяки своїй будові та продукції вказаних речовин хелікобактерії здатні долати захисні бар'єри шлунку, селективно прикріплюватися до апікальних поверхонь клітин шлункового епітелію, колонізувати його слизову оболонку, пошкоджувати її та викликати розвиток хронічного патологічного процесу [39,40,45,105,106]. Під впливом несприятливих факторів, таких як АХБТ та прийом антисекреторних препаратів, утворюються кокові форми НР, які більш стійкі до дії зовнішніх факторів, здатні виживати у просвіті кишківника, але втрачають здатність до репродукції. При настанні сприятливих умов вони знов перетворюються на повноцінні вегетативні форми, які можуть надалі заселяти слизову оболонку ГДЗ. Крім того, позитивною рисою (як для бактерій НР) кокових форм є їх нечутливість до дії антибактеріальних препаратів [39,106].

Численними дослідженнями показано, що бактерія НР здатна утворювати біоплівку як *in vitro*, так і *in vivo* [101,107-111]. За рахунок здатності НР утворювати компоненти глікокаліксу відбувається утворення біоплівки, що сприяє колонізації епітеліоцитів СОШ та виживанню у несприятливих умовах. Утворення біоплівки сприяє посиленню факторів вірулентності та патогенності мікроорганізму. Дослідження *Coticchia J.M. et al.* (2006) показало, що НР здатний утворювати біоплівку на поверхні СОШ, причому у більшості випадків її утворюють уреазопозитивні бактерії. Здатність НР до утворення біоплівки може бути одним із факторів неуспішності ерадикаційної терапії (ЕТ), в той час як вплив на біоплівку буде сприяти елімінації мікроорганізму. Одним із таких антибіотиків, що впливає

безпосередньо на міжклітинний матрикс, є кларитроміцин (забезпечується антимікробний ефект амоксициліну). Можливо, саме завдяки цій властивості кларитроміцину він до сих пір ефективний у схемах АХБТ, незважаючи на наявність резистентних до нього штамів НР [45,101,112,113].

1.1.3. Патогенетична роль *Helicobacter pylori* у розвитку захворювань людини

Вивчення бактерії НР, відкритої у 1983 році гастроентерологом Баррі Маршалом та патологом Робіном Уорреном, спричинило революцію в розумінні етіології та патогенезу цілого ряду захворювань ШКТ. Доведена роль НР у розвитку таких захворювань як ХГ (ХГ типу В), виразкова хвороба шлунку та ДПК, MALT-лімфома та рак шлунку. В 1994 р. Міжнародне агентство із дослідження раку при ВООЗ зарахували НР до канцерогенів першого класу, що означає безумовний зв'язок хелікобактерної інфекції з виникненням раку шлунку. Ерадикація НР – важливий етап канцеропrevenції раку шлунку [39-41,45,97,105,114].

Важливим фактором у розвитку тої чи іншої патології ШКТ є взаємодія НР та макроорганізму. За висловлюваннями *Blaser* (1997), до інфекції НР до «повільної інфекції» не можна застосовувати такі поняття як «сапрофіт», «коменсал», «паразит», оскільки мікроорганізм реалізує свою патогенність через регуляцію експресії різних генів у той мірі, в якій це обумовлено реакцією макроорганізму. Мікро- та макроорганізм формують тонко налаштовану систему рівноваги, в результаті зміни якої і формується конкретне захворювання з певними клінічними проявами та прогнозом [40].

Бактерія НР має багато факторів вірулентності, які забезпечують патогенний потенціал мікроорганізму. Серед цих факторів основними є джугутики (забезпечують швидке переміщення бактерії у слизу та колонізацію СОШ); бактеріальний фермент уреаза; секреторні ферменти (каталаза, супероксиддисмутаза, муциназа, ліпази, фермент аргіназа, що інгібує синтез оксиду нітрогену NO у макрофагів власної пластинки СОШ, що веде до

ініціації апоптозу макрофагів та порушення імунної відповіді внаслідок порушення процесу антигенпрезентації); білки поверхні (білки-адгезини BabA, OipA, SabA, які забезпечують адгезію до епітеліоцитів слизової оболонки шлунку шляхом взаємодії із рецепторами на поверхні клітин або білками сполучної тканини, що сприяє колонізації слизової шлунку та прояву патогенних властивостей бактерії) та ліпополісахариди; екзотоксини (цитотоксин CagA (cytotoxic associated protein A) та VacA (vacuolizing cytotoxin A); білки-ефектори [40,45,115].

Фермент уреаза – один з головних факторів патогенності бактерії HP, є маркером даної інфекції. В геномному кластері уреази HP виявлено 7 генів: ureA, ureB (відповідає за імуногенні властивості уреази), ureE, ureF, ureG, ureH, ureI. За рахунок уреази, що виділяється, відбувається розщеплення сечовини до вуглекислого газу та аміаку, який взаємодіючи з соляною кислотою, нейтралізує кисле середовище шлунку та захищає HP від негативного впливу кислоти [41,116]. Також внаслідок взаємодії аміаку та соляної кислоти утворюються цитотоксичні продукти – гідроксиамін, монохлорамін, які чинять безпосередню пошкоджуючу дію на СОШ [117]. Крім того, аміак ініціює апоптоз, викликає вакуолізацію паріетальних клітин, що посилює запальну реакцію за рахунок активації моноцитів, стимуляції секреції цитокінів, утворення радикалів кисню та закису азота. Відмінною рисою уреази HP є її розташування – як у цитоплазмі, так і на поверхні клітин. Наявність позаклітинної уреази є важливим фактором виживання HP. Фермент зв'язує антитіла, які могли б пошкодити бактеріальні клітини, і комплекс уреази – антитіло видаляється з поверхні клітин, після чого вільна уреаза знову з'являється на поверхні клітин [41,116,117].

Фермент муциназа руйнує муцин, що входить до складу шлункового слизу, внаслідок чого навколо бактерії утворюється зона, в якій слиз має знижену вязкість, а його гідрофільні властивості менш виражені, порушується гелева структура слизу. В подальшому HP пригнічує синтез муцину у шлунку [39].

Виділення каталази та супероксиддисмутази дозволяє НР пригнічувати клітинний імунітет макроорганізму, оскільки ці ферменти каталізують реакцію знешкодження бактерицидних сполук кисню, що виробляються нейтрофілами у відповідь на інфекцію. Супероксиддисмутаза перешкоджає контакту НР з лейкоцитами, а каталаза захищає НР від фагоцитозу [41].

Важливу роль для розвитку патологічного процесу відіграє адгезія НР до СОШ. Більшість бактерій НР при колонізації організму знаходяться у вільному стані, лише близько 20% приєднуються до епітеліальних клітин слизової шлунку, завдяки чому створюються умови для реалізації їх патогенного потенціалу. Адгезія відбувається за рахунок взємодії лігандів НР з відповідними рецепторами шлункового епітелію, після чого НР інтенсивно розмножується, колонізує слизову оболонку антрального відділу шлунку, викликає її пошкодження та розвиток запалення [39, 117].

Тяжкість клінічних проявів хелікобактер-асоційованої патології залежить від ступеня патогенності штамів, що визначається наявністю та особливостями цитотоксичних генів [39]. Гени, що кодують експресію таких факторів вірулентності як вакуолізуючий цитотоксин (vacuolating cytotoxin – *VacA*) та цитотоксин-асоційований антиген (cytotoxin-associated antigen – *CagA*) цитотоксину, названі *vacA* та *cagA* відповідно [118]. Цитотоксична активність вища у тих мікроорганізмів, які були отримані від хворих з дуоденальними виразками. Активність *VacA*-цитотоксину зростає із зменшенням рН шлункового соку. *VacA*-цитотоксин проявляє таку дію: викликає вакуолізацію клітин шлункового епітелію, інгібує секрецію соляної кислоти, збільшує секрецію пепсиногена, інгібує клітинну проліферацію, порушує презентацію антигена, пошкоджує мітохондрії, порушує архітектоніку шлункового епітелію [41,116].

Білок *CagA*, визнаний одним із головних факторів патогенності бактерії НР та відповідальний за порушення цілісності епітелію СОШ, секрецію прозапальних цитокінів, індукцію неконтрольованої проліферації епітеліальних та лімфоїдних тканин, є маркером так званого «острівка

патогенності» (РАІ), що представляє собою ділянку геному, відповідальну за синтез основних факторів вірулентності та адгезію мікроорганізму до СОШ [116,119,120].

При *cagA*-позитивних штаммах НР виявляються більш виражені прояви активності гастриту, кишкової метаплазії та атрофії у порівнянні із інфікуванням *cagA*-негативними штаммами. Встановлено, що наявність гену *vacA* у штаму НР не завжди визначає його цитотоксичність – лише половина штамів з таким геном індукує вакуолізацію, має значення варіант структури гену. Штами першого типу (*cagA*⁺ та *vacA*⁺, особливо *vacA s1+*) найчастіше викликають розвиток виразкової хвороби шлунку (були виявлені у 91% хворих) та рак шлунку, тоді як штамми другого типу (*cagA*⁻ та *vacA*⁻) – хронічний гастрит (виявляються у 48% хворих на ХГ) [39,41,106].

НР має здатність стимулювати гуморальну ланку імунітету організму хазяїна, в той же час пригнічуючи місцевий імунітет, а саме інактивувати лізоцим [121].

НР, крім безпосереднього механічного впливу на СОШ, запускає також каскад цитокинових реакцій як фактор цитопротекції ШКТ, що в свою чергу спричинює плазмоцитарну та лімфоцитарну інфільтрацію власної пластинки, а також виражену нейтрофілну інфільтрацію в ямковому епітелії з ушкодженням клітин. В результаті колонізації СОШ НР різко збільшується проникність епітеліального бар'єру для імуногенних факторів патогенності бактерії, таких як уреаза, аміак, адгезини, ліпази, муцинази та інших літичних ферментів, крім того, мембранний ліпополісахарид мімкрує під Lewis-антигени групи крові, що викликає вироблення IgG у відповідь, тоді як CagA-протеїн стимулює місцеву sIgA-відповідь. Інфекція НР сприяє активації Т-лімфоцитарного ланцюга імунітету з посиленням вироблення біологічно активних речовин (FNT, IL-12,18), що сприяє пршкодженню СО та порушенню Т-лімфоцитарних реакцій на НР.

В основі імунологічної недостатності при інфекції НР лежить порушення продукції Т-хелперів, які разом з макрофагами забезпечують

включення В-лімфоцитів в імуногенез. Функціональна недостатність цього ланцюга імунітету в деякій мірі компенсується активацією Т-лімфоцитів супресорів, які мають цитотоксичні властивості. Також у хворих на хронічний хелікобактерний гастрит збільшується кількість НК-клітин, які є факторами неспецифічного захисту та мають цитотоксичні властивості.

Отже, у пацієнтів із хронічним хелікобактерним гастритом спостерігається дисфункція імунної системи з характерною для НР перебудовою як гуморальної, так і клітинної відповіді з розвитком імунопарезу та пригніченням Т-клітинного ланцюга імуногенезу [122].

НР також чинить вплив на процеси клітинного оновлення у СОШ [40], порушення якого визначає морфогенез ХГ. Встановлено, що НР посилює процеси проліферації епітеліоцитів як у антральному відділі, так і в тілі шлунку, яка нормалізується одразу після ерадикації НР та через півроку відповідно, що пояснюється як елімінацією збудника, так і зменшенням запалення у СОШ. Також порушується процес апоптозу – під дією НР він посилюється, що пояснюється посиленням процесу проліферації, в результаті якого утворюється більше незрілих клітин, які елімінуються природнім шляхом. Адекватно проведена АХБТ сприяє покращенню показників клітинного оновлення привсіх хелікобактер-асоційованих захворюваннях, що супроводжується зменшенням відношення проліферації до апоптозу [123].

Аналогічна ситуація спостерігається і в порожнині рота у хворих на ХГ, асоційований із НР. За даними Булкиной Н.В., Осадчук М.А. [124] при пародонтиті легкого ступеню спостерігається переважання високої проліферативної активності епітеліоцитів слизової оболонки порожнини рота над апоптозом, що пояснюється включенням компенсаторних механізмів захисту епітеліоцитів від факторів агресії. В той же час при пародонтиті середнього та важкого ступеню спостерігається переважання апоптоза над репаративними процесами в епітелії, що свідчить про прогресування патологічного процесу з відсутністю умов для стабілізації процесу та досягненню довготривалої ремісії.

Таким чином, патогенетичний потенціал бактерії НР проявляється не лише місцево у слизовій оболонці ГДЗ, а і у всьому організмі хазяїна, тобто проявляється системна дія факторів патогенності НР.

1.1.4. Порожнина рота – вторинний ареал існування *Helicobacter pylori* в організмі людини

Основним принципом лікування хелікобактер-асоційованих захворювань є застосування ЕТ, яка направлена на повне викорінення кокових та вегетативних форм бактерій у слизовій шлунку та ДПК. Існують різні схеми АХБТ, проте основними її компонентами є антибіотики та інгібітори протонної помпи (ІПП) [45]. Тим не менш, у деяких пацієнтів після лікування спостерігається персистуюча бактеріальна інфекція. *Banatvala N. et al.* було встановлено, що після курсу антибактеріальної терапії мікроорганізми зникали зі шлунку, але виявлялись у зубному нальоті [59]. У роботі Нейзберга Д.М., Стюф І.Ю. [125] показано, що у 5 з 7 пацієнтів із виразковою хворобою шлунку після проведеного курсу стандартної ЕТ бактерії НР виявлялись у ротовій порожнині. Вплив орального НР на успіх АХБТ у шлунку також вивчали *Miyabayashi et al.* [126], які показали, що наявність НР у ротовій порожнині негативно впливає на результат АХБТ та проявляється у рецидивуванні шлункової інфекції. Крім того, НР був виявлений у зубному нальоті пацієнтів, які не мали гастро-езофагального рефлюксу та які мали негативні результати уреазного дихального тесту [59,127]. Деякі дослідники припускають, що розповсюдження через порожнину рота було основним шляхом передачі НР, а зубний наліт і слина могли бути резервуаром та фактором реінфекції після ерадикації бактерії з ШКТ [59,61,65,126-128]. Про персистенцію НР у порожнині рота пацієнтів із хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ свідчить і той факт, що проведення місцевої АХБТ в ротовій порожнині сприяє успішній ерадикації у шлунку та досягненню ремісії

виразкової хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки та зменшенню числа рецидивів [125,128-131].

Раніше вважали, що єдиною природною нішею для НР є слизова оболонка шлунку, хоча сам Барі Маршал вказував на можливість виявлення бактерії і в інших анатомічних ділянках тіла людини, зокрема в ротовій порожнині [125,132]. За даними різних авторів НР виявляють у різних біотопах порожнини рота: слині, зубному нальоті, на спинці язика, пародонтальних карманах, гнійних виділеннях, на поверхні ортопедичних конструкцій, в афтах при хронічному рецидивуючому афтозному стоматиті, в інфікованих кореневих каналах молочних зубів [51,53,55-57,133-138].

Вперше зубний наліт на наявність в ньому бактерії НР був вивчений у 1989р. в Канаді групою дослідників *Krajden et al.*, які виділили НР у вигляді культури у пацієнтів з хелікобактер-асоційованою патологією шлунку. НР був виділений зі шлунку 29 із 71 пацієнта, при цьому лише у 1 (3%) з 29 пацієнтів мікроорганізм був виявлений в зубному нальоті. Далі вивчали чи існує генетичний зв'язок між шлунковим та оральним штамми НР. Було доведено, що у шлунку і в порожнині рота виявляються одні і ті самі штами НР. *Krajden et al.* вперше описали зубний наліт як екологічну нішу та джерело інфекції НР [64].

З 1989 р. до сьогоднішнього часу багато досліджень були направлені на виявлення НР у ротовій порожнині (слині, зубному нальоті) та доказах, в яких випадках ротова порожнина може бути джерелом поширення хелікобактерної інфекції [139] і отримані досить суперечливі результати від 0 до 100% [64,134,138]. Такі результати можна пояснити різними діагностичними методами, що використовували для виявлення НР в ротовій порожнині [134,138,139].

Про персистування НР в зубному нальоті повідомляли також *Pytko-Polonczyk et al.*, які виявили, що бактерії залишалися в зубному нальоті у всіх пацієнтів після проведення потрійної АХБТ [64]. *Berroteran et al.* вивчали взаємозв'язок інфекції НР в зубному нальоті у пацієнтів з патологією шлунку.

Було виявлено, що у 75% пацієнтів є хелікобактер-асоційована патологія шлунку, тоді як у 38% НР був виявлений ще і у зубному нальоті, з чого зробили висновок про те, що ротова порожнина може бути резервуаром інфекції НР, виділення з ротової порожнини можуть бути важливим фактором передачі інфекції, а наявність НР у зубному нальоті є фактором ризику для шлунково-кишкового реінфікування та рецидивування після антибактеріальної терапії [140]. *Desousa et al.* виявили, що генотип НР у зубному нальоті і слизовій оболонці шлунку, що найчастіше зустрічається, – *vacA s1bm1*. Вони припустили, що слина може бути вектором передачі і реінфікування. Зубний наліт був ідентифікований як другий резервуар НР та перший позагастральний резервуар. За даними огляду *Andersen and Rasmussen* в зубному нальоті існують як спіральні, так і кокові форми бактерії. *Zou et al.* вважають, що ротова порожнина може бути джерелом реінфекції і що ерадикація із порожнини рота більш складна у порівнянні із шлунково-кишковою ерадикацією [64,127]. Крім того, під час рефлюксу відбувається закид шлункового вмісту, значить і НР зі шлунку через стравохід може потрапити в ротову порожнину [59].

За даними *Yee JKC* [57] приблизно 20% населення Азії мають НР у порожнині рота, тоді як лише у Китаї оральний НР виявляють у 280 млн людей, тобто 280 млн людей мають проблеми з рецидивуванням патології шлунку.

Враховуючи сказане вище, можна зробити висновок, що ротова порожнина – це перший позагастральний перманентний резервуар хелікобактерної інфекції, а зубний наліт – фактор трансмісії, реінфікування та самозараження нижніх відділів ШКТ після успішної ерадикаційної терапії.

На сьогоднішній день обсіменіння слизової оболонки ротової порожнини НР враховують не лише як фактор, що впливає на розвиток і перебіг гастродуоденальної патології, але і патології порожнини рота [69,141]. Наявність НР у ротовій порожнині призводить до зниження активності лізоциму – індикатору місцевого неспецифічного імунітету, оскільки НР його

інактивує [121], зміни біохімічних показників слини, а саме зниження рН та підвищення швидкості саливації, крім того підвищується рівень вільних сіалових кислот та знижується кількість білковозв'язаних сіалових кислот, що призводить до підвищення в'язкості та погіршення реологічних властивостей слини, що порушує основні функції слини та сприяє розвитку основних стоматологічних захворювань [69,142].

Виявлений зв'язок інфекція НР із такою стоматологічною патологією як карієс зубів та його ускладнення [69,133,143], запальні захворювання пародонта [64,144-146], хронічний рецидивуючий афтозний стоматит [51,56,64,144,145], плоскоклітинний рак слизової оболонки порожнини рота [64], галітоз [64], плоский лишай [144,147].

1.1.5. Сучасні методи діагностики хелікобактеріоза

З моменту відкриття НР пройшло дещо більше тридцяти років. За цей період розроблена велика кількість методів діагностики, що дозволяють виявляти та ідентифікувати цей мікроорганізм. Розвиток та удосконалення цих методів допомогли в отриманні інформації про епідеміологію хелікобактеріозу, має велике значення у розумінні патогенезу цієї інфекції. Але жоден з цих методів діагностики інфекції НР не є універсальним, вони розрізняються за чутливістю і специфічністю. Границі можливостей цих методів можуть бути обмежені не лише їх чутливістю, але також віком пацієнта, його індивідуальними особливостями, стадією захворювання, а також індивідуальними характеристиками інфекції. Для того, щоб уникнути отримання хибно позитивних чи хибно негативних результатів для більш точної діагностики НР потрібно використовувати, як мінімум, два методи і результат вважати позитивним чи негативним у разі співпадання обох методів дослідження. Крім того, щоб говорити про відсутність інфекції деякі автори рекомендують використовувати три методи [148-150].

Усі методи діагностики НР можна поділити на інвазивні (потребують проведення ЕФГДС) та неінвазивні (не потребують проведення ЕФГДС), також їх можна поділити на прямі (визначення саме НР) та непрямі (визначення продуктів життєдіяльності бактерії) [151,152]. До інвазивних відносять: бактеріологічний, гістологічний, швидкий уреазний тест, молекулярно-біологічний (полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) у біоптаті), фазово-контрастну мікроскопію. Неінвазивний метод діагностики НР передбачає: молекулярно-біологічний (ПЛР у калі, слині), уреазний дихальний тест, серологічний метод (імуноферментний аналіз (ІФА) в калі, визначення IgG в сироватці крові). Прямі методи включають в себе бактеріологічний, гістологічний, ПЛР (біоптату та в калі) методи. До непрямих методів відносять: швидкий уреазний тест (ШУТ), уреазний дихальний тест, серологічний [148,150-152].

До найбільш достовірних методів діагностики НР традиційно відносять гістологічний та молекулярно-генетичний. Інвазивні методи, як правило, використовуються при проходженні пацієнтом комплексу первинної діагностики, тому що в даному випадку призначення ЕФГДС є обов'язковим [150,151].

Бактеріологічний метод є одним з найбільш інформативних і специфічних методів. Його специфічність складає майже 100%, а чутливість більше 90%. Даний метод також дозволяє визначати антибіотикорезистентність НР і проводити динамічні спостереження за нею, проводити внутрішньовидове типування штамів для диференційної діагностики рецидивування і реінфекції новими штамми. Бактеріологічний метод застосовується переважно в науковій практиці, оскільки має ряд технічних складностей, що обмежують його застосування в практичній медицині: відстрочене отримання результатів, важкість транспортування матеріалу для зберігання життєздатності мікроорганізму, високі вимоги до умов культивування, зниження ефективності висівання при низькому обсіменінні та відсутності візуальних ознак запалення, висока вартість

обладнання. Недоліком даного методу вважається також неможливість виявляти коккові форми НР, тоді як на сьогоднішній день у високому відсотку випадків НР-позитивних пацієнтів в слизовій оболонці шлунку переважають саме коккові форми [148-150].

Одним із головних методів діагностики хелікобактерної інфекції, якому необхідно приділити увагу, є гістологічний метод визначення НР, який вважається «золотим стандартом» діагностики інфекції НР та дозволяє з високою вірогідністю встановити наявність або відсутність мікроорганізму у шлунку [90, 148-150, 153].

Специфічність цього методу оцінюється як 97%, а чутливість – 80-90%. Взяття біопсійного матеріалу проводиться із ділянок шлунку з максимально вираженою гіперемією та набряком. Взяття матеріалу із дна та країв виразок та ерозій є помилкою, оскільки в них немає епітеліальних клітин, необхідних для адгезії та колонізації мікроорганізму. Для підвищення чутливості методу рекомендується брати біоптати з різних частин шлунку.

Дослідження біоптатів проводиться з використанням різних методик забарвлення (акридиновим помаранчевим, барвником Гімзи, сріблення за Вартином-Старрі). Дана методика дозволяє не лише з високим ступенем надійності виявити наявність НР, але і кількісно визначити ступінь обсіменіння і морфологічні зміни слизової оболонки шлунку, пов'язані з проникненням мікроорганізму (ознаки запалення, атрофія, метаплазія, дисплазія) [148,149,153,154]. Ступінь обсіменіння слизової оболонки шлунку інфекцією НР оцінюється методом світлової мікроскопії за критеріями Аруїна Л.І. з співав. (1993) [46], згідно з якими виділяють три ступені обсіменіння слизової оболонки:

- слабка (+) – до 20 мікробних тіл в полі зору;
- середня (++) – 20-50 мікробних тіл в полі зору;
- висока (+++) – більше 50 мікробних тіл в полі зору.

До переваг цього методу діагностики відносяться зручність зберігання та транспортування зразків, можливість проведення ретроспективного аналізу,

проведення оцінки взаємозв'язку між ступенем обсіменіння НР і станом слизової оболонки шлунку. До недоліків цього методу відносять досить тривале приготування парафінових зрізів, деяка суб'єктивність у визначенні ступеня зміни слизової оболонки шлунку, неможливість віддиференціювати види НР та їх генотипи, можливість отримання хибнонегативних результатів у зв'язку з неправильним взяттям гастробіопсійного матеріалу, а також наявність ділянок кишкової метаплазії, похибок забарвлення [148-150].

Ще один метод діагностики інфекції хелікобактер пілорі, який разом із гістологічним є стандартом діагностики, – це швидкий уреазний тест (ШУТ). Він базується на визначенні рівня уреазної активності: уреаза каталізує швидкий гідроліз сечовини, яка знаходиться у вмісті шлунку. У результаті реакції утворюється аміак та вуглекислий газ, рН середовища зміщується в лужний бік і цю зміну можна зафіксувати за допомогою індикатора. Швидкість зміни кольору індикатора залежить від уреазної активності, яка в свою чергу залежить від кількості бактерій. У деяких випадках уреазний тест стає позитивним через декілька хвилин. При невеликій кількості бактерій зміна забарвлення при уреазному тесті може з'явитися через декілька годин, а інколи можливий хибно негативний результат [148-150, 154-156]..

На сьогоднішній день випускаються уреазні тести промислового виробництва: «CLO-тест», «Де-Нол-тест», «PyloriTek», «CUT-тест», «ХЕЛПИЛ-тест», «Campy-test» та інші. Чутливість вказаних методів складає 65-95%, специфічність – 75-100% [148-150, 153,155,156].

Основне призначення даного методу – первинна діагностика наявності НР у пацієнтів. Перевагами цього методу є швидке отримання висновку – від декількох хвилин до декількох годин, його використання не потребує спеціального лабораторного обладнання або підготовлених спеціалістів і виконується безпосередньо лікарем-ендоскопістом, економічний при масовому та індивідуальному застосуванні. До недоліків теста відносять його інвазивність, отримання хибно негативних або хибно позитивних результатів, неможливість оцінити стан слизової оболонки шлунку [149,150,152,154,155]. .

Молекулярно-біологічний метод (метод ПЛР) є високочутливим і специфічним, за діагностичною цінністю має переваги перед іншими методами. Він представляє собою багатократне збільшення числа копій специфічної ділянки ДНК, що каталізується ферментом ДНК-полімеразою. Метод ПЛР в середовищах дозволяє ідентифікувати НР без виділення чистої культури за наявними в досліджуваному матеріалі фрагментами його генома. Метод призначений для якісного виявлення ДНК НР в біологічних зразках (біоптати слизової оболонки шлунку та ДПК, ясен, мазки із зубоясеневого карману, слина), а також дозволяє оцінити генотипічні та фенотипічні характеристики збудника (дозволяє виявити наявність декількох штамів в організмі однієї людини). Майже у кожного пацієнта є унікальний штам НР [148-150, 154,156,157]. Метод ПЛР дозволяє оцінити властивості НР за наявністю генів *CagA*, *VacA*, *IceA*, *BabA*, виявити мікроорганізм у будь-якій формі, в тому числі коковій, виявити різні за токсигенністю та антігенній структурі штами. Найпоширенішою є ПЛР у реальному часі, яка має найбільшу чутливість та специфічність [158].

ПЛР-діагностика має ряд переваг: високу специфічність, яка обумовлена підбором праймерів, що комплементарні унікальній нуклеотидній послідовності тестованих мікроорганізмів, адекватна чутливість дозволяє діагностувати не лише гострі, але й латентні інфекції в клінічно значущому титрі (виявлення навіть одиничних вірусів або бактерій), можливість визначити як вегетативні, так і кокові форми НР, подібний хімічний склад нуклеїнових кислот дозволяє розробляти універсальні процедури для виявлення різних інфекційних агентів, ідентифікації збудника протягом 4,5-5 годин, а також можливість використання виділеної ДНК НР для подальшого проведення антибіотикограми [148-150, 155,156,159,160].

В основі уреазного дихального тесту (з використанням сечовини, міченої ^{13}C , ^{14}C) лежить біохімічний метод визначення бактерії НР у слизовій оболонці шлунку за уреазною активністю мікроорганізму, який виділяє у просвіт шлунку виділяє фермент уреазу, що каталізує процес розкладу сечовини, яка

мічена ізотопом Карбону, до аміаку та вуглекислого газу, що містить мітку. Останній, потрапивши у системний кровотік, потім виділяється через легені та може бути визначений у повітрі, що видихається. Для виконання цього тесту достатньо взяти у пацієнта одну контрольну пробу повітря, що видихається до прийому збагаченої ^{13}C -сечовини, і одну пробу після прийому сечовини через 30 хв. При наявності інфекції НР співвідношення ізотопів Карбону в повітрі, що видихається, зміниться у порівнянні із пробою, відібраною перед прийомом сечовини.

Оскільки для даного тесту не потрібно проведення ЕФГДС, цей метод популярний серед пацієнтів, а також рекомендований Маастрихтськими консенсусами усіх переглядів. Чутливість методу – 99%, специфічність – 98%. Хибно позитивні результати при використанні даного методу складають 4-10% та обумовлені наявністю уреазопродуцентів в ротовій порожнині та глотці. Хибно негативні результати можуть бути у пацієнтів, що напередодні дослідження приймали антисекреторні та вісмутвмісні препарати. Протипоказаннями для цього методу є виразки, що кровоточать, атрофічний гастрит, MALT-лімфома [148,149,155,160,161].

Також для діагностики хелікобактерної інфекції використовують метод ПЛР у калі. Чутливість даного методу складає 61-93,7%, специфічність – 100%. Перевагами даного методу є неінвазивність, простота та швидкість виконання, відносно низька ціна та можливість використання не лише для первинної діагностики, але і для епідеміологічних досліджень. Недоліки пов'язані зі зниженням чутливості даного методу у дорослих у зв'язку з довгим пасажем калових мас по кишківнику та руйнуванням ДНК НР, а також низькою специфічністю теста на ранніх етапах після проведення ерадикаційної терапії [148-150].

Серологічний метод – третій серед неінвазивних діагностичних тестів інфекції НР. Бажаним методом є ІФА – визначення антитіл IgG до НР у сироватці крові, що є простим та доступним методом первинного скринінгу інфекції. ІФА виділення антигену НР в калі – це високочутливий і

специфічний метод діагностики. Було проведено дослідження великої кількості пацієнтів за допомогою застосування калового антигенного тесту в якості первинної діагностики НР. Середні показники чутливості і специфічності склали 93,1% та 92,8% відповідно [72,150,152].

Згідно з Маастрихт V / Флорентійський консенсус (2016) рекомендованими для неінвазивної діагностики хелікобактерної інфекції є ¹³C-уреазний дихальний тест та визначення антигена НР в калі. В разі проведення ЕФГДС методом вибору є ШУТ, який рідко буває хибно позитивним. Для гістологічного дослідження, яке дозволяє діагностувати не лише інфекцію НР, а й морфологічні зміни СОШ, Маастрихтський консенсус рекомендує брати два біоптата з астрального відділу і два з тіла шлунку. Серологічні тести використовуються лише за показаннями (шлунково-кишкові кровотечі, MALT-лімфома, рак шлунку) та необхідно пам'ятати, що серологічна діагностика виявляє не лише теперішню, але і минулу (вже виліковану інфекцію). З метою контролю ерадикації, який проводять не раніше, ніж через 4-8 тижнів після закінчення курсу лікування, рекомендовано використовувати ¹³C-уреазний дихальний тест та визначення антигенів у калі [162].

За даними різних авторів для ідентифікації бактерії НР у ротовій порожнині використовували різні методи (ШУТ, ПЛР, ІФА, бактеріологічний метод), що відповідно дає досить суперечливі результати – від 0 до 100% випадків виявлення [56,64,134,138]. В більшості робіт показано, що для виявлення НР у різних локусах ротової порожнини найбільш чутливим та специфічним методом діагностики є ПЛР, а краще використовувати декілька діагностичних методів [53,55,56,64,134,136-138, 163].

Всі методи діагностики інфекції НР мають свої переваги та недоліки, тому для отримання результату необхідно дотримуватись наступних правил [90,148-150,152,154,163]:

- використання двох і більше методів діагностики;

- використання поєднання методів із різних груп –інвазивний+неінвазивний, прямий+непрямий для первинної діагностики;
- використання методу ПЛР як найбільш точного для діагностики НР, а також для визначення молекулярно-генетичних особливостей мікроорганізму. Підходить для діагностики інфекції НР у порожнині рота;
- використання для контролю ерадикації неінвазивних методів не раніше, ніж через 4-8 тижнів після закінчення курсу антихелікобактерної терапії.

1.1.6. Хелікобактер-асоційована патологія гастродуоденальної зони (хронічний гастрит та гастродуоденіт)

Глобальний Кіотський консенсус встановив певні орієнтири стосовно низки питань, що стосуються функціональної диспепсії, хронічного гастриту і зокрема місця інфекції НР в розвитку останнього (Sugano K. et al., 2015). Таким чином, НР-асоційований гастрит на сьогодні визначають як інфекційне захворювання, незалежно від наявності/відсутності симптомів і ускладнень, таких як виразка шлунку та дванадцятипалої кишки і рак шлунку (рівень рекомендації — сильний, рівень доведеності — високий, рівень узгодженості — 100%). Причому, оскільки відомий збудник цього захворювання, його вважають таким, яке можна вилікувати (саме за рахунок проведення ерадикаційної терапії) із подальшим запобіганням тяжким ускладненням. Вважають, що ерадикація інфекції НР може сприяти повному відновленню слизової оболонки шлунку, зменшенню вираженості/усуненню диспептичних симптомів і зазвичай виліковуванню виразки. Це положення підтверджено і в Маастрихтському консенсусі (Malfertheiner P. et al., 2017) [164].

Хронічний хелікобактерний гастрит (гастрит типу В, хелікобактер – асоційований гастрит) – це самостійна нозологічна форма, в основі якої лежать морфологічні зміни СОШ, а саме запальна інфільтрація та структурна перебудова з розвитком в ній дизрегенераторних, дистрофічних та атрофічних

процесів, які призводять до функціональної недостатності, що проявляється гіпо- та ахолією та шлунковою ахілією. Таким чином, з одного боку ХГ морфологічний діагноз, який встановлюється лише при гістологічній верифікації, з іншого боку – при ХГ уражується лише СОШ, зміни якої (нейтрофільна інфільтрація, вираженість атрофії та метаплазії, наявність бактерій НР, активність процесу) і визначаються гістологічно. Ці морфологічні зміни можуть супроводжуватися різними функціональними проявами [41,45,46,165,166].

Говорити про істинну епідеміологічну ситуацію, пов'язану із ХГ, досить складно. По-перше, це пов'язано із необхідністю його морфологічної діагностики, а по-друге, з частим прихованим перебігом, коли пацієнти не мають жодних скарг з боку ШКТ та не звертаються до лікарів [41]. ХГ є найпоширенішим захворюванням ШКТ. Більше половини населення страждають на ХГ [167]. Розповсюдженість ХГ серед захворювань ШКТ складає 35%, тоді як серед захворювань шлунку – 85% (Григорьев П.Я., Яковенко А.В., 2001); в свою чергу хелікобактер-асоційований гастрит переважає над іншими типами та займає до 85% в структурі хронічних гастритів [45,46], що пов'язано із епідеміологією хелікобактерної інфекції. За даними ряду авторів на ХГ страждає близько 60% населення у віці до 50 років, 95% – у віці 50-70 років. Значимість цього захворювання пов'язана із його здатністю бути фоном для ульцero- та канцерогенезу [167,168].

Досить часто на тлі ХГ типу В відбуваються зміни і в слизовій оболонці (СО) ДПК та розвивається хронічний гастродуоденіт (ХГД), асоційований із НР, що пов'язують з розвитком вогнищ шлункової метаплазії у слизовій ДПК. Причиною розвитку останньої вважають закид кислого шлункового вмісту у ДПК, що нерідко відбувається при антральному хелікобактерному гастриті у поєднанні із гіперсекрецією НСІ [44]. Причини гіперпродукції соляної кислоти у шлунку при інфікуванні НР пов'язані із самим мікроорганізмом. Аміак, що утворюється внаслідок розщеплення сечовини уреазою НР, діє у двох напрямках на клітини СОШ: стимулює виділення гастрину G-клітинами, тобто

призводить до гастринемії, та діє на D-клітини CO, інгібуючи виділення соматостатину, що разом призводить до вираженої гіперсекреції HCl. Крім того, сприяє гіперхлоргідрії також і гістамін, що виробляється тучними клітинами та ECL-клітинами. Все це готує підґрунтя для виникнення запалення у CO ДПК та розвитку ХГД, асоційованого із НР, який за своєю природою є процесом безпосередньо пов'язаним із хронічним хелікобактерним гастритом [45].

Поселяючись на ділянках шлункового епітелію у ДПК бактерія НР викликає в них такі ж зміни, як і у шлунку. Клінічно хелікобактер-асоційований ХГД нагадує активний антральний гастрит, а при ендоскопічному та гістологічному дослідженні виявляються зміни не лише у шлунку, а і у ДПК. Вираженість ендоскопічних змін CO ДПК буває неоднаковою, так само як і гістологічні зміни, що залежить від вираженості інфільтрації власної пластинки та міжепітеліальних просторів CO лімфоцитами, плазматичними клітинами та нейтрофільними гранулоцитами. У випадку неадекватної АХБТ бактерія може зникнути зі СОШ, але залишитись у CO ДПК, у ділянках шлункової метаплазії, що призведе до закиду дуоденального вмісту у шлунок внаслідок дуоденального рефлюксу, тим самим призводячи до загострення ХГ [44].

1.2. Ерадикація *Helicobacter pylori*

1.2.1. Схеми антихелікобактерної терапії для загального застосування

Основна мета лікування хелікобактер-асоційованої патології ГДЗ – це усунення етіологічного чинника, тобто проведення антихелікобактерної (ерадикаційної) терапії [13]. За даними Глобального Кіотського та Маастрихтського консенсусів, ерадикація НР є терапією першої лінії пацієнтів із НР-асоційованих гастритом (рівень рекомендації — сильний, рівень доведеності — високий, рівень узгодженості — 94,7%) (Sugano K. et al., 2015; Malfertheiner P. et al., 2017) [164] з метою профілактики виразкової хвороби та раку шлунку [169].

Лікування хронічного хелікобактерного гастриту (гастрит типу В) залишається однією з найактуальніших проблем сучасної гастроентерології, оскільки ерадикація не досягається в 100% випадків, навіть при застосуванні найсучасніших препаратів [90,170]. Сьогоднішній етап вивчення інфекції НР пов'язаний з негативними тенденціями щодо зниження ефективності класичних схем ерадикації, що корелює із ростом резистентних до антибіотиків штамів бактерій у популяції, в країнах Європи, наприклад, зростає кількість штамів НР резистентних до кларитроміцину, який був запропонований для лікування інфекції НР одним із перших ще на початку 90-х років ХХ ст.[45,169,171,172].

У 1994р. з'явилися перші рекомендації із діагностики та лікування інфекції НР Американської асоціації гастроентерологів, у 1996р. – перші європейські рекомендації. В них визначаються показання до ЕТ та тактика її проведення. Запропонували два варіанта терапії – трьохкомпонентна та квадротерапія. Експертна рада збиралась в м.Маастрихт (Нідерланди), це і обумовило назву рекомендацій [162,172]. Вже в першому консенсусі вказували на необхідність використання ІПП, а серед антибіотиків рекомендували кларитроміцин, амоксицилін, метронідазол. Рекомендований термін терапії 7 днів, що сьогодні вважається недостатнім [162]. У 2000р. були переглянуті перші рекомендації і був прийнятий Маастрихт II, у якому трьохкомпонентну терапію пропонують застосовувати в якості терапії першої лінії, а при її неефективності пропонується продовжити лікування квадротерапією. За рахунок накопичення знань були прийняті Маастрихт III (2005 р.) та Маастрихт IV (2010 р.), в яких уточнювали показання до АХБТ, методи діагностики інфекції та контролю ерадикації, а також оптимальну тривалість лікування [162,172]. В Маастрихті IV значну увагу приділили зростаючій резистентності штамів НР до кларитроміцину [45,173]. та вперше запропонували різні підходи до лікування у різних регіонах залежно від резистентності до кларитроміцину [45,162,174].

У 2015 р. у Флоренції (Італія) відбувся консенсус Маастрихт V, основні положення якого були викладені на 19-й Міжнародній конференції з інфекції НР та мікробіоти у вересні 2016 р. у Магдебурзі (Німеччина) та опубліковані у журналі Gut (Великобританія) у січні 2017 р. [162,171]. Даний консенсус містить 20 положень, що стосуються діагностики та лікування хелікобактерної інфекції. Згідно консенсусу існує вісмутвмісна схема терапії та 4 варіанта безвісмуткової терапії: потрійна терапія, послідовна, гібридна, одночасна. Будь-який з цих варіантів буде ефективним, якщо НР чутливий до антибіотиків, що застосовуються. У багатьох дослідженнях було показано, що резистентність до кларитроміцину знижує ефективність потрійної та послідовної схем, метронідазолу – знижує ефективність послідовної терапії, кларитроміцину та метронідазолу (подвійна) – значно знижує ефективність послідовної, гібридної та одночасної терапії. З метою подолання резистентності рекомендується застосовувати одночасну квадротерапію. Тривалість терапії 10-14 днів. У випадку, коли терапія першої лінії неефективна, рекомендується застосовувати терапію другої лінії. Це або вісмутвмісна квадротерапія, або потрійна терапія (ППП+левофлораксацин+амоксицилін), але необхідно враховувати можливу левофлораксацинову резистентність. Ще одним варіантом ефективної терапії другої лінії в цьому випадку є 14-денна квадротерапія (ППП+вісмут+левофлораксацин+амоксицилін). У випадку неефективності безвісмуткової одночасної квадротерапії рекомендованими варіантами терапії другої лінії є вісмутвмісна квадротерапія (ППП+вісмут+тетрациклін+метронідазол) або потрійна/квадротерапія з використанням левофлораксацину. У разі неефективності терапії другої лінії Маастрихт V рекомендує терапію, засновану на визначенні індивідуальної чутливості до антибіотиків [162,171,175,176].

1.2.2. Ускладнення антихелікобактерної терапії

Основою терапії хелікобактер-асоційованих захворювань, згідно із раціональним фармакодинамічним підходом, є трьох- та

чотирьохкомпонентні схеми ерадикації. Базовими препаратами цих схем є ППІ та/або колоїдний субцитрат вісмуту та два антимікробні засоби, що проявляють активність проти НР. Однак, останнім часом при проведенні ЕТ виявились серйозні проблеми [74]. За даними різних авторів, побічні ефекти при використанні різних схем потрійної терапії спостерігаються у широкому діапазоні – від 20 до 59% [75], тоді як при застосуванні квадротерапії як резервної, побічні ефекти спостерігались у 47% пацієнтів [177]. Ускладнення, які виникають при застосуванні АХБТ, досить різноманітні – можуть виникати алергічні, токсичні, дисбіотичні зміни в організмі [45,75,178]. В першу чергу, виникає ризик розвитку резистентності НР до антибактеріальних препаратів (найчастіше це метронідазол та кларитроміцин) внаслідок частого та безконтрольного їх застосування. Другим за частотою та важливістю ускладненням ЕТ є розвиток дисбактеріозу (дисбіозу), який виникає через зміни мікробного пейзажу та пригнічення місцевого імунітету внаслідок широкого застосування антибіотиків, препаратів вісмуту, антисекреторних засобів [74,76,179-182]. Наявність дисбіозу порожнини рота чинить значний вплив на перебіг (значно ускладнює його) та тривалість як гострих, так і хронічних захворювань ротової порожнини (карієс, гінгівіт, пародонтит, захворювання слизової оболонки порожнини рота), ускладнюючи їх діагностику та лікування [75, 183-187]. Українські науковці [188-191] в експерименті на крисах довели, що застосування потрійної АХБТ, призводить до зниження неспецифічного імунітету ротової порожнини за рахунок зниження активності лізоциму, збільшення вмісту малонового діальдегіду (МДА) (який є кінцевим продуктом перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), підвищення активності ферменту уреазы, яка є фактором мікробного обміненіння ротової порожнини, та внаслідок цього підвищення ступеню орального дисбіозу у 2,5-5 разів. На тлі останнього розвиваються запальні зміни у тканинах порожнини рота – гінгівіт, пародонтит, стоматит. Отже, АХБТ з одного боку призводить до ерадикації НР, з іншого – є продисбіотичним фактором [191].

На думку багатьох вчених, захворювання пародонта на тлі дисбіотичних змін ШКТ та ротової порожнини мають певні особливості:

- більш ранню генералізацію патологічного процесу у порівнянні із особами без супутньої патології;
- більш виражені ознаки запалення в тканинах пародонта, які нерідко супроводжуються виділенням гною з пародонтальних кишень;
- рецидивуючий перебіг пародонтиту у пацієнтів із поєднаною патологією ШКТ та порожнини рота;
- резистентність до традиційної терапії;
- нестійкість ремісії захворювання.

Таким чином, розвиток орального дисбіозу є фактором, який сприяє розвитку та підтриманню захворювань пародонта. Дисбіоз, будучи вторинною патологією, посилює тяжкість та погіршує перебіг основного процесу, а успішне усунення дисбіотичних порушень сприяє покращенню результатів первинного захворювання [75].

1.3. Коморбідність захворювань пародонта та гастродуоденальної зони: розповсюдженість, структура захворювань та патогенез

На сьогоднішній день запальні захворювання пародонта представляють собою одну з найважливіших проблем сучасної стоматології, що пояснюється наступним чином. По-перше, розповсюдженість даної групи захворювань є досить високою серед населення різних країн світу та складає за даними ВООЗ, заснованими на стоматологічному обстеженні населення 53 країн, до 98% [192], серед населення України, за даними різних авторів, поширеність даної патології складає 85-98% залежно від віку населення та регіону проживання (Косенко К.Н., 2003; Павленко О.В. и соавт., 2005; Борисенко А.В., 2008; Чумакова Ю.Г., 2008) [13,20,21]. По-друге, за даними ВООЗ захворювання пародонта є однією із головних причин втрати зубів у дорослого населення у всьому світі, що призводить до погіршення функцій зубощелепної

системи, а у подальшому і травної системи, з'являється естетичний дефект, погіршується мовлення та порушується комунікативна функція, що призводить до зниження якості життя пацієнтів. При цьому більшу частину складає населення працездатного віку (35-45 років), що переводить цю проблему із медичної площини у розряд соціально-економічних [5,13-15,20,193-199]. По-третє, запальні захворювання пародонта призводять до формування стоматогенного вогнища хронічної інфекції, що також несприятливо позначається на всьому організмі в цілому [192,200].

Основною причиною розвитку захворювань пародонта є мікроорганізми зубного нальоту та зубної бляшки, які запускають механізми сенсibiliзації, імунного запалення і, як наслідок, розвиток деструктивних змін в тканинах пародонта [23,201-203]. Але в той же час важливу роль у розвитку запального процесу в пародонті грають системні фактори, а саме супутня патологія різних органів та систем, яка призводить до глибоких змін внутрішнього середовища та структурному ураженню тканин пародонта [1,2,192,204-206]. Більше ніж у половини обстежених із патологією пародонта виявляють супутні захворювання [21]. Взаємозв'язок між супутніми захворюваннями та станом органів порожнини рота обумовлений порушеннями метаболізма, гемодинаміки, мінерального обміну, дефіцитом вітамінів, імунологічними та нейрорегуляторними порушеннями та змінами у мікробіоценозі. Процеси, що перебігають у ротовій порожнині, прямо або опосередковано пов'язані з впливом зовнішніх і внутрішніх факторів, тому особливості місцевих змін можуть впливати на організм в цілому, а стан організму може відобразитися на стані ротової порожнини [207-209]. Для поєднаної патології характерним є взаємообтяжуючий перебіг захворювань за рахунок наявності тісного взаємозв'язку між ураженими органами [5,12,205,210,211].

Супутня патологія, на тлі якої розвиваються захворювання пародонта, - це патологія серцево-судинної, ендокринної, сечостатевої систем, а також шлунково-кишкового тракту. Такі захворювання як цукровий діабет, гіпертонічна хвороба, атеросклероз коронарних артерій, ішемічна хвороба

серця, підгострий септичний ендокардит, ревматоїдний артрит, сечокам'яна хвороба, захворювання верхніх дихальних шляхів, виразкова хвороба шлунку та ДПК, а також захворювання гепатобіліарної системи поєднуються з ураженням тканин пародонта [5,6,26-29,192,205,208].

Найбільшу увагу приділяють патології пародонта при порушенні функції ШКТ, що зустрічається найчастіше (68-90% випадків) [12,30], оскільки залученість органів ротової порожнини в патологічний процес не викликає сумнівів, що пояснюється спільністю ембріонального розвитку, нейрогуморальної регуляції та морфофункціональною схожістю порожнини рота та ГДЗ [7,38,124,210,212]. Захворювання ГДЗ найчастіше зустрічаються у осіб найбільш працездатного та активного віку [213]. Хронічний гастрит, виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки, гастроезофагеальна хвороба часто асоційовані з патологією порожнини рота, а саме ураженням твердих тканин зубів, гінгівітом, пародонтитом, афтозними ураженнями слизової оболонки губ, щік, язика [214]. Сучасна концепція патогенезу поєданого перебігу запальних захворювань пародонта та патології ГДЗ велике значення приділяє порушенням в імунній системі, що визначає протимікробну резистентність та перебіг репаративних процесів, що обумовлено уявленнями про існування “спільних антигенів” у слизовій оболонці ШКТ в цілому (Орехова Л.Ю.,1998). Крім того, існує думка, що патологічний процес у слизовій оболонці шлунку та ДПК супроводжується змінами у клітинному імунітеті зі зниженням вмісту Т-лімфоцитів та їх функціональної активності, а також аутоімунними реакціями, що призводить до ушкодження тканин пародонта (Орехова Л.Ю., 1998,2006) [208]. Зміни в імунній системі організму сприяють та провокують виникнення патологічних змін в порожнині рота, що в свою чергу в подальшому призводить до подальшого ослаблення імунітету та до більш тяжкого клінічного перебігу захворювання та його переходу в хронічну стадію. У більшості випадків хронічних запальних реакцій спостерігається виражена аутоінтоксикація організму, що пригнічує роботу імунної системи [211], створюються умови

для зниження резистентності тканин пародонтального комплексу по відношенню до бактерій біоплівки, активація пародонтопатогенів [30] та як наслідок виникає дисбаланс умовно-патогенної мікрофлори (УПМ) порожнини рота, що призводить до розвитку деструктивно-запальних процесів в пародонтальних тканинах [200].

Численними дослідженнями (Цимбалістов А.В, Робакидзе Н.С., 2000; Арутюнов С.Д. и соавт., 2005) показано, що у пацієнтів із захворюваннями ШКТ у 88-100% виявляються деструктивно-запальні зміни в тканинах пародонту, які мають певні особливості: генералізований характер, ранні прояви патологічного процесу, мають більш тяжкий та активний перебіг, коротший період ремісії. При цьому вираженість клініко-патоморфологічних змін в порожнині рота корелює з тяжкістю та тривалістю захворювань ШКТ [12,35,36,214-218]. Одним із факторів, що сприяють виникненню і розвитку як запальних захворювань пародонту, так і хронічного гастриту і виразкової хвороби, є НР, який викликає порушення клітинного оновлення епітеліоцитів слизової оболонки порожнини рота та шлунку [214]. За даними Осипової Ю.Л.,Булкіної Н.В.[12] хронічний хелікобактерний гастрит в 75% випадків поєднується із хронічним гінгівітом та у 88% випадків із хронічним пародонтитом. Встановлений прямий зв'язок між ступенем хелікобактерної експансії слизової оболонки шлунку та вираженістю деструктивно-запальних змін у тканинах пародонту [12,209,217-220], тобто у пацієнтів із високим ступенем обсіменіння слизової оболонки антрального відділу шлунку спостерігаються більш тяжкі зміни в пародонті у порівнянні з хелікобактер-негативними пацієнтами та пацієнтами з низьким та середнім ступенем обсіменіння СОШ. У роботі Чобанова Р.Э.,Мамедова Р.М. [146] було показано, що НР висівається з пародонтальних карманів, де створюються умови, необхідні для життєдіяльності НР, причому зі збільшенням глибини пародонтальних карманів з 3 мм до 6 мм висіваємість НР збільшується, досягаючи максимуму при глибині пародонтальних карманів 6 мм і більше. За даними Осадчук М.А. та співавт. [216] у 82,3% пацієнтів з виразковою

хворобою ДПК та у 95,8% пацієнтів з виразковою хворобою шлунку були виявлені запальні захворювання пародонту – гінгівіт та пародонтит різного ступеня тяжкості, за даними Рябоконт Є.М. та співавт. [218] генералізований пародонтит був виявлений у 93 з 120 обстежених з виразковою хворобою шлунку та ДПК, що узгоджується з даними інших авторів [12,35,36,206]. За даними Косюги С.Ю., Варваниной С.Э. у пацієнтів з хелікобактер-асоційованою патологією шлунку відмічали незадовільний рівень гігієни ротової порожнини, високу розповсюдженість карієсу, високі показники індексу РМА, що свідчить про тяжкий ступінь ураження тканин пародонта, також діагностували такі захворювання СОПР як десквамативний глосит, хронічний рецидивуючий афтозний стоматит, червоний плаский лишай, ксеростомія та м'яка лейкоплакія, причому було виявлено, що НР сприяє посиленню ступеню тяжкості захворювань СОПР [221]. Проведення ЕТ позитивно впливає на стан тканин пародонту та сприяє досягненню ремісії як хронічного гінгівіту, так і пародонтиту [222,223]. У разі поєднання ВХШ та ВХДПК з хронічним пародонтитом середнього та тяжкого ступеня необхідно проводити 14-денну схему ерадикаційної терапії, оскільки 7-денна буде менш ефективною [12,215,216].

Проблема поєднаної патології різних органів та систем є найбільш складною в клінічній практиці. Все сказане вище обумовлює необхідність комплексного підходу у лікуванні пацієнтів з поєднаною патологією порожнини рота та ШКТ – стоматолог разом із гастроентерологом.

1.4. Дисбіоз та антидисбіотичні засоби.

Одним із найчастіших ускладнень антимікробних препаратів, а саме антибіотиків, є розвиток дисбактеріозу (дисбіозу) [224-227]. Вперше цей термін був запропонований А.Nissle ще у 1916 р. [228], більш повне визначення дисбактеріозу дав Л.Г.Перетц (1962р) [229]. На різних етапах вивчення цього питання різні автори по-різному називали та давали різне визначення цьому явищу: «дисбактеріоз», «синдром надлишкового бакте-

ріального росту» (bacterial overgrowth syndrome – у англійських авторів) або «помилкове заселення бактерій» (Bacterielle Fehlbesidlung - у німецьких) [228, 230-233]. На сьогоднішній день дисбактеріоз розглядають як клініко-лабораторний синдром, що виникає при цілому ряді захворювань та клінічних ситуацій, коли спостерігається порушення функцій всіх компонентів екосистеми: макроорганізму, його резидентної мікрофлори та її середовища, а також механізмів їх взаємодії. Враховуючи, що одними з постійних представників УПМ є не лише бактерії, а і гриби, і деякі ентеровіруси, тому Циммерман Я.С. пропонує замінити термін «дисбактеріоз» на «дисбіоз» [228,234], який відображає як якісні, так і кількісні зміни в мікробіоценозі кишківника. Левицький А.П. та співавт. пропонують наступне визначення дисбіозу (дисбактеріозу): «Дисбіоз – це патологія фізіологічної мікробної системи, що полягає в зниженні чисельності пробіотичної (індигенної, облігатної) мікрофлори, збільшенні кількості УПМ та підвищенні рівня мікробної інтоксикації» [77]. При цьому змінюється видовий склад мікрофлори в її основних біотопах – в товстій і тонкій кишках, в ротовій порожнині, піхві або шкірі. В здоровому організмі в біотопах з моменту народження переважають пробіотичні мікроорганізми: біфідумбактерії, лактобацили, деякі види стрептококів та ентерококів. При розвитку дисбіозу чисельність пробіотичної мікрофлори різко знижується, їх місце займають умовно-патогенна та навіть патогенна мікрофлора, яка обумовлює розвиток захворювання або його рецидив [77]. Численними дослідженнями показано, що дисбактеріоз не є захворюванням, а представляє собою відхилення одного з параметрів гомеостазу, є вторинним явищем. В той же час дисбактеріоз може призводити до розвитку багатьох захворювань або підтримувати та ускладнювати перебіг основного патологічного процесу [229,235].

Негативними наслідками розвитку дисбактеріозу для організму людини є [77]: зниження стимуляції імунітету; зменшення виділення речовин, що проявляють антагоністичну дію по відношенню до патогенної мікрофлори; зменшення синтезу ряду вітамінів (В₁, В₂, В₃, В₆, В₁₂, В_с, К); зменшується

синтез нижчих жирних кислот, які забезпечують перебіг енергетичних процесів в слизовій оболонці товстої кишки; різко знижується утворення антимурагенів, які забезпечують генопротекцію та онкопrevenцію.

В ротовій порожнині дисбіоз може виникнути після прийому різноманітних антибактеріальних засобів, та навіть використання засобів індивідуальної гігієни порожнини рота. Розвиток орального дисбіозу обумовлює виникнення опортуністичних інфекцій, гнійних ускладнень після травм або хірургічних маніпуляцій у цій ділянці, сприяє розвитку та ускладнює тяжкість перебігу стоматитів, пародонтиту та карієсу зубів [77,183-187,236,237].

За характером клінічних проявів можна виділити 3 форми (ступеня) дисбактеріозу, які розглядають і як стадії розвитку дисбіотичного процесу[77]:

1. Компенсована (без клінічних проявів) – зниження чисельності пробіотичної та збільшення чисельності УПМ призводить до недостатньо високого рівня мікробних токсинів, дія яких нейтралізується достатньою кількістю захисних факторів.

2. Субкомпенсована – ця форма характеризується значним зниженням числа пробіотичної мікрофлори, багатократним збільшенням УПМ, різким зниженням потенціала антитоксичних систем, появою метаболічних порушень, що проявляється підвищеним вмістом в крові амінів, фенолів, вільних амінокислот, появою локальних патологічних процесів, зниженням функціональної активності та резистентності.

3. Декомпенсована – форма дисбіозу, яка характеризується зниженням пробіотичної мікрофлори нерідко до нуля, збільшенням кількості УПМ в тисячі разів, повною вичерпаністю антитоксичної ємності захисних систем, спостерігається глибоке порушення метаболічних процесів та функціонального стану органів та систем, наявністю множинних гнійно-запальних вогнищ.

Для різних біотопів критерії, що визначають форми дисбіозу, можуть відрізнятися. Так, дисбіоз ротової порожнини ділять на 5 категорій: від

дисбіотичного зсуву до дисбактеріозу IV ступеню, які відрізняються один від одного різною величиною зменшення кількості пробіотичної мікрофлори та збільшення чисельності одного виду УПМ. При цьому при дисбіотичному зсуві мікробіологічні зміни найменші та навіть немає клінічних проявів, тоді як дисбактеріоз III ступеню – характеризується зниженням кількості пробіотичної мікрофлори, різким збільшенням УПМ та явними клінічними проявами захворювань (множинний карієс зубів, пародонтит I-II, часті стоматити); при дисбіозі IV ступеню – приєднання грибкової інфекції призводить до розвитку пародонтиту II-III ступеню, кандидозного стоматиту, гнійно-запальних процесів щелепно-лищевої ділянки [77].

З метою оцінки ступеню орального дисбіозу Левицьким А.П. та співавт. [238] був запропонований ферментативний метод його визначення, який базується на розрахунку співвідношення відносних активностей ферментів уреазу та лізоциму. Перший фермент не утворюється клітинами макроорганізму, однак утворюється УПМ, і тому його активність корелює з чисельністю бактерій, тобто мікробним обсіменінням ротової порожнини. Другий фермент, лізоцим, відображає рівень неспецифічного імунітету у ротовій порожнині. В нормі, у здорових людей, цей показник приблизно дорівнює одиниці. При наявності дисбіотичних явищ він стає більше одиниці, і чим більше виражений дисбіоз, тим більше стає показник ступеню дисбіозу.

При корекції дисбіотичних порушень до складу комплексного лікування необхідно включити препарати, які сприяють відновленню мікроекології та нормалізації системи місцевого імунітету [75]. Всі засоби, що сприяють усуненню або зниженню вираженості ступеню дисбіозу, називають антидисбіотичними (АДЗ), незалежно від механізму їх фармакологічної дії: аліментарні АДЗ (пробіотики; вітаміни; мінеральні речовини); селективні стимулятори росту пробіотичних бактерій; імуномодулятори; селективні антибіотики для умовно-патогенних бактерій; антагоністи мікробних токсинів; пробіотики [82].

Термін «пробіотики» вперше був запропонований у 1965р. R.H. Stillwell і до сьогодні є актуальним. За визначенням ВООЗ, пробіотики – це живі мікроорганізми, які при застосуванні в адекватних кількостях викликають поліпшення стану здоров'я організма хазяїна, що підкреслює, що основною вимогою до пробіотиків є збереження живих мікробів, їх достатня кількість та доведена ефективність. Основні пробіотики – це мікроорганізми, що продукують молочну кислоту, є типовим представниками нормальної мікрофлори людини: лактобактерії та біфідобактерії, а також представники субдомінуючих видів *Streptococcus thermophilus*, *Enterococcus faecium*. Критеріями відбору пробіотичних штамів є безпека, відсутність патогенних властивостей, кислотостійкість, здатність до адгезії до епітелію кишківника та його колонізації. Пробіотичні мікроорганізми сприяють посиленню бар'єрної функції епітелію, імуномодуляції та проявляють антибактеріальні властивості [233,239,240].

Окрім пробіотиків, важливу роль в корекції дисбіозу відіграють пребіотики. Вперше цей термін був запропонований в 1995р. бельгійськими вченими Gibson&Roberfroid. Пребіотики – це речовини, що слугують джерелом енергії ендогенних бактерій, головним чином пробіотичних, забезпечуючи їй ріст та функціональну активність, але при цьому вони містять хімічні зв'язки (такі як β -глікозидна, β -фруктозидна, α -галактозидна), які не розщеплюються травними ферментами макроорганізму та не засвоюються у верхніх відділах ШКТ. Ці зв'язки представлені в молекулах речовин, які формують так звані харчові волокна (інулін, геміцелюлоза, рафіноза, пектинстахіоза). Більша частина пребіотиків міститься, як правило у неїстівних частинах рослин, що, на жаль, видаляються при переробці в процесі приготування їжі [82,241,242].

За походженням розрізняють пребіотики рослинного (фітопребіотики – інулін та фруктоолігосахариди, резистентні крахмали, вітаміни, фітолізоцим, інгібітори протеаз та амілаз), тваринного походження (зоопребіотики – олігосахариди та глікопептиди молока, лактоферин, олігопептиди, інгібітори

протеаз та амілаз, лізоцим) та штучні пребіотики (лактозу). Важливим пребіотиком тваринного походження є лізоцим, який хоча і має слабку бактеріолітичну дію, але водночас чинить сильну імуномодулюючу та мембранотропну дію. Лізоцим збільшує колонізаційну резистентність пробіотичних бактерій [77].

Серед фітопребіотиків необхідно звернути увагу на інулін та фруктоолігосахариди. Джерелами інуліну в природі є топінамбур, цикорій, георгіни, арніка, полин, ромашка, деревій, лопух, конопляник та інші. Полісахарид інулін складається із залишків фруктози, зв'язаних між собою β -глікозидазними зв'язками, які не розщеплюються травними ферментами організму людини, а тому інулін майже в незміненому вигляді проходить шлях від ротової порожнини до товстої кишки. Під впливом β -глікозидаз біфідумбактерій та лактобацил товстої кишки, інулін розщеплюється з утворенням фруктози, яку бактерії використовують для свого росту та розмноження [77,241-243].

Пребіотики широко використовуються в стоматології для усунення явищ орального дисбіозу, при захворюваннях слизової оболонки порожнини рота, патології пародонта запального характеру [82].

За даними літературних джерел останніх років з метою зменшення негативного впливу антибіотиків та профілактики дисбіозу, корекції імунних порушень, підвищення переносимості АХБТ та частоти досягнення ерадикації рекомендовано додавати до схем АХБТ антидисбіотичні засоби (про- та пребіотики) [162,176,181,244-249].

З метою профілактики та лікування дисбіозу у ротовій порожнині доцільно використовувати додатково до засобів загальної дії АДЗ місцевої дії – мукозoadгезивні гелі, які використовують у вигляді аплікацій на ясна та слизову оболонку порожнини рота, що, по-перше, сприяє накопиченню діючої речовини безпосередньо у ротовій порожнині, пролонгуючи тим самим антидисбіотичну дію, що сприяє нормалізації мікрофлори ротової порожнини та зменшенню проявів запалення у тканинах пародонта та СОПР

(профілактика та лікування гінгівіту, пародонтиту, стоматиту). По-друге, застосування гелю дає можливість підвищити концентрацію активного компоненту та здійснити локальний терапевтичний ефект без впливу на інші органи та тканини, що зменшує вірогідність прояву побічних ефектів [243,250-252].

В роботах Томіліної Т.В. [189], Левицького А.П. та співавт. [190], в експерименті на крисах доведена ефективність антидисбіотичних мукозoadгезивних препаратів для місцевого застосування у порожнині рота, що містять кверцетин (біофлавоноїд), інулін, цитрат кальцію, на тлі АХБТ. Застосування цих препаратів призводить до зменшенню рівня маркерів запалення, підвищенню рівня лізоциму в слині, зменшенню активності уреазы та зниженню ступеню орального дисбіозу, що в свою чергу сприяє зменшенню проявів запалення в тканинах пародонта. Крім того, у роботі *González-Segovia et al.* було показано, перорально введений морським свинкам біофлавоноїд кверцетин значно знижує нейтрофільну інфільтрацію СОШ, її колонізацію СОШ бактерією НР та вміст пероксидних сполук у СОШ, тобто проявляє виражену антихелікобактерну активність [253].

Отже, у пацієнтів із хелікобактер-асоційованою патологією гастродуоденальної зони виникають зміни у тканинах ротової порожнини запального характеру, які посилюються в результаті проведення АХБТ. Для усунення цієї патології порожнини рота необхідно використовувати АДЗ, застосування яких сприяє зменшенню проявів орального дисбіозу, підвищенню рівня неспецифічного імунітету ротової порожнини, зменшенню проявів запалення та підвищенню активності антиоксидантних систем.

Матеріали даного розділу наведено у наступних наукових працях:

1. Богату С.І. Поєднана патологія: захворювання пародонта та гастродуоденальної зони (огляд літератури) / С.І. Богату // Інновації в стоматології. – 2017. – №3-4. – С.40-46.

2. Богату С.І. Санація порожнини рота як необхідна умова вторинної профілактики захворювань шлунку та дванадцятипалої кишки (ДПК), асоційованих із *Helicobacter pylori* (HP) / С.І.Богату // Медицина третього тисячоліття: міжвузівська конференція молодих вчених та студентів, м.Харків, 19 січня 2016 р.: тези допов. – Харків, 2016. – С.408-409.

3. Bogatu S. Is the association between gastric *Helicobacter pylori* infection and oral pathology? / S.Bogatu // IX International Interdisciplinary Scientific Conference Of Young Scientists And Medical Students “Actual Problems of Clinical And Theoretical Medicine”, Kharkiv, 2016: Abstract book. – Kharkiv, 2016. – P.81-82.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В ході клінічної роботи було виявлено, що у пацієнтів із запальними захворюваннями пародонта (хронічний катаральний гінгівіт та хронічний генералізований пародонтит) в більшості випадків була виявлена соматична патологія, серед якої переважали захворювання ШКТ, що узгоджується з літературними даними. При більш поглибленому вивченні анамнезу виявляли хелікобактер-асоційовану патологію гастродуоденальної зони – хронічний гастрит і гастродуоденіт. Причому після закінчення курсу ерадикаційної терапії пацієнти відзначали зменшення симптомів з боку тканин пародонта – зменшились або зникали кровоточивість та набряк ясен, гіперемія, зникав неприємний запах з рота. Але через деякий час (2-3 місяці) вказані симптоми з'являлись знову, що дозволяє припустити недостатність АХБТ, та необхідність проведення додатково місцевої підтримуючої терапії захворювань пародонта.

Тому метою нашої роботи було ознайомитися з теоретичними засадами даної проблеми та за допомогою клініко-лабораторних досліджень вивчити та пояснити патогенетичні механізми поєднаної патології пародонта та патології ШКТ, асоційованої із НР, та запропонувати найбільш ефективний препарат для профілактики та лікування захворювань пародонта, який сприяв би покращенню стану тканин пародонтального комплексу та досягненню довготривалої ремісії після АХБТ.

Для цього нами був визначений наступний дизайн дослідження:

- Вивчити стоматологічний статус осіб віком 18-35 років (чоловіків та жінок) без захворювань ШКТ та з супутньою патологією ШКТ, асоційованою із НР.
- Визначити основні стоматологічні діагнози при патології пародонтального комплексу, що найчастіше зустрічаються в цій віковій групі у пацієнтів з супутніми захворюваннями ШКТ, асоційованими з НР.

- За допомогою клініко-лабораторних методів дослідження встановити механізми виникнення ранніх рецидивів захворювань пародонта у пацієнтів із захворюваннями ШКТ, асоційованими із НР, після проведеної АХБТ.
- Запропонувати та клінічно вивчити препарати, які будуть найдоцільнішими в даній клінічній ситуації у пацієнтів із хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ, що приймають курс АХБТ.

2.1. Загальна характеристика груп хворих

У дослідженні узяло участь 130 пацієнтів, які дали згоду на участь в дослідженні. Всі пацієнти спостерігались та проходили стоматологічне лікування на базі кафедри загальної стоматології ОНМедУ. Для характеристики стоматологічного статусу були обстежені пацієнти без соматичної патології (42 людини) та з супутньою патологією ШКТ (88 пацієнтів), з нозологіями хронічний гастрит (ХГ) та хронічний гастродуоденіт (ХГД), асоційовані із НР, які надалі в роботі були об'єднані загальним діагнозом хелікобактер-асоційована патологія ШКТ. Пацієнти із супутньою патологією ШКТ, асоційованою із НР, знаходилися на амбулаторному лікуванні у гастроентерологічному відділенні Комунальної установи «Міська клінічна лікарня №10» м. Одеси з приводу встановленого діагнозу впродовж 2016-2018 років.

Верифікацію діагнозу ХГ та ХГД, асоційованого із НР, проводили на основі клініко-анамнестичних даних та даних інструментальних (ЕФГДС із проведенням прицільної біопсії та взяттям біопсійного матеріалу зі шлунку та ДПК) та лабораторних досліджень (морфологічні дослідження біоптату шлунку та ДПК; молекулярно-генетичні (полімеразна ланцюгова реакція, де в якості біоматеріалу використовували біоптат слизової оболонки шлунку та ДПК) та швидкий уреазний тест для діагностики інфекції НР)[254].

Лабораторні дослідження були виконані на базі віварію та лабораторії біохімії та ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України», морфологічне дослідження гастробіоптатів було виконано на базі патоморфологічної лабораторії Одеського обласного онкологічного диспансеру, молекулярно-генетичні дослідження виконано на базі ПП «Медична лабораторія Сіместа», м.Одеса.

Вік пацієнтів складав 18-35 років, який визначає людей найбільш працездатного та соціально активного віку.

На першому етапі нашої роботи ми вивчали стоматологічний статус пацієнтів без супутньої соматичної патології та із супутньою патологією ШКТ, асоційованою із НР. Розподіл пацієнтів за групами представлений нижче (табл.2.1).

Таблиця 2.1.

Розподіл пацієнтів за групами

Група пацієнтів	Пацієнти без соматичної патології	Пацієнти із супутньою патологією ШКТ, асоційованою із НР
Чоловіки	18	15
Жінки	24	28
Всього	42	43

При динамічному спостереженні за пацієнтами із поєднаною патологією тканин пародонта та захворюваннями ШКТ, асоційованими із НР, ми бачили, що після курсу проведеної АХБТ та елімінації НР при об'єктивному обстеженні ситуація в ротовій порожнині, в тканинах пародонта після покращення досить швидко поверталась до вихідного стану.

Припустивши спочатку теоретично, а потім – підтвердивши власними клініко-лабораторними дослідженнями, була встановлена причина швидкого рецидиву захворювань пародонту. Були проведені біохімічні дослідження ротової рідини, які показали, що у пацієнтів після проведення АХБТ, в ротовій

рідині збільшується активність уреазі – фактору мікробного обсіменіння, та знижується активність лізоциму як одного з основних факторів місцевого антимікробного захисту, що створює передумови для розвитку дисбіотичних змін та в подальшому орального дисбіозу, який є наслідком системної антибіотикотерапії, та в свою чергу відіграє вирішальну роль у розвитку та підтриманні запальних процесів у тканинах ротової порожнини.

З метою оцінки ефективності запропонованих антидисбіотичних засобів всіх пацієнтів було розділено на три групи:

- група порівняння (43 пацієнта, серед них було 15 чоловіків та 28 жінок) – отримували курс АХБТ за схемою, призначеною лікарем-гастроентерологом, в порожнині рота їм проводили базову терапію захворювань пародонта;

- перша група (21 пацієнт, серед них було 4 чоловіка та 17 жінок) — отримували курс АХБТ за схемою, призначеною лікарем-гастроентерологом, базове стоматологічне лікування захворювань пародонта, та додатково їм проводилася місцева терапія у порожнині рота із застосуванням мукозоадгезивного фітогелю «Квертулін», який застосовували у вигляді аплікацій на слизову оболонку порожнини рота щоденно двічі на день протягом двох тижнів;

- друга група (24 пацієнта, серед них було 6 чоловіків та 18 жінок) – отримували курс АХБТ за схемою, призначеною лікарем-гастроентерологом, базове стоматологічне лікування захворювань пародонта та додатково їм проводилася місцева терапія у порожнині рота із застосуванням мукозального фітогелю «Леквін», який застосовували у вигляді аплікацій на слизову оболонку порожнини рота щоденно двічі на день протягом двох тижнів.

Критеріями включення пацієнтів до груп були:

- вік – 18-35 років;
- верифікований діагноз хронічного гастриту та хронічного гастродуоденіту, асоційованих із НР;

- проведення антихелікобактерної терапії;
- відсутність гострих або хронічних інфекційних захворювань, іншої соматичної патології; онкологічних захворювань.
- інформована згода пацієнтів на проведення досліджень.

2.2. Методи дослідження

В роботі використовували наступні методи дослідження: клінічні, інструментальні, біохімічні, морфологічні, медико-генетичні та статистичні.

Клінічне обстеження пацієнтів проводилося лікарем-стоматологом та лікарем-гастроентерологом та включало в себе збір скарг та анамнезу життя, огляд та призначення інструментальних методів дослідження першим, а також збір скарг та анамнез життя, огляд, визначення та оцінка гігієнічних та пародонтальних індексів другим.

2.2.1. Клінічне обстеження порожнини рота

Комплексне стоматологічне обстеження хворих відповідало загальноновизнаним принципам і складалось зі збору та аналізу скарг, збору анамнезу, огляду, зондування, перкусії, пальпації, визначення стану слизової оболонки порожнини рота і тканин пародонта.

Стоматологічний статус визначали наступним шляхом: проводили *огляд ротової порожнини* – визначали анатомічні особливості: стан присінку рота (глибину, колір), прикріплення вуздечок язика, верхньої та нижньої губи, наявність тяжів слизової оболонки. Під час огляду зубних рядів звертали увагу на наявність зубних відкладень, каріозних уражень зубів, наявність пломб, ортопедичних конструкцій, характер прикусу та оклюзійних співвідношень, аномалії положення зубів, ступінь стирання твердих тканин та рухомість зубів, наявність діастем і трем, адентії, наявність скупченості зубів, травматичну оклюзію. Відзначали стан слизової оболонки порожнини рота, язика, м'якого та твердого піднебіння: колір, консистенцію, зволоженість та наявність новоутворень на ній.

Оцінку гігієнічного стану ротової порожнини проводили за допомогою індексів.

Ми визначали наступні гігієнічні та пародонтальні індекси [255-257]:

- індекс КПВ – для визначення стану твердих тканин зубів;
- індекс Silness-Loe – оцінювали кількість м'якого зубного нальоту на поверхні зубів (1964)
- індекс Stallard – для оцінки площі зубної бляшки та визначення рівня гігієни (1969);
- індекс зубного каменю;
- папілярно-маргінально-альвеолярний індекс (РМА) в модифікації Parma для визначення стану тканин пародонта (1960);
- індекс кровоточивості в модифікації Muhnemann H.P., Son S. (1971);
- проба Шиллера-Писарева – для визначення ступеня запального процесу (1963);
- визначення глибини пародонтальної кишені (ПК);
- визначення втрати епітеліального прикріплення (ВЕП).

Отримані дані вносились в карту обстеження стану порожнини рота пацієнта, у якій одночасно з клінічними даними відмічали результати проведених методів дослідження.

Для визначення стану кісткової тканини проводили рентгенологічне дослідження (ортопантомограму).

2.2.2. Інструментально-лабораторні методи дослідження

2.2.2.1. Інструментальні методи дослідження

Всім пацієнтам після огляду лікарем-гастроентерологом була призначена ЕФГДС з метою визначення ендоскопічної картини слизової оболонки шлунку та ДПК з проведенням мультифокальної біопсії для верифікації діагнозу хронічного гастриту та хронічного гастроуденіту. Всі пацієнти, яким проводилася ЕФГДС, не мали протипоказань до проведення

цього дослідження. Біопсійний матеріал брали зі слизової оболонки шлунку (3-4 шматочки з антрального відділу та тіла шлунку) та ДПК для проведення гістологічного дослідження та ШУТ [258].

2.2.2.2. Морфологічні методи дослідження

Проводили гістологічне дослідження біоптатів слизової оболонки шлунку (взятих з антрального відділу та тіла шлунку) та ДПК, отриманих при прицільній біопсії під час проведення ЕФГДС. Для проведення дослідження тканини шлунку та ДПК фіксували в 10% нейтральному забуференому за Ліллі розчині формаліну протягом 19-20 годин [22]. Після цього біопсійний матеріал зневоднювали в спиртах зростаючої концентрації, заливали у парафін та проводили виготовлення парафінових блоків. З кожного парафінового блоку на «санному» мікротомі виготовляли гістологічні зрізи товщиною 5–8 мкм, які фарбували гематоксилином і еозином [259]. Дослідження гістологічних препаратів здійснювали за допомогою мікроскопа Leica DMLS при різних збільшеннях.

2.2.2.3. Біохімічні методи діагностики інфекції *Helicobacter pylori*

НР має унікальну здатність продукувати уреазу, яка розщеплює сечовину на вуглекислий газ та аміак. Біохімічний метод діагностики НР базується на визначенні уреазної активності, одним із таких методів є ШУТ – це інвазивний непрямий метод діагностики інфекції НР. Відносна специфічність даного методу заснована на високому рівні вироблення уреазу, притаманній НР, на відміну від інших наявних у шлунку та ДПК мікроорганізмів, що продукують уреазу [13].

ШУТ – це експрес-метод діагностики інфекції НР. Його проводили за допомогою тест-систем промислового виробництва «Хеппіл-тест» (ТОВ «Ассоциация Медицины и Аналитики», С.-Петербург, РФ). «Хеппіл-тест» (метод експрес-діагностики) представлений індикаторним диском – твердим пористим гігроскопічним волокнистим носієм світло-жовтого кольору. За наявності бактерії НР, яка виділяє уреазу, під дією останньої розщеплюється сечовина з утворенням аміаку, що зсуває рН в лужну сторону. На лужну

реакцію відповідний індикатор реагує зміною забарвлення. Чим більше мікробних тіл, тим більша кількість уреаз, тим інтенсивніша зміна забарвлення індикатора. В результаті реакції, при наявності НР, носій змінює колір зі світло-жовтого на синій (синя пляма) різного ступеня інтенсивності, що відповідно оцінюють як різну ступінь обсіменіння слизової оболонки гастродуоденальної зони:

- низький - +
- середній- ++
- високий - +++.

Результат «Хелпіл-теста» на НР отримують впродовж 3 хв. Про ступінь уреазної активності свідчить швидкість появи плями, розмір плями та інтенсивність забарвлення. Для виявлення НР у шлунку та ДПК на індикаторний диск поміщали біоптат зі шлунку та ДПК [156].

2.2.3. Біохімічні методи дослідження

Біохімічні показники ротової рідини.

У хворих збирали ротову рідину (нестимульована слина) натщесерце після попереднього полоскання ротової порожнини дистильованою водою (зранку заборонялося чистити зуби та користуватися зубними еліксирами та ополіскувачами) Збір слини проводили продовж 5 хв, цього часу достатньо для отримання необхідного об'єму ротової рідини для проведення біохімічного дослідження, якщо ні – час збору ротової рідини продовжували до 10 хв. З мірних пробірок ротову рідину переносили у одноразові сухі стерильні флакони, об'ємом 15 мл, що герметично закривалися, та зберігали їх у в морозильній камері при -20°C до проведення досліджень. Перед використанням розморожували при кімнатній температурі і центрифугували при 3500 об/хв протягом 15 хв [260]. За швидкістю саливації визначали функціональну активність слинних залоз і виражали в мл/хв. В слині

визначали рівень маркерів запалення [260]: вміст МДА (кінцевий продукт ПОЛ) [260], активність еластази [261], показник мікробного обміненія – активність уреазы [238], індикатор неспецифічного імунітету – активність лізоциму [262], активність антиоксидантного ферменту каталази [260], а також вміст білка [263]. За співвідношенням відносних активностей уреазы і лізоциму розраховували ступінь дисбіозу за А. П. Левицьким [238], а за співвідношенням активності каталази і вмісту МДА розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс АПІ [260].

Визначаючи рівень маркерів запалення в ротовій рідині можна об'єктивно оцінити ступінь запалення та ефективність лікування, що проводиться [260].

а). Визначення концентрації малонового діальдегіду (МДА) [260]

Принцип методу: при нагріванні в кислому середовищі МДА реагує з 2-тіобарбітуровою кислотою, утворюючи забарвлений триметиновий комплекс, з максимумом поглинання при 532нм. Молярний коефіцієнт екстинкції цього комплексу $\epsilon = 1,56 \cdot 10^5 \text{ см}^{-1} \cdot \text{М}^{-1}$ (Hunter E.A. et al., 1963).

Розрахунок: кількість МДА розраховують, використовуючи величину молярного коефіцієнта екстинкції, і отриманий результат виражають в мікромолях на 1л (мкмоль/л) ротової рідини.

$$A = E \times 10^6 \times 1000 / 1,56 \times 10^5 \times 0,5, \text{ де}$$

E – екстинкція досліджуваного зразка;

0,5 – об'єм ротової рідини, що вноситься, в мл;

$1,56 \times 10^5$ – молярний коефіцієнт;

10^6 – переведення молей в мікромолі;

1000 – переведення мл в л

б).Визначення активності еластази [261]

Принцип методу: активність еластази оцінюють за ступенем гідролізу синтетичного субстрату N-t-BOC-L-alanine-p-nitrophenyl ester (BOC) («Sigma», USA) за методом Visser. Під дією еластази ротової рідини від субстрату відщеплюється п-нітрофенол жовтого забарвлення, інтенсивність якого пропорційна активності еластази.

Розрахунок:

$$A = ((E_5 - E_0) - E) \times 1000 / 1,0 \times K \times 300 \text{ мк-кат/л, де}$$

E_0 – екстинкція на 0-й хвилині;

E_5 – екстинкція на 5-й хвилині;

E – контроль на BOC;

1,0 – об'єм ротової рідини, мл;

1000 – переведення мл в літр;

300 – час інкубації в секундах;

K – коефіцієнт перерахування величини екстинкції в концентрацію п-нітрофенола.

Активність еластази виражають в мікрокаталах на 1 л ротової рідини, 1 катал – це активність еластази, яка каталізує відщеплення 1 моля п-нітрофенолу за 1 секунду.

в).Визначення активності каталази [260]

Принцип методу: метод заснований на здатності перекису водню, що не прореагував з каталазою, взаємодіяти з солями молібдену з утворенням комплексу помаранчевого кольору. Інтенсивність забарвлення обернено пропорційна активності каталази, яку виражають в мілікаталах/л ротової рідини.

Розрахунок:

$$A = (E_{\text{хол}} - (E_{\text{д}} - E_{\text{з}})) \times 1000 / 22,2 \times 0,1 \times 600 \text{ мкат/л, де}$$

$E_{\text{хол}}$ – екстинкція холостого зразка;

E_d – екстинкція досліджуваного зразка;

E_3 – екстинкція контролю на забарвлення;

1000 – переведення мл в літр;

0,1 – об'єм зразка, що вноситься, мл;

600 – час інкубації в сек;

$K (22,2 \times 10^3 \text{ мМ}^{-1} \cdot \text{см}^{-1})$ – коефіцієнт мілімолярної екстинкції перекису водню.

Визначення антиоксидантного-прооксидантного індексу АПІ [260]

В здорових тканинах завжди підтримується баланс між прооксидантними (активність оксигеназ, ксантиоксидази, НАДФН₂ – оксидази та ін.) та антиоксидантними системами (активність супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази, токоферолі, глутатіон, таурин та ін.). При наявності запального процесу цей баланс зміщується в сторону збільшення рівня прооксидантних факторів. Лікування, навпаки, сприяє збільшенню рівня антиоксидантних факторів.

Антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ) є найчутливішим показником зміни балансу антиоксидантно-прооксидантних систем. Для розрахування індексу АПІ в якості показника антиоксидантної системи використовують активність каталази, а показником прооксидантної системи є концентрація МДА.

Розрахунок індексу АПІ проводять за формулою:

$$\text{АПІ} = A_{\text{кат.}} / C_{\text{мда}} \times 10, \text{ де}$$

$A_{\text{кат.}}$ – активність каталази, мкат/л;

$C_{\text{мда}}$ – концентрація МДА, мкмоль/л.

г). Визначення вмісту білка [263]

Білок в ротовій рідині визначали за методом Лоурі і виражали в г/л. Принцип методу: заснований на властивості білків утворювати забарвлені комплекси синього кольору при сумісній дії двох реакцій – біуретової реакції та реакції Фоліна. Інтенсивність забарвлення комплексів вимірювали на

спектрофотометрі. Вміст білка в досліджуваній пробі визначають за калібрувальним графіком, який будують шляхом виміру оптичної густини (екстинкції) ряду розчинів, в яких концентрація білка відома.

Розрахунок:

$$X = M \times 1000 \times 1000 / N \times 1000000, \text{ де}$$

X – вміст білка, г/л;

M – маса білка за калібрувальним графіком, мкг/мл;

N – об'єм слини, взятий для дослідження, мл;

1000, 1000, 1000000 – коефіцієнти перерахунку мкг/мл в г/л.

д). Визначення активності уреазу [238]

Принцип методу: оснований на здатності уреазу розщеплювати сечовину з утворенням аміаку, який кількісно визначають за допомогою реактива Неслера.

Розрахунок:

$$A_y = (E_d - E_k) / K \times 60 \times 0,2 \times 1000 \text{ мкмоль/хв}\cdot\text{л, де}$$

E_d – екстинкція досліджуваного зразка;

E_k – екстинкція контрольного зразка;

K – коефіцієнт перерахунку екстинкції в мкмолі NH_3 ;

60 – час в хвилинах;

1000 – переведення мл в літр.

е). Визначення активності лізоциму [238, 262]

Визначення активності лізоциму проводять бактеріолітичним методом Горіна (1971) в модифікації Левицького та Жигіної (1974).

Принцип методу: в основі метода – здатність лізоциму лізувати ряд бактерій, а саме *Micrococcus lysodeikticus* (стандартний штам 2665). При взаємодії лізоциму із субстратом цих бактерій спостерігається просвітлення субстрату, який реєструється спектрофотометром при 570 нм на 1-й, 3-й та 6-

й хвилинах інкубації. Активність лізоциму, яка пропорційна ступеню просвітлення розчину, виражають в од/мл ротової рідини.

Активність лізоциму розраховують за формулою:

$$L_{\text{оп}} = \Delta E \times 3,1 \times n / \Delta t \times 0,1, \text{ де}$$

$L_{\text{оп}}$ – активність лізоциму в од/л – це зміна оптичної густини на 1 одиницю за 1 хвилину;

ΔE – різниця екстинкцій на 6-й і 1-й або на 3-й і 1-й хвилинах;

n – розведення слини (якщо необхідно);

Δt – час бактеріолізіса (5 або 2 хвилини).

Визначення ступеня дисбіозу за А.П.Левицьким [238]

Ступінь дисбіозу визначали ферментативним методом, запропонованим А.П.Левицьким, за співвідношенням відносної активності уреазу до відносної активності лізоциму у нестимульованій слині.

Ступінь дисбіозу розраховували за формулою:

$$СД = U_{\text{відн}} / L_{\text{відн}}, \text{ де}$$

СД – ступінь дисбіозу;

$U_{\text{відн}}$ – відносна активність уреазу, показує ступінь мікробного обміненія ротової порожнини;

Розраховують $U_{\text{відн}} = U_{\text{пат}} / U_{\text{здор}}$, де

$U_{\text{пат}}$ – активність уреазу при патології,

$U_{\text{здор}}$ – активність уреазу у здорових;

$L_{\text{відн}}$ – відносна активність лізоциму, дозволяє оцінити стан антимікробного захисту ротової порожнини;

Розраховують $L_{\text{відн}} = L_{\text{пат}} / L_{\text{здор}}$, де

$L_{\text{пат}}$ – активність лізоциму при патології,

$L_{\text{здор}}$ – активність лізоциму у здорових.

СД виражають в умовних одиницях. В нормі цей показник дорівнює одиниці, якщо значення збільшується до 3, це відповідає I ступеню дисбіозу, до 8 одиниць — II ступеню, а більше 8 — III ступеню [77].

Ферментативний метод визначення дисбіозу порожнини рота в більшій мірі, ніж інші методи дослідження порушень в системі орального мікробіоценозу, відображає результат взаємодії макро- та мікроорганізму, оскільки інші методи враховують лише кількісні зміни мікробіоти.

За даними літератури СД, визначений ферментативним методом, добре корелює із показниками СД, отриманими класичним, але більш громіздким мікробіологічним методом [238].

Біохімічний метод діагностики інфекції НР у ротовій порожнині

Для цього використовували метод, описаний у розділі 2.2.2.3.

Також ми використовували цей тест для діагностики інфекції НР та визначення уреазної активності у порожнині рота. В якості біоматеріалу використовували зубний наліт, який отримували методом зіскоба з вестибулярної поверхні молярів верхньої та нижньої щелеп за допомогою стерильної гладилки. Отриманий зубний наліт безпосередньо поміщали на індикаторний диск «Хелпіл-тест» та оцінювали зміну забарвлення за критеріями наведеними вище [35].

2.2.4. Молекулярно-біологічні методи дослідження

Даний метод діагностики активно впроваджується в практику для ідентифікації бактерії НР; заснований на виявленні фрагменту того чи іншого гену бактерії (CagA, VacA, ureC та інші). На сьогоднішній день метод ПЛР є високочутливим і специфічним, та має ряд переваг перед іншими методами діагностики.

Ми використовували ПЛР діагностику для виявлення бактерії НР у слизовій оболонці гастродуоденальної зони та ротовій порожнині. Біоматеріалом для цього дослідження слугували біопсійний матеріал слизової оболонки шлунку та ДПК, у ротовій порожнині – це були ротова рідина та зубний наліт.

ПЛР діагностика була виконана за стандартною методикою [156].

2.3. Схеми лікування

2.3.1. Схеми антихелікобактерної терапії

Курс антихелікобактерної (ерадикаційної) терапії призначався лікарем-гастроентерологом та проводився під його контролем за однією із схем згідно із клінічним протоколом надання допомоги хворим на хронічний гастрит (Наказ МОЗ України від 13.06.2005 №271) та клінічною настановою «Ведення диспепсії у дорослих» (наказ МОЗ України від 03.08.2012 №600) [72,264]:

- трьохкомпонентна терапія (тривалість лікування 7-14 днів):
 - інгібітор протонної помпи 1 доза 2 рази на добу
(Контролок (Р.п. № UA/9054/01/01), Нольпаза (Р.п. №UA/7955/01/02), Улсепан (Р.п. №UA/12747/01/01), Зованта (Р.п. № UA/13877/01/02, Р.п. № UA/13877/01/01), Рабімак (Р.п. № UA/3161/01/02, Р.п. № UA/3161/01/01), Омес (Р.п. №UA/0235/02/01), Омепразол (Р.п. №UA/0966/01/01), Омепразол –Тева (Р.п. №UA/15152/01/01, Р.п. №UA/15152/01/02))
 - кларитроміцин 500 мг 2 рази на добу
(Азиклар (Р.п.№ UA/1984/01/01), Кларитроміцин-астрафарм (Р.п. №UA/14154/01/01, № UA/14154/01/02)
 - амоксицилін 1000 мг 2 рази на добу (Флемоксин-солютаб (Р.п. № UA/4379/01/01, № UA/4379/01/02, № UA/4379/01/03, № UA/4379/01/04), Оспамокс (Р.п. №UA/3975/01/01, № UA/3975/01/02)
- трьохкомпонентна терапія при алергії на пеніцилін (тривалість лікування 7-14 днів):
 - інгібітор протонної помпи 1 доза 2 рази на добу
 - кларитроміцин 500 мг 2 рази на добу
 - метронідазол 500 мг 2 рази на добу
(Метронідазол (Р.п. № UA/6538/01/01)

Всім пацієнтам призначали також про- та пребіотики загального застосування з метою профілактики явищ дисбіозу:

- Ентерол 250 (Р.п. №UA/6295/02/01) 2 капсули 2 рази на добу через 2 години після прийому антибіотиків протягом 14 днів

2.3.2. Схема лікування хронічного катарального гінгівіту у пацієнтів на тлі хелікобактер-асоційованої патології шлунково-кишкового тракту

Основним захворюванням, виявленим у порожнині рота у пацієнтів із супутньою хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ, був хронічний катаральний гінгівіт (ХКГ). Пацієнтам всіх трьох груп в ротовій порожнині проводилася базова терапія ХКГ згідно із «Протоколами надання медичної допомоги за спеціальностями «ортопедична стоматологія», «терапевтична стоматологія», «хірургічна стоматологія», «ортодонція», «дитяча терапевтична стоматологія», «дитяча хірургічна стоматологія»» (Наказ МОЗ України від 23.11.2004 №566) [265].

Базова терапія хронічного катарального гінгівіту включала в себе наступне:

- професійна гігієна порожнини рота (ультразвуковий скейлінг, полірування зубів з професійними пастами, зняття пігментованого зубного нальоту за допомогою апарату Air-flow);
- санація ротової порожнини (лікування карієсу та його ускладнень, усунення місцевих подразників – усунення нависаючих країв пломб, коронок, травматичної оклюзії, шліфування та полірування існуючих пломб);
- призначення місцевої антимікробної та протизапальної терапії (ротові ванночки з 0,12 % розчином хлоргексидину, відвари кори дубу, шавлії, ромашки, звіробою, календули);
- навчання пацієнта правилам раціональної гігієни порожнини рота в домашніх умовах, контроль за їх виконанням та підбір засобів індивідуальної гігієни за ротовою порожниною (лікувально-профілактичні зубні паста протизапальної дії, що містять екстракти лікарських трав, антисептики, макро-

та мікроелементи; зубні еліксири, що містять антисептики; використання флосів, іригаторів; в разі необхідності рекомендували замінити зубну щітку).

Разом із гастроентерологом давали рекомендації щодо корекції харчування, режиму дня, зменшення шкідливих впливів на організм і ротову порожнину зокрема.

Пацієнти першої та другої груп, окрім базового стоматологічного лікування, протягом курсу АХБТ з метою профілактики рецидивів ХКГ додатково місцево у порожнині рота застосовували запропоновані мукозoadгезивні поліфункціональні фітогелі «Квертулін» та «Леквін» [251,266].

2.3.3. Характеристика і методика застосування мукозoadгезивних поліфункціональних фітогелів

2.3.3.1. Характеристика і методика застосування мукозoadгезивного поліфункціонального фітогелю «Квертулін»

Мукозальний фітогель «Квертулін» (Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи від 05.02.2013 № 05.03.02-07/5025 РЦ У 20.4-13903778-032/1:2012 Фітогель «Квертулін» до ТУ У 20.4-13903778-032:2012 «Фітогелі») (виробництво НВА «Одеська Біотехнологія») [267] (рис.2.1) складається з трьох компонентів: інулін (із кореня цикорію) – поліфруктозид, є одним із сильних пребіотиків, тобто усуває явище дисбіозу, стимулюючи ріст пробіотичних бактерій (лактобацил, біфідобактерій та ін.), забезпечуючи їх енергією; кверцетин (отриманого із софори) – це біофлавоноїд, що має Р-вітамінну активність, мукозopотекторні та гепатopотекторні властивості, проявляє антиоксидантну дію, має антигіалуронідазні та антипротеїназні властивості, стабілізує клітинні та судинні мембрани (ангіopотекторні властивості), має протизапальний ефект; цитрат кальцію – найбільш легко засвоювана форма кальцію та лимонної кислоти, яка має пребіотичні, мукозopотекторні та протизапальні властивості. Крім того до складу «Квертуліну» входить екстракт м'яти, який чинить охолоджуючу,

знеболюючу, заспокійливу та антисептичну дію, та значно покращує органолептичні властивості гелю [190,243,251].

Проведені лабораторні дослідження показали значні лікувально-профілактичні властивості фітогелю «Квертулін», що забезпечує сумацію ефектів кожного компонента, що входить до його складу, і здатних надавати позитивний ефект при багатьох експериментальних моделях захворювань (дисбіоз, пародонтит, стоматит, цукровий діабет, гепатит) [251].

Мукозальний фітогель «Квертулін» пацієнти першої групи застосовували двічі на день (зранку та ввечері) у вигляді аплікацій (1-1,5г – 0,5мл) на слизову оболонку порожнини рота після прийому їжі та гігієнічної чистки зубів протягом двох тижнів. Фітогель «Квертулін» наносили на ясна та слизову оболонку за допомогою гігієнічної палички на 15-20 хв, після нанесення гелю не можна було їсти і пити протягом 20-30 хв.

Після проведення професійної гігієни порожнини рота (зняття м'яких та твердих зубних відкладень, руйнування біоплівки) пацієнтів навчали як застосовувати мукозoadгезивний фітогель в домашніх умовах. Фітогель наносили тонким шаром на ясна та слизову оболонку порожнини рота за допомогою гігієнічної палички та залишали в такому вигляді на 15-20 хв, після чого пацієнтам не можна було їсти і пити впродовж 20-30 хв. Отже, впродовж курсу лікування одну аплікацію фітогелю проводили в стоматологічному кріслі, другу – пацієнти проводили самостійно в домашніх умовах ввечері після гігієнічної чистки зубів. Мукозoadгезивний фітогель «Квертулін» застосовували протягом курсу АХБТ, два тижні.



Рис.2.1. Мукозoadгезивний поліфункціональний фітогель «Квертулін»
(виробництво НВА «Одеська Біотехнологія»)

2.3.3.2 Характеристика і методика застосування мукозoadгезивного поліфункціонального фітогелю «Леквін»

Мукозальний фітогель «Леквін» (Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи від 25.02.2016 № 05.03.02-04/5746 Фітогель «Леквін» за ТУ У 20.4-13903778-032:2012 «Фітогелі») (виробництво НВА «Одеська Біотехнологія») [268] складається з чотирьох компонентів: основним компонентом є гепатопротектор лецитин; пребіотик інулін (із кореня цикорію), кверцетин та цитрат кальцію. Гепатопротектор лецитин проявляє пародонтопротекторну активність, поліпшує стан адаптаційно-трофічних систем пародонта, інгібує перекисне окиснення ліпідів, активує фізіологічну антиоксидантну систему, має мембраностабілізуючу та мембранопротекторну дію, стимулює неспецифічний імунітет та процеси тканинної регенерації [269].

Мукозальний фітогель «Леквін» пацієнти другої групи застосовували щоденно двічі на день (зранку та ввечері) у вигляді аплікацій (1-1,5г – 0,5мл) на слизову оболонку порожнини рота після прийому їжі та гігієнічної чистки

зубів протягом двох тижнів. Фітогель «Леквін» наносили на ясна та слизову оболонку за допомогою гігієнічної палички на 15-20 хв, після нанесення гелю не можна було їсти і пити протягом 20-30хв.

Після проведення професійної гігієни ротової порожнини пацієнтів навчали як застосовувати мукозoadгезивний фітогель в домашніх умовах. Фітогель наносили тонким шаром на ясна та слизову оболонку порожнини рота за допомогою гігієнічної палички та залишали в такому вигляді на 15-20 хв, після чого пацієнтам не можна було їсти і пити впродовж 20-30 хв. Таким чином, впродовж курсу лікування одну аплікацію фітогелю проводили в стоматологічному кріслі, другу – пацієнти проводили самостійно в домашніх умовах ввечері після гігієнічної чистки зубів. Мукозoadгезивний фітогель «Леквін» застосовували протягом курсу АХБТ, два тижні.



Рис.2.2. Мукозoadгезивний поліфункціональний фітогель «Леквін»
(виробництво НВА «Одеська Біотехнологія»)

2.4. Статистичні методи аналізу

Результати досліджень піддавали стандартній статистичній обробці за допомогою програм Microsoft Excel (Windows 10) і Statistica 6.0 (StatSoft Inc.) [270].

При виконанні статистичної обробки здійснювали:

- розрахунок середніх величин (M – середнього арифметичного та m – стандарт похибки середнього арифметичного);
- визначення достовірності відмінностей між показниками порівнювальних груп (за допомогою t -критерію Стьюдента). Достовірною різниця вважалась при значенні $p < 0,05$, що є загально прийнятим для медико-біологічних досліджень.

2.5. Забезпечення вимог біоетики

Українське законодавство регламентує правові та етичні питання при проведенні клінічних випробувань, що розглядаються в статтях 7 і 8 Закону України «Про лікарські засоби»; в «Інструкції про проведення клінічних випробувань лікарських засобів і експертизу матеріалів клінічних досліджень», затвердженій МОЗ України (наказ № 281 від 01.11.2000 р.); у «Типовому положенні про комісію із питань етики», затвердженому МОЗ України (наказ № 281 від 01.11.2000 р.); в «Методичних рекомендаціях по клінічному випробуванню лікарських засобів в Україні» (1999 р.). Участь пацієнтів у даному дисертаційному дослідженні здійснювалася на основі письмової згоди. Використовувалися тільки зареєстровані в Україні лікарські засоби та ліцензовані методики. Дослідження проводилося зі збереженням конфіденційності особистої інформації про пацієнтів.

РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИДИСБІОТИЧНИХ ЗАСОБІВ У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТА У ПАЦІЄНТІВ НА ТЛІ ХЕЛІКОБАКТЕР-АСОЦІЙОВАНОЇ ПАТОЛОГІЇ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ, ЩО ПРОХОДЯТЬ КУРС АНТИХЕЛІКОБАКТЕРНОЇ ТЕРАПІЇ

3.1. Клінічна оцінка стану порожнини рота у пацієнтів із хелікобактер-асоційованою патологією шлунково-кишкового тракту

Метою даного фрагменту дисертаційної роботи було визначити вплив хелікобактер-асоційованих захворювань ШКТ на стан тканин пародонта, а також провести клінічний аналіз впливу АХБТ на стан тканин пародонтального комплексу у різні періоди спостереження.

Під нашим спостереженням знаходилось 43 пацієнти (15 чоловіків та 28 жінок) із хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ (група спостереження). Також були обстежені 42 пацієнти такої ж вікової групи (серед яких 17 чоловіків та 25 жінок) без соматичної патології, в тому числі без патології травного тракту, асоційованої із НР.

Хелікобактер-асоційована патологія ШКТ включала в себе дві нозологічні одиниці – хронічний гастрит (гастрит типу В) та хронічний гастродуоденіт, що є найрозповсюдженішими захворюваннями шлунку та ДПК, та найчастіше вражають осіб молодого та середнього віку, працездатних.

Основними скаргами пацієнтів із хелікобактер-асоційованими захворюваннями ШКТ з боку порожнини рота на первинному прийомі були неприємний запах з рота, виражена кровоточивість ясен (як під час чищення зубів, так і під час вживання твердої їжі), набряк та почервоніння ясен, свербіж ясен, болісність ясен під час вживання їжі, наявність м'якого зубного нальоту та зубного каменю, деякі пацієнти скаржились на сухість ротової порожнини, періодичні висипання на слизовій оболонці порожнині рота, що співпадали із періодами загострення захворювань ШКТ.

Під час об'єктивного обстеження ротової порожнини у пацієнтів виявляли: значні відкладення м'якого зубного нальоту, над- і під'ясеневого зубного каменю; пігментований зубний наліт, розташований циркулярно у ділянці шийки зуба (найчастіше це нижні фронтальні зуби, верхні та нижні моляри); набряк ясен; збільшені в об'ємі ясеневі сосочки, виражену гіперемію з ціанотичним відтінком, кровоточивість ясен (іноді самовільну), запальний процес розповсюджувався на ясеневі сосочки та маргінальний край ясен, у деяких пацієнтів була уражена навіть альвеолярна частина ясен; відзначали порушення рельєфу ясеневих сосочків (втрата загострених вершин). У певних пацієнтів відзначали наявні зміни з боку слизової оболонки ротової порожнини – ділянки десквамації епітелію ниткоподібних сосочків, що розташовані на бокових поверхнях язика та кінчику, по периферії яких розташовані ділянки ороговілого епітелію, в ділянці десквамації спостерігаються грибоподібні сосочки у вигляді яскраво-червоних точок; наявні афти, оточені обідком гіперемії та вкриті сірувато-білим фібринозним нальотом, болісні при пальпації.

У пацієнтів із запальними захворюваннями пародонта, що перебігають на тлі хронічного хелікобактерного гастриту та гастродуоденіту, були виявлені захворювання слизової оболонки порожнини рота, а саме хронічний рецидивуючий афтозний стоматит (10 пацієнтів), десквамативний глосит (7 пацієнтів), м'яка лейкоплакія (5 пацієнтів).

Враховуючи наявність суб'єктивних скарг та даних об'єктивного обстеження ротової порожнини усім пацієнтам із хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ, провели клінічну та рентгенологічну оцінку стану тканин порожнини рота. Аналогічне обстеження було проведене у пацієнтів без соматичної патології.

Гігієнічний стан порожнини рота оцінювали за допомогою індексів Silness-Loe, Stallard та індексу зубного каменю. Інтенсивність карієсу визначали за індексом КПВ. Ступінь запалення ясен реєстрували за допомогою індексів РМА в модифікації Рагма, індексу кровоточивості за

Мюлеманном та проби Шиллера-Писарева. Для визначення провідних клінічних симптомів, що характеризують вираженість запально-дистрофічного процесу в тканинах пародонта визначали глибину пародонтального карману, втрату епітеліального прикріплення, проводили рентгенологічне дослідження.

Результати індексної оцінки стану ротової порожнини пацієнтів, які брали участь у дослідженні, представлені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1.

Порівняльна оцінка інтенсивності карієсу та рівня гігієни у соматично здорових пацієнтів та у пацієнтів із хелікобактер-асоційованою патологією

ШКТ

Індекси	Індекс КПВ, Бали	Індекс Silness-Loe, Бали	Індекс Stallard, бали	Зубний камінь, бали
Група хворих				
Пацієнти без соматичної патології (n=42)	5,5±0,82	1,24±0,28	1,42±0,27	0,86±0,24
Пацієнти із хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ (n=43)	10,4±1,04 p<0,05	1,72±0,27 p>0,05	1,74±0,35 p>0,05	1,98±0,27 p<0,05

За результатами клінічних досліджень було виявлено, що у пацієнтів із супутньою патологією ШКТ, асоційованою із НР, значення дентальних індексів значно збільшені у порівнянні із пацієнтами без соматичної патології. Інтенсивність карієсу за даними індексу КПВ у пацієнтів із хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ у 1,89 рази вища у порівнянні із соматично здоровими пацієнтами. Гігієнічні індекси Silness-Loe, Stallard та зубний камінь достовірно збільшені у 1,4, 1,23 та 2,3 рази відповідно серед пацієнтів із супутньою патологією ШКТ, асоційованою із НР, у порівнянні із пацієнтами без соматичної патології, та вказують на незадовільний рівень та стан гігієни

порожнини рота у даної групи пацієнтів, що узгоджується із даними літератури [221].

Далі визначали стан тканин пародонтального комплексу у пацієнтів із хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ та у соматично здорових пацієнтів (табл.3.2).

Таблиця 3.2.

Стан тканин пародонта у соматично здорових пацієнтів та пацієнтів із хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ

Індекси	Індекс РМА, %	Проба Шиллера-Писарева, бали	Індекс кровоточивості, бали	Пародонтальний карман (ПК), мм	Втрата епітеліального прикріплення (ВЕР), мм
Група хворих					
Пацієнти без соматичної патології (n=42)	23,3±2,03	1,24±0,25	0,95±0,2	1,2±0,2	0,2±0,07
Пацієнти із хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ (n=43)	69,9±2,70 p<0,001	2,62±0,37 p<0,001	2,64±0,37 p<0,001	2,6±0,5 p<0,05	0,9±0,04 p<0,001

Результати проведених клінічних досліджень, представлених у таблиці 3.2, показують, що у пацієнтів на тлі хелікобактер-асоційованої патології ШКТ наявні суттєві патологічні зміни в тканинах пародонта у порівнянні із пацієнтами без соматичної патології. Так, у пацієнтів із патологією ШКТ, асоційованою із НР, індекс РМА збільшений у 3 рази у порівнянні із соматично здоровими пацієнтами, що свідчить про наявність запалення у тканинах пародонта – гінгівіт важкого ступеню тяжкості, середнє значення проби Шиллера-Писарева збільшено у 2,1 рази, а індекс кровоточивості за Мюлеманном перевищував показники групи соматично здорових пацієнтів у 2,8 рази. У пацієнтів із хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ глибина пародонтального карману в середньому у 2,2 рази більше, ніж у пацієнтів без

соматичної патології, у пацієнтів із супутньою патологією ШКТ, асоційованою із НР, достовірно більші і значення втрати епітеліального прикріплення, що свідчить про наявність запально-дистрофічних змін у тканинах пародонта, які відповідають хронічному генералізованому пародонтиту початкового та першого ступеню, виявленому у 8 пацієнтів.

У 5 пацієнтів були виявлені рентгенологічні зміни, що відповідають хронічному генералізованому пародонтиту початкового ступеню: остеопороз міжзубних перегородок, деструкція та порушення цілісності компактної пластинки, незначна резорбція та розширення періодонтальної щілини лише на верхівках міжальвеолярних перегородок. У 3 пацієнтів був виявлений хронічний генералізований пародонтит першого ступеню, який рентгенологічно характеризується повною деструкцією кортикального слою, розширення періодонтальної щілини на верхівках, остеопороз губчатої речовини та резорбцію в ділянці верхньої третини міжальвеолярних перегородок.

Стан тканин ротової порожнини пацієнтів із захворюваннями ШКТ, асоційованими із НР, залежно від статі (для цього обрали найбільш характерні індекси, що вказують на наявність саме запального компоненту), представлені в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3.

Рівень гігієни та стан тканин пародонта пацієнтів із хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ залежно від статі

Індекси Стать	Індекс Silness-Loe	Індекс Stallard	Зубний камінь	Індекс РМА, %	Проба Шиллера-Писарева	Кровоточивість
Чоловіча	1,73±0,28	1,8±0,4	2,20±0,31	74,3±2,0	2,74±0,4	2,9±0,38
Жіноча	1,71±0,25 p>0,05	1,68±0,3 p>0,05	1,76±0,23 p>0,05	65,5±3,4 p<0,05	2,5±0,34 p>0,05	2,38±0,36 p<0,2

За даними, представленими у таблиці 3.3, відзначаємо, що у жінок гігієнічний стан ротової порожнини та стан тканини пародонта кращий у

порівнянні із чоловіками в межах даної групи. В той же час дані гігієнічних індексів вказують на незадовільний рівень гігієни ротової порожнини у представників обох статей, а результати визначення пародонтальних індексів вказують на наявність хронічного запального процесу у пародонтальних тканинах середнього та важкого ступеню тяжкості – хронічний катаральний гінгівіт середнього ступеню тяжкості. Отримані дані можна пояснити тим, що жінки частіше приходять до стоматолога на профогляди, ретельніше стежать за станом ротової порожнини та дотримуються правил індивідуальної гігієни порожнини рота в домашніх умовах та є більш вмотивованими у порівнянні із чоловіками.

В результаті проведеного клінічного обстеження, визначення гігієнічних та пародонтальних індексів, аналізу рентгенограм були виявлені наступна патологія тканин пародонта – хронічний катаральний гінгівіт (ХКГ) та хронічний генералізований пародонтит (ХГП) початкового та першого ступеню.

Так, серед пацієнтів без соматичної патології структура захворюваності тканин пародонта виглядає наступним чином: у 47,6% обстежених був виявлений ХКГ, у 9,5% пацієнтів – ХГП початкового та першого ступеню, тоді як 42,9% – здорові. Серед пацієнтів із хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ у 81,4% обстежених був виявлений ХКГ, у 18,6% – ХГП початкового та першого ступеню.

На основі отриманих даних в подальшому дослідженні приймали участь пацієнти з основним стоматологічним діагнозом «хронічний катаральний гінгівіт» як найпоширеніший серед патологій пародонту у пацієнтів із хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ.

Пацієнти із хронічним катаральним гінгівітом на тлі супутньої патології ШКТ, асоційованої із НР, в подальшому знаходились під диспансерним спостереженням і ми проводили обстеження через 1, 3 та 6 місяців.

Після закінчення курсу базової терапії ХКГ (згідно із протоколом) та АХБТ пацієнти відзначали зменшення симптомів з боку тканин пародонта:

зменшувалась кровоточивість ясен (кровоточивість ясен виникала лише під час чищення зубів), набряк та гіперемія ясен, зникав або зменшувався неприємний запах з рота, залишався металевий присмак у роті як прояв побічних реакцій АХБТ.

При об'єктивному обстеженні ротової порожнини відзначали, що зменшувалась гіперемія та набряк ясен, частково відновлювався рельєф ясен. При огляді порожнини рота через 1 місяць у переважної більшості пацієнтів (16 обстежених з 34, що становило 47,1%) визначали незначні відкладення м'якого зубного нальоту, невиражену гіперемію та набряклість поодиноких ясеневих сосочків, у 8 обстежених пацієнтів, що становило 23,5%, відзначали покращення стану ротової порожнини після проведеної загальноприйнятої терапії ХКГ – ясна блідо-рожевого кольору, без видимих патологічних змін, безболісні при пальпації, не кровоточать. В той же час у 29,4% обстежених спостерігали незначне погіршення клінічного стану ротової порожнини – незначні відкладення м'якого зубного нальоту, гіперемію ясен, набряклість поодиноких ясеневих сосочків, в деяких ділянках – кровоточивість ясен, ясна безболісні при пальпації. При цьому пацієнти скарж не пред'являли.

Через 3 місяці 41,9% пацієнтів скаржились на появу кровоточивості ясен, яка виникає як під час чищення зубів, так і під час вживання їжі, неприємний запах з рота, значні відкладення м'якого зубного нальоту, появу зубного каменю, а також пігментованого зубного нальоту, тобто відзначали погіршення стану тканин пародонта. В той же час лише 19,4% обстежених вказували на зменшення симптомів з боку тканин пародонта у порівнянні із попереднім контрольним обстеженням, а 38,7% відзначали, що не помітили посилення симптомів або появу нових, порівнюючи з минулим контрольним оглядом.

При об'єктивному обстеженні у переважної більшості пацієнтів, які скаржились на погіршення ситуації у порожнині рота, виявлено: значні відкладення м'якого зубного нальоту, над- і під'ясеневого зубного каменю, пігментований зубний наліт на поодиноких зубах, розташований циркулярно

в ділянці шийки зуба. Ясна в ділянці нижніх фронтальних зубів набряклі, застійно гіперемовані, вершини міжзубних сосочків негострі, кровоточать при зондуванні.

При огляді пацієнтів даної групи через 6 місяців відбувається посилення суб'єктивних симптомів з боку тканин пародонта. У 60% пацієнтів скарги залишаються та посилюються. При об'єктивному обстеженні цих пацієнтів виявляються значні відкладення м'якого зубного нальоту, над- і під'ясеневого зубного каменю, що займає більше $\frac{1}{2}$ поверхні коронки зуба, пігментований зубний наліт, розташований циркулярно в ділянці шийок зубів верхньої та нижньої щелеп. Ясна в ділянці зубів верхньої та нижньої щелеп набряклі, застійно гіперемовані, рельєф ясеневого краю згладжений, ясна кровоточать при зондуванні із заповненням міжзубного проміжку.

Результати динамічного спостереження за пацієнтами із хронічним катаральним гінгівітом та супутньою хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ представлені нижче (табл.3.4).

Результати динамічного спостереження за пацієнтами із ХКГ та супутньою хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ, представлені у таблиці 3.4, свідчать, що проведення професіональної гігієни порожнини рота, навчання пацієнтів гігієні порожнини рота у домашніх умовах, а також мотивація пацієнтів сприяють підтриманню гігієни ротової порожнини на задовільному рівня впродовж перших трьох місяців, з деяким погіршенням та майже досягнення рівня вихідних даних через півроку спостережень, що підтверджується даними індексів Silness-Loe, Stallard та зубний камінь.

Таблиця 3.4.

Динаміка змін клінічного стану порожнини рота за даними гігієнічних та пародонтальних індексів у пацієнтів із хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ після проведеного курсу АХБТ

Індекси Термін визначення	Індекс Silness- Loe, бали	Індекс Stallard, Бали	Зубний камінь, бали	Індекс РМА,%	Проба Шиллера- Писарєва, бали	Кровоточ ивість, бали
До початку лікування (n=43)	1,72±0,27 p>0,05	1,74±0,35 p>0,05	1,98±0,27 p<0,05	69,9±2,70 p<0,001	2,62±0,37 p<0,001	2,64±0,37 p<0,001
Через 1 міс (n=34)	0,6±0,21 p<0,1 p ₁ <0,001	0,80±0,22 p<0,05 p ₁ <0,05	0,20±0,08 p<0,05 p ₁ <0,001	38,8±3,40 p<0,001 p ₁ <0,001	1,50±0,50 p>0,05 p ₁ <0,1	1,33±0,27 p>0,05 p ₁ <0,05
Через 3 міс (n=31)	1,56±0,34 p>0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	1,62±0,32 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05	1,10±0,22 p<0,05 p ₁ <0,01 p ₂ <0,05	42,2±4,80 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	1,60±0,56 p>0,05 p ₁ <0,2 p ₂ >0,05	1,67±0,74 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
Через 6 міс (n=30)	1,89±0,2 p<0,01 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001 p ₃ >0,05	1,87±0,21 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05 p ₃ >0,05	1,6±0,26 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001 p ₃ >0,05	56,6±3,70 p<0,001 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01 p ₃ <0,05	2,41±0,35 p<0,01 p ₁ >0,05 p ₂ <0,2 p ₃ >0,05	2,32±0,40 p<0,01 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05 p ₃ >0,05

Примітка: p – у порівнянні із групою пацієнтів без соматичної патології; p₁ – у порівнянні із даними до початку лікування; p₂ – у порівнянні із даними, отриманими через 1 міс; p₃ – у порівнянні із даними, отриманими через 3 міс.

Стан тканин пародонта за даними пародонтальних індексів змінювався наступним чином. Через 1 місяць індекс РМА знизився на 44,5%, через 3 місяці спостерігаємо збільшення індексу РМА у 1,1 разів у порівнянні із даними, отриманими через 1 місяць, але він не досягає вихідного рівня. При визначенні індексу РМА через 6 місяців бачимо, що він збільшується у 1,5 рази у порівнянні із даними, отриманими після лікування, та майже досягає вихідного рівня, що корелює із результатами клінічного огляду ротової порожнини. Аналогічна тенденція спостерігається і з пробю Шиллера-Писарєва, і з індексом кровоточивості. Результати визначення проби Шиллера-Писарєва свідчать на її зниження через 1 місяць від початку

лікування у 1,75 рази, що підтримується протягом наступних місяців, але при огляді через 6 місяців значення проби Шиллера-Писарева зростає у 1,6 разів у порівнянні із даними, отриманими через 1 місяць після початку лікування, при цьому досягаючи майже вихідного рівня. Індекс кровоточивості за Мюлеманном при визначенні через 1 місяць від початку лікування знижується майже у 2 рази, дещо зростає при огляді через 3 місяці, але максимуму досягає через 6 місяців – зростає у 1,74 рази порівнюючи із результатами, отриманими через два тижні після закінчення лікування.

Надалі розглянемо клінічні випадки.

Клінічний випадок №1.

Пацієнтка А., жінка, 33 роки.

Стоматологічний діагноз – хронічний катаральний гінгівіт середнього ступеню тяжкості.

Супутня патологія – хронічний хелікобактерний гастрит, ступінь обсіменіння слизової оболонки шлунку НР за даними ШУТ «++», в ротовій порожнині – «+++».

Скарги: неприємний запах з ротової порожнини, кровоточивість ясен, набряк та почервоніння ясен, відкладення м'якого нальоту та зубного камню, що досить швидко утворюється знову після проведення професійної гігієни порожнини рота.

Об'єктивно: на язичній поверхні нижніх фронтальних зубів відкладення над'ясеневого зубного каменю, що займає до 1/2 довжини коронки, в ділянці бокових зубів нижньої та верхньої щелеп відкладення під'ясеневого зубного каменю, значні відкладення м'якого зубного нальоту на зубах верхньої та нижньої щелеп, наявність пігментованого зубного нальоту. Ясна в ділянці нижніх фронтальних зубів, а також бокових зубів верхньої та нижньої щелеп гіперемовані з ціанотичним відтінком, набряклі, кровоточать при зондуванні. На язиці – сірувато-білий наліт, що знімається (рис.3.1).

Лікування: базова терапія хронічного катарального гінгівіту (рис.3.2) з подальшим диспансерним спостереженням (рис.3.3,3.4,3.5,3.6).



Рис.3.1. Стан тканин ротової порожнини пацієнтки А., 33 роки, хронічний катаральний гінгівіт середнього ступеню тяжкості, хронічний хелікобактерний гастрит, ступінь обсіменіння шлунку НР «++», ротової порожнини – «+++»



Рис.3.2. Стан тканин ротової порожнини пацієнтки А., 33 роки, одразу після проведеної професійної гігієни порожнини рота



Рис.3.3. Стан тканин ротової порожнини пацієнтки А., 33 роки, через 1 місяць



Рис.3.4. Стан тканин ротової порожнини пацієнтки А., 33 роки,
через 3 місяці



Рис.3.5. Стан тканин ротової порожнини пацієнтки А., 33 роки,
через 6 місяців



Рис.3.6. Стан тканин ротової порожнини пацієнтки А., 33 роки,
через 6 місяців

В результаті клінічного обстеження пацієнтів із хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ (хронічний хелікобактерний гастрит та гастродуоденіт) у всіх пацієнтів були виявлені зміни у тканинах пародонта запально-деструктивного характеру – у 81,4% обстежених хронічний катаральний гінгівіт, в той час як у 18,6% – хронічний генералізований пародонтит початкового та першого ступеню. Отже, в структурі захворювань пародонта найпоширенішим є хронічний катаральний гінгівіт з наявністю симптомів кровоточивості ясен, набряку ясеневих сосочків та маргінального краю ясен, порушенням рельєфу ясен. Особливу увагу привертає переважання запального компонента над деструктивним та дистрофічним у структурі патології пародонта, що підтверджується такими пародонтальними індексами як індекс РМА в модифікації Parma, проба Шиллера-Писарева та індекс кровоточивості за Muhlemann в модифікації Son. Особливостями захворювань пародонта, що перебігають на тлі хелікобактер-асоційованої патології ШКТ, є їх генералізований характер, короткий період ремісії та швидке настання рецидиву. Крім того, у пацієнтів на тлі хелікобактер-асоційованої патології ШКТ виявлений незадовільний рівень гігієни та, як наслідок, більш висока інтенсивність карієсу (високий та дуже високий рівень інтенсивності карієсу) у порівнянні із соматично здоровими пацієнтами.

Після проведеної базової терапії ХКГ, що тривала протягом курсу АХБТ, пацієнти спочатку відзначали покращення стану тканин порожнини рота, проте вже через 1 місяць при об'єктивному обстеженні з'являлись перші ознаки захворювань пародонта, через 3 місяці пацієнти вже відзначали повернення деяких симптомів захворювань ясен таких як кровоточивість ясен, яка виникає як під час чищення зубів, так і під час вживання їжі, неприємний запах з рота. При об'єктивному обстеженні виявляються значні відкладення м'якого зубного нальоту, над- і під'ясеневого зубного каменю, що займає до ½ коронки зуба, пігментований зубний наліт на поодиноких зубах, розташований циркулярно в ділянці шийки зуба. Ясна в ділянці нижніх фронтальних зубів набряклі, застійно гіперемовані, вершини міжзубних

сосочків негострі, кровоточать при зондуванні. При огляді через 6 місяців пацієнти відзначають посилення симптомів захворювань пародонта, що підтверджується при об'єктивному обстеженні та визначенні пародонтальних індексів.

Сказане вище вказує на недостатність проведення лише загальноприйнятої базової терапії ХКГ та обґрунтовує доцільність та необхідність проведення додаткової підтримуючої терапії для досягнення тривалої ремісії та зменшення рецидивів запальних захворювань пародонта у пацієнтів на тлі хелікобактер-асоційованої патології ШКТ.

Надалі у пацієнтів даної групи (групи порівняння) та групи соматично здорових пацієнтів проводили збір ротової рідини для подальшого проведення біохімічного аналізу та виявлення змін у біохімічних показниках ротової рідини у пацієнтів на тлі хелікобактер-асоційованої патології ШКТ, а також проводили визначення інфекції НР у ротовій порожнині за допомогою молекулярно-генетичного методу – метод ПЛР, та біохімічного методу – швидкого уреазного тесту.

3.2. Оцінка біохімічних показників ротової рідини у пацієнтів із хелікобактер-асоційованою патологією шлунково-кишкового тракту у динаміці лікування

Крім індексної оцінки стану ротової порожнини було вивчено біохімічні показники ротової рідини у хворих на ХГ та ХГД, асоційовані із НР. У пацієнтів визначали функціональну активність слинних залоз (за швидкістю саливації), проводили визначення вмісту маркерів запалення (активність еластази, вміст МДА як кінцевого продукту ПОЛ), антиоксидантного захисту ротової порожнини (активність каталази, індекс АПІ), стану мікробіоценозу порожнини рота біохімічним методом (ферментативним методом за А.П.Левицьким) (активність уреаз, СД), а також стану неспецифічного імунітету ротової порожнини (активність лізоциму).

Проведені дослідження виявили відмінності біохімічних показників у ротовій рідині пацієнтів із запальними захворюваннями пародонта (ЗЗП) (ХКГ та ХГП) на тлі хелікобактер-асоційованої патології ШКТ (хронічний гастрит та гастродуоденіт) у порівнянні із показниками пацієнтів без соматичної патології.

У таблиці 3.5 наведені швидкість салівації та вміст маркерів запалення у слині пацієнтів даної групи.

Таблиця 3.5.

Швидкість салівації та вміст маркерів запалення в ротовій рідині пацієнтів із ЗЗП на тлі хелікобактер-асоційованої патології ШКТ

Показник, що вивчається	Позитивний уреазний тест, %	Швидкість салівації, мл/хв	Вміст білка, г/л	Вміст МДА, ммоль/л	Активність еластази, мк-кат/л
Супутня патологія					
Пацієнти без соматичної патології (n=42)	30	0,48±0,05	0,65±0,05	0,20±0,02	0,30±0,04
ХГ (n=16)	69	0,69±0,07 p<0,05	0,75±0,09 p>0,05	0,21±0,01 p<0,05	0,47±0,03 p<0,01
ХГД (n=27)	96,3	0,55±0,06 p>0,3	0,85±0,17 p<0,05	0,26±0,02 p>0,05	0,55±0,07 p<0,01

Представлені у таблиці 3.5 дані свідчать, що у переважної більшості хворих на ХГ та майже у всіх хворих на ХГД за даними швидкого уреазного тесту в ротовій порожнині виявляється НР.

Результати, представлені у таблиці 3.5 свідчать, що у пацієнтів на тлі хелікобактер-асоційованої патології ШКТ такої як ХГ та ХГД, функціональна активність слинних залоз підвищена, про що свідчить збільшення швидкості салівації у порівнянні із пацієнтами без соматичної патології – у 1,4 та 1,1 рази відповідно, що можна розглядати як прояв захисної реакції порожнини рота у

відповідь на розвиток запалення у слизовій оболонці ШКТ, а також збільшується вміст білка у ротовій рідині – у хворих на ЗЗП на тлі ХГ вміст білка збільшується у 1,2 рази, тоді як у пацієнтів із ЗЗП на тлі ХГД – у 1,3 рази у порівнянні із даними пацієнтів без соматичної патології, що змінює реологічні властивості слини.

Одним із маркерів запалення є МДА (кінцевий продукт ПОЛ). У пацієнтів із ЗЗП, що перебігають на тлі ХГД, вміст МДА збільшений у 1,3 рази відносно даних соматично здорових пацієнтів та спостерігаємо більш виражене збільшення вмісту МДА у ротовій рідині у порівнянні із пацієнтами із супутнім хелікобактер-асоційованим ХГ.

Еластазу відносять до найбільш потужних деструктивних ферментів, який виробляють лейкоцити і мікроорганізми. Активність цього маркера запалення в ротовій рідині пацієнтів із ЗЗП на тлі ХГ та ХГД, асоційованими із НР, підвищена на 56,7% та 83,3% відповідно у порівнянні із показниками пацієнтів без соматичної патології (табл.3.5).

Таким чином, у пацієнтів із хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ (хронічний гастрит та гастродуоденіт) збільшується швидкість салівації, вміст білка і маркерів запалення в порожнині рота, що вказує на наявність запальних процесів у ротовій порожнині пацієнтів із супутньою патологією ШКТ.

В таблиці 3.6 показані результати дослідження основних показників АОС. На тлі інтенсифікації запальних процесів в ротовій порожнині у пацієнтів із хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ антиоксидантний захист знижений, про що свідчать біохімічні показники ротової рідини такі як основний антиоксидантний фермент каталаза та розрахунковий індекс АПІ. Так, у пацієнтів даної групи на тлі ХГ та ХГД, асоційованих із НР, у ротовій порожнині активність каталази знижена на 10% та 57% відповідно у порівнянні із групою соматично здорових пацієнтів.

На порушення в системі «антиоксидантний захист – перекисні процеси» вказує як раз індекс АПІ (рис.3.7, 3.8). Так, у пацієнтів із ХГ він знижений на

38,5%, а у пацієнтів із ХГД на 29,2% у порівнянні із групою соматично здорових пацієнтів (табл.3.6).

Таблиця 3.6.

Стан АОС порожнини рота у пацієнтів із ЗЗП на тлі хелікобактер-асоційованої патології ШКТ

Показник, що вивчається	Активність каталази, мкат/л	Індекс АПІ
Супутня Патологія		
Пацієнти без соматичної патології (n=42)	0,30±0,04	13,0±0,2
ХГ (n=16)	0,27±0,04 p<0,05	8,0±0,4 p<0,05
ХГД (n=27)	0,13±0,02 p<0,01	9,2±0,2 p<0,05

Наявність порушень місцевого неспецифічного імунітету ротової порожнини виявляли за допомогою визначення активності лізоциму та уреазу, як прогностичних факторів дисбіозу порожнини рота у пацієнтів із хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ. Лізоцим – фактор неспецифічного імунітету, а уреазу – єдиний фермент, який виробляється лише умовно-патогенною та патогенною мікрофлорою та не виробляється представниками еубіоти та соматичними клітинами макроорганізму, тому достатньо визначити ці показники, щоб судити про дисбіотичні зміни мікробіоти порожнини рота.

Результати дослідження активності уреазу і лізоциму в ротовій рідині, а також розрахунок ступеня дисбіозу в порожнині рота у пацієнтів із ЗЗП на тлі хелікобактер-асоційованої патології ШКТ (ХГ та ХГД) представлені в таблиці 3.7.

Таблиця 3.7.

Стан місцевого неспецифічного імунітету ротової порожнини пацієнтів із ЗЗП на тлі хелікобактер-асоційованої патології ШКТ

Показник, що вивчається	Активність уреаз, мк-кат/л	Активність лізоциму, од/л	Ступінь дисбіозу
Супутня патологія			
Пацієнти без соматичної патології (n=42)	7±2	78±7	1,0±0,2
ХГ (n=16)	11±3 p>0,1	27±6 p<0,01	6,8±2,3 p<0,05
ХГД (n=27)	36±8 p<0,01	40±4 p<0,05	19,2±3,5 p<0,05

У пацієнтів із запальними захворюваннями пародонта, що перебігають на тлі хелікобактер-асоційованого ХГ та ХГД, відбуваються значні зміни у значенні цих показників у порівнянні із аналогічними показниками пацієнтів без соматичної патології. Так у пацієнтів із ЗЗП та ХГ, асоційованим із НР, значно підвищується активність уреаз – у 1,6 разів (на 57%) та знижується активність лізоциму у 2,9 разів (на 65,4%). У пацієнтів із ЗЗП на тлі хелікобактер-асоційованого ХГД негативна тенденція у зміщенні активності ферментів залишається: активність уреаз підвищується у 5,14 разів, що значно перевищує збільшення активності цього ферменту у пацієнтів із ХГ, тоді як активність лізоциму знижується у 1,95 разів (на 48,7%).

Такі біохімічні зміни пояснюються, по-перше, здатністю бактерії НР інактивувати лізоцим, а, по-друге, мікробною експансією слизової оболонки ротової порожнини, що підтверджує дані про те, що ротова порожнина – вторинний резервуар бактерії НР.

Отже, підвищення активності уреаз і одночасне зниження активності лізоциму в ротовій рідині пацієнтів із ЗЗП на тлі хелікобактер-асоційованої

патології ШКТ свідчить про надмірне зростання умовно-патогенної і патогенної мікрофлори на тлі зниження неспецифічного антимікробного захисту в порожнині рота, що призводить до розвитку орального дисбіозу. Ступінь дисбіозу, розрахований за методом А.П. Левицького, наочно відображає ці порушення (рис.3.7,3.8).

У ротовій порожнині пацієнтів із ЗЗП та ХГ СД збільшується майже у 7 разів, тоді як у пацієнтів із ЗЗП на тлі ХГД СД зростає у 19 разів у порівнянні із пацієнтами без соматичної патології.

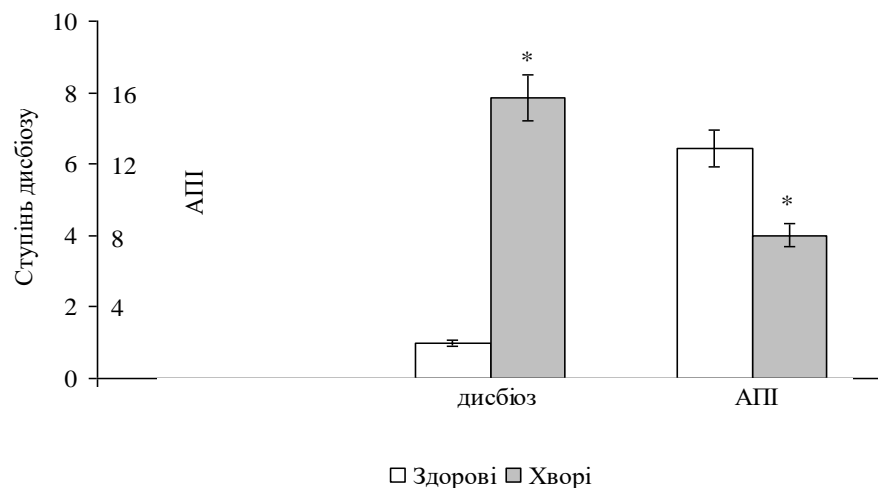


Рис.3.7. Ступінь орального дисбіозу та індекс АПІ в слині пацієнтів із ЗЗП та хелікобактер-асоційованим ХГ; * – $p < 0,05$

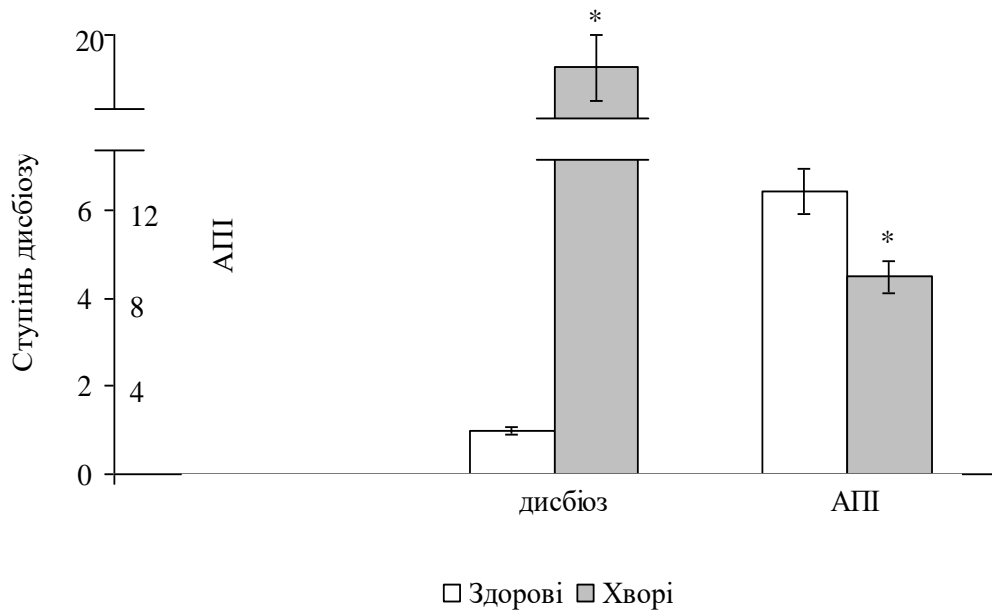


Рис. 3.8. Ступінь орального дисбіозу та індекс АПІ в слині пацієнтів із ЗЗП та хелікобактер-асоційованим ХГД; * – $p < 0,05$

Підсумовуючи результати біохімічного дослідження ротової рідини у пацієнтів із запальними захворюваннями пародонта на тлі хелікобактер-асоційованої патології ШКТ (хронічний гастрит та гастродуоденіт) та у соматично здорових пацієнтів, можна зробити наступні висновки.

Проведений біохімічний аналіз ротової рідини показав, що у пацієнтів із запальними захворюваннями пародонта на тлі хелікобактер-асоційованої патології ШКТ підвищується активність маркерів запалення, що свідчить про інтенсифікацію запальних процесів як відповідь на наявність запалення у слизовій оболонці шлунку та ДПК, порушується баланс у системі «антиоксидантна система-перекисні процеси» у бік інтенсифікації останніх, підвищується активність уреаз (тобто збільшується мікробне обсіменіння ротової порожнини) та знижується активність одного з факторів місцевої неспецифічної реактивності – лізоциму, що призводить до зрушення балансу оральної мікрофлори у бік умовно-патогенної та патогенної та розвитку орального дисбіозу. Таким чином, хелікобактер-асоційована патологія ШКТ значно погіршує вже існуючі при хронічному катаральному гінгівіті та

хронічному генералізованому пародонтиті порушення в порожнині рота. Вирішальну роль у патогенезі цих патологічних змін у ротовій порожнині відіграє оральний дисбіоз.

Після проведення клінічного обстеження, проведення лабораторних досліджень та встановлення діагнозу пацієнтам даної групи була проведена базова терапія хронічного катарального гінгівіту згідно із протоколом (описаним у розділі 2.3.2) поряд із курсом АХБТ, призначеної лікарем-гастроентерологом. Після закінчення стоматологічного та гастроентерологічного лікування пацієнтам, що брали участь у дослідженні, з метою динамічного спостереження був проведений повторний біохімічний аналіз ротової рідини через 1 та 6 місяців.

Результати визначення біохімічних показників ротової рідини через 1 та 6 місяців від початку лікування представлені нижче.

Аналізуючи дані щодо швидкості салівації у пацієнтів із супутнім ХГ та ХГД, через два тижні після проведення базової терапії ХКГ вона знизилась – на 10,1% та 5,45% відповідно, тоді як проведений через 6 місяців біохімічний аналіз показав тенденцію до збільшення швидкості салівації (табл.3.8).

Також було проаналізовано зміни вмісту білка в ротовій рідині під впливом проведеної базової терапії ХКГ, яка проводилась одночасно з курсом АХБТ, що відображено у таблиці 3.8. Так, у пацієнтів із супутніми хелікобактер-асоційованими ХГ та ХГД через 1 місяць вміст білка знижується в 1,23 та 1,35 рази відповідно. Вже через 6 місяців спостереження вміст білка у ротовій рідині пацієнтів із супутнім ХГ, асоційованим із НР, збільшується у 1,2 рази у порівнянні із даними, отриманими через два тижні після закінчення лікування, та повертається до рівня на початку лікування, тоді як у пацієнтів із супутнім ХГД, асоційованим із НР, через 6 місяців спостереження досяг вихідного рівня, що погіршує реологічні властивості.

Таблиця 3.8.

Швидкість салівації та вміст маркерів запалення у ротовій рідині пацієнтів із ХКГ на тлі хелікобактер-асоційованої патології ШКТ після курсу АХБТ у динаміці спостереження

Групи хворих Показник, що вивчається	ХГ			ХГД		
	До лікування n=16	Через 1 місяць n=13	Через 6 місяців n=11	До лікування n=27	Через 1 місяць n=21	Через 6 місяців n=19
Позитивний уреазний тест, %	69	76,9	90,9	96,3	90,5	94,7
Швидкість салівації, мл/хв	0,69± 0,07 p<0,05	0,62± 0,05 p>0,05 p ₁ >0,05	0,67± 0,06 p<0,05 p ₁ >0,3 p ₂ >0,05	0,55± 0,06 p>0,3	0,52± 0,03 p>0,3 p ₁ >0,3	0,53± 0,04 p>0,3 p ₁ >0,3 p ₂ >0,3
Вміст білка, г/л	0,75± 0,09 p>0,05	0,61± 0,04 p>0,05 p ₁ >0,05	0,73± 0,07 p>0,3 p ₁ >0,3 p ₂ >0,05	0,85± 0,09 p<0,05	0,63± 0,05 p>0,05 p ₁ <0,05	0,82± 0,14 p<0,3 p ₁ >0,3 p ₂ >0,05
Вміст МДА, ммоль/л	0,21± 0,01 p>0,05	0,15± 0,02 p<0,1 p ₁ <0,05	0,31± 0,02 p<0,01 p ₁ <0,05 p ₂ <0,001	0,26±0,02 p>0,05	0,18± 0,02 p>0,05 p ₁ <0,01	0,38± 0,02 p<0,01 p ₁ <0,05 p ₂ <0,001
Активність еластази, мк-кат/л	0,47±0,03 p<0,01	0,36± 0,05 p>0,05 p ₁ <0,1	0,59± 0,04 p<0,01 p ₁ <0,05 p ₂ <0,01	0,55±0,07 p<0,01	0,40± 0,03 p<0,05 p ₁ <0,05	0,66± 0,05 p<0,01 p ₁ >0,2 p ₂ <0,001

Примітка: p – в порівнянні із пацієнтами без соматичної патології; p₁ – в порівнянні із показником до лікування; p₂ – в порівнянні із показником, отриманим через 1 місяць

Надалі проаналізували вміст маркерів запалення таких як еластаза та МДА (табл.3.8) у ротовій рідині після проведеної базової терапії ХКГ у

пацієнтів із супутньою хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ. Так, у пацієнтів із ХГ, асоційованим із НР, через два тижні після проведеного базового стоматологічного лікування в ротовій рідині відбувається зниження активності еластази у 1,31 рази, тоді як у пацієнтів із хелікобактер-асоційованим ХГД – у 1,38 рази.

Проведення аналізу через 6 місяців показало достовірне збільшення активності еластази в ротовій рідині у пацієнтів як з ХГ, так і з ХГД, асоційованими із НР, – у 1,64 ($p_2 < 0,01$) та 1,65 ($p_2 < 0,001$) рази відповідно у порівнянні із даними через 1 місяць, та навіть збільшеними у порівнянні із вихідними даними.

Вивчаючи вміст МДА – кінцевого продукту ПОЛ, можна говорити про наступне. Проведення базового лікування у пацієнтів із супутнім ХГ та ХГД, асоційованими із НР, сприяло зниженню вмісту МДА через 1 місяць у 1,4 та 1,44 рази відповідно. Тоді як вже через 6 місяців спостереження проведення аналізу показало достовірне підвищення вмісту МДА у пацієнтів із ХГ та ХГД у 2,1 рази ($p_2 < 0,001$), що у 1,25 та 1,2 рази переважало вихідні дані.

Отже, можна зробити висновок, що проведення лише базової терапії ХКГ у пацієнтів із супутньою хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ, що проходять курс АХБТ, сприяє зменшенню проявів запалення та покращенню стану тканин пародонта, тобто проявляє протизапальний ефект, лише на короткий період, тоді як у віддалені терміни спостереження вміст маркерів запалення у ротовій рідині таких пацієнтів достовірно підвищується та переважає показники, отримані на початку лікування.

Надалі вивчали стан антиоксидантної системи порожнини рота у різні періоди спостереження (табл.3.9). Представлені результати на початковому етапі дослідження показують, що активність основного антиоксидантного ферменту каталази у пацієнтів із супутнім ХГ та ХГД, асоційованими із НР, знижена в порівнянні із групою соматично здорових пацієнтів на 10% та 56,7% відповідно. Проведення базової терапії ХКГ сприяло підвищенню активності

каталази через 1 місяць від початку лікування на 25,9% у пацієнтів із ХГ та на 84,6% у пацієнтів із ХГД. Але проведений через 6 місяців біохімічний аналіз показав достовірне зниження активності каталази: у пацієнтів із ХГ – на 35,3% ($p_2 < 0,05$), у пацієнтів із ХГД – на 54,2% ($p_2 < 0,001$) у порівнянні із даними, отриманими через 1 місяць.

Таблиця 3.9.

Стан АОС у пацієнтів із ХКГ на тлі хелікобактер-асоційованої патології
ШКТ після АХБТ у динаміці спостереження

Групи хворих	ХГ			ХГД		
	До лікування n=16	Через 1 місяць n=13	Через 6 місяців n=11	До лікування n=27	Через 1 місяць n=21	Через 6 місяців n=19
Показник, що вивчається						
Активність каталази, мкат/л	0,27±0,04 $p > 0,05$	0,34±0,04 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$	0,22±0,03 $p > 0,1$ $p_1 > 0,3$ $p_2 < 0,05$	0,13±0,02 $p < 0,01$	0,24±0,03 $p > 0,05$ $p_1 < 0,01$	0,11±0,02 $p < 0,01$ $p_1 > 0,3$ $p_2 < 0,001$
АПІ	8,0±0,4 $p < 0,01$	22,7±1,9 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	7,1±0,3 $p < 0,01$ $p_1 < 0,1$ $p_2 < 0,001$	9,2±0,2 $p < 0,01$	13,3±1,6 $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$	2,9±0,5 $p < 0,01$ $p_1 < 0,1$ $p_2 < 0,001$

Примітка: p – в порівнянні із пацієнтами без соматичної патології; p_1 – в порівнянні із показником до лікування; p_2 – в порівнянні із показником, отриманим через 1 місяць

Пропорційно до цього відбувається і зміни індексу АПІ (табл.3.9, рис.3.9). Так, визначений через 1 місяць індекс АПІ у пацієнтів із супутніми хелікобактер-асоційованими ХГ та ХГД підвищений у 2,84 та 1,45 рази відповідно, що вказує на покращення стану АОС після проведення базової терапії. Проте вже через 6 місяців спостерігаємо погіршення ситуації – достовірне зниження індексу АПІ і у пацієнтів із ХГ, і у пацієнтів із ХГД,

асоційованими із НР, – у 3,2 та 4,6 рази відповідно у порівнянні із даними, отриманими через 1 місяць від початку лікування, що нижче за показники, отримані на початку лікування, що свідчить про низький антиоксидантний захист у порожнині рота таких пацієнтів та посилення переокисних процесів через півроку після проведеного лікування.

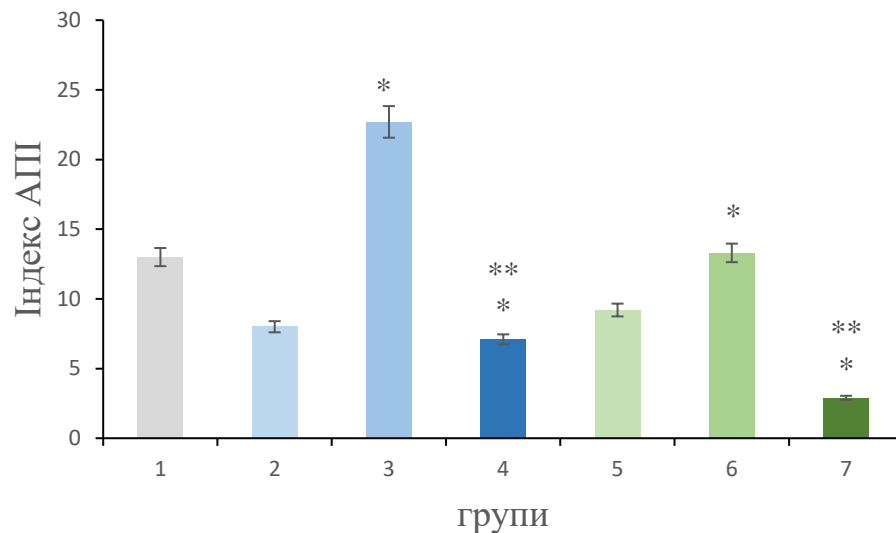


Рис.3.9. Індекс АПІ до та після проведеної АХБТ у пацієнтів із ХКГ на тлі хелікобактер-асоційованого ХГ (2 – до початку лікування; 3 – через 1 місяць; 4 – через 6 місяців) та ХГД (5 – до початку лікування; 6 – через 1 місяць; 7 – через 6 місяців) (1 – пацієнти без соматичної патології);

* – $p < 0,01$ в порівнянні з гр. 1; ** – $p < 0,1$ в порівнянні з гр. 2;5

Стан місцевого неспецифічного імунітету та рівень мікробного обміненія вивчали за такими показниками як активність лізоциму та урези (табл.3.10).

Активність урези, підвищена на початку лікування у пацієнтів із ХКГ та хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ, через два тижні після проведеної базової терапії ХКГ знижується на 45,5% у пацієнтів із супутнім ХГ типу В та на 61,1% у пацієнтів із супутнім хелікобактерним ХГД.

Одночасно з цим відбувається підвищення активності одного з основних показників антимікробного захисту лізоциму. Так, через 1 місяць у пацієнтів із супутнім ХГ, асоційованим із НР, активність лізоциму збільшується на 29,6%, а у пацієнтів із супутнім ХГД, асоційованим із НР, активність лізоциму збільшується на 22,5%.

Таблиця 3.10.

Стан місцевого неспецифічного імунітету ротової порожнини пацієнтів із ХКГ на тлі хелікобактер-асоційованої патології ШКТ після АХБТ у динаміці спостереження

Групи хворих	ХГ			ХГД		
	До лікування n=16	Через 1 місяць n=13	Через 6 місяців n=11	До лікування n=27	Через 1 місяць n=21	Через 6 місяців n=19
Показник, що вивчається						
Активність уреаз, нкат/л	11±3 p>0,1	6±1 p>0,05 p ₁ >0,05	16±4 p>0,05 p ₁ >0,3 p ₂ <0,05	36±8 p<0,01	14±2 p<0,05 p ₁ <0,05	49±7 p<0,01 p ₁ >0,3 p ₂ <0,001
Активність лізоциму, од/л	27±6 p<0,001	35±4 p<0,001 p ₁ >0,05	21±5 p<0,001 p ₁ >0,3 p ₂ <0,05	40±4 p<0,05	49±6 p<0,01 p ₁ >0,05	28±4 p<0,01 p ₁ >0,3 p ₂ <0,01
Ступінь дисбіозу	6,8±2,3 p<0,05	1,9±0,4 p<0,001 p ₁ <0,05	8,5±1,7 p<0,01 p ₁ >0,3 p ₂ <0,001	19,2±3,5 p<0,05	3,2±0,9 p<0,05 p ₁ <0,001	19,4±1,8 p<0,01 p ₁ >0,3 p ₂ <0,001

Примітка: p – в порівнянні із пацієнтами без соматичної патології; p₁ – в порівнянні із показником до лікування; p₂ – в порівнянні із показником, отриманим через 1 місяць

Проведені біохімічні аналізи через 6 місяців свідчать про збільшення мікробного обсіменіння ротової порожнини, на що вказує зростання

активності уреазу – у пацієнтів із ХГ у 2,67 рази, тоді як у пацієнтів із ХГД – у 3,5 рази у порівнянні із даними через 1 місяць, що свідчить про зміщення рівноваги оральної мікробіоти у бік патогенної та умовно-патогенної. Результати визначення активності уреазу через 6 місяців переважають результати визначення цього показника до лікування.

В той же час активність лізоциму знижується, що вказує на зниження місцевої неспецифічної реактивності у порожнині рота. У пацієнтів із ХКГ, поєднаним із ХГ та ХГД, асоційованими із НР, через 6 місяців активність лізоциму знижується у 1,67 та 1,75 рази відповідно у порівнянні із даними, отриманими через 1 місяць, та стає нижче аналогічних показників, визначених до лікування.

Отже, у пацієнтів із хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ проведення базової терапії захворювань пародонта сприяє досягненню лише короткочасного результату, а у віддалені періоди спостереження відбувається рецидив захворювання з поверненням ситуації в порожнині рота до вихідного рівня, та навіть до погіршення стану ротової порожнини за даними біохімічного аналізу ротової рідини. Підвищення активності уреазу і одночасне зниження активності лізоциму в ротовій рідині пацієнтів із ХКГ на тлі хелікобактер-асоційованої патології ШКТ, що проходили курс АХБТ та яким було проведено базове стоматологічне лікування, свідчить про надмірне зростання умовно-патогенної і патогенної мікрофлори на тлі зниження неспецифічного антимікробного захисту в порожнині рота, що призводить до розвитку орального дисбіозу.

Ступінь дисбіозу, розрахований за ферментативним методом, запропонованим А.П. Левицьким, наочно відображає ці порушення (табл.3.10, рис.3.10).

Так, у пацієнтів із ХКГ, що перебігав на тлі хелікобактер-асоційованого ХГ та ХГД, проведення базової терапії ХКГ через 1 місяць від початку лікування сприяло зниженню СД у 3,58 та 6 разів відповідно у порівнянні із даними до лікування. Дещо інша ситуація спостерігалась при визначенні СД

через 6 місяців. Так, через 6 місяців у пацієнтів із ХГ СД підвищується у 4,47 рази ($p_2 < 0,001$), а у пацієнтів із ХГД – у 6,1 рази ($p_2 < 0,001$) у порівнянні із даними, отриманими через два тижні після закінчення лікування, та не відрізняються від вихідних високих значень ($p_1 > 0,3$) (рис.3.10).

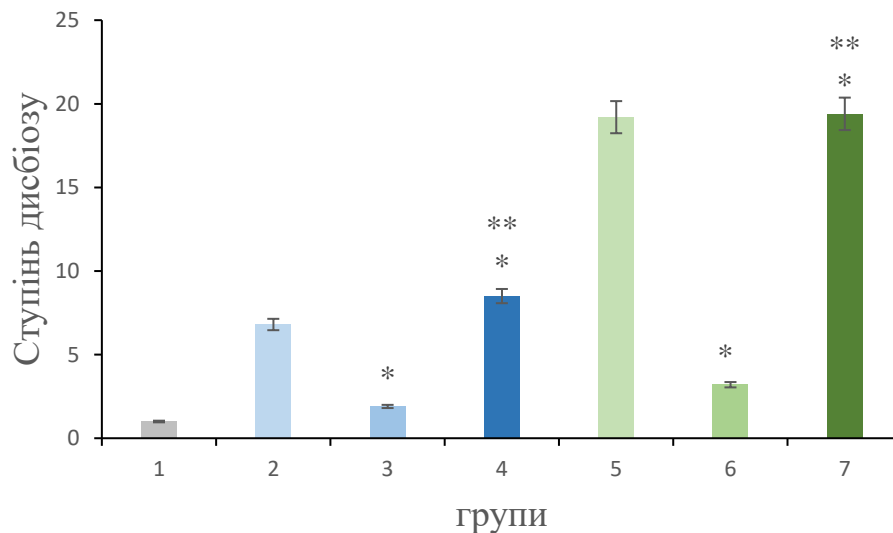


Рис.3.10. Ступінь дисбіозу до та після проведеної АХБТ у пацієнтів із ХКГ на тлі хелікобактер-асоційованого ХГ (2 – до початку лікування; 3 – через 1 місяць; 4 – через 6 місяців) та ХГД (5 – до початку лікування; 6 – через 1 місяць; 7 – через 6 місяців) (1 –пацієнти без соматичної патології);

* – $p < 0,01$ в порівнянні з гр. 1; ** – $p > 0,3$ в порівнянні з гр. 2;4

Таким чином, проведене біохімічне дослідження дозволяє відзначити наступне. Базове стоматологічне лікування ХКГ у пацієнтів із хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ, що наразі проходять курс АХБТ, не дає стійкого протизапального, антимікробного та антиоксидантного ефекту, що призводить до рецидивів захворювань пародонта та скорочення періодів ремісії.

Тому для нормалізації стану ротової порожнини, усунення запальних змін та явищ дисбіозу, пацієнтам із захворюваннями ШКТ, асоційованими із НР, разом із базовою терапією захворювань пародонта та терапією основного соматичного захворювання доцільно призначати коректні диференційовані схеми профілактики та лікування патології порожнини рота.

3.3. Діагностика бактерії *Helicobacter pylori* у ротовій порожнині

У пацієнтів із верифікованим діагнозом хронічного гастриту та гастродуоденіту, асоційованих із НР, проводили діагностику інфекції НР у ротовій порожнині молекулярно-біологічним методом – метод полімеразної ланцюгової реакції, та біохімічним методом – швидкий уреазний тест, оскільки численними дослідженнями зарубіжних авторів показано, що ротова порожнина є перманентним резервуаром бактерії НР, остання при зберіганні у зубному нальоті створює мікробну асоціацію із пародонтопатогенами та стимулює їх ріст, що погіршує перебіг захворювань пародонта [271].

Порівнюючи різні методи діагностики інфекції НР можна виділити певні особливості визначення НР у ШКТ та ротовій порожнині. ПЛР-діагностика є більш чутливим та специфічним методом виявлення НР як у ШКТ, так і в порожнині рота, але він є більш трудомістким у виконанні, потребує більше часу на проведення та є більш дорогим у порівнянні із ШУТ. В той же час ШУТ є більш простим у виконанні, не потребує наявності лабораторії, може бути виконаний безпосередньо перед пацієнтом лікарем-ендоскопістом або лікарем-стоматологом та є більш наглядним методом діагностики.

Всім пацієнтам із хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ та без соматичної патології у ротовій порожнині проводили виявлення бактерії НР за допомогою ШУТ, тоді як для проведення ПЛР були рандомно відібрані 22 пацієнти (через високу вартість даного методу діагностики) із верифікованим діагнозом хронічного гастриту та гастродуоденіту, асоційованого із НР.

Результати ідентифікації бактерії НР в ротовій порожнині у пацієнтів даної групи (групи спостереження) із захворюваннями ШКТ представлені нижче.

Таблиця 3.11.

Поширеність орального НР у пацієнтів із ХКГ на тлі хелікобактер-асоційованої патології ШКТ у різні періоди спостереження

Метод діагностики Період спостереження	ПЛР (абс./%)		ШУТ (абс./%)			
	Виявлено	Не виявлено	+	++	+++	-
До початку лікування	10/22 (45,5%)	12/22 (54,5%)	15/43 (34,9%)	16/43 (37,2%)	6/43 (13,95%)	6/43 (13,95%)
Через 1 місяць	6/22 (27,3%)	16/22 (72,7%)	8/34 (23,5%)	18/34 (53,0%)	3/34 (8,8%)	5/34 (14,7%)
Через 3 місяці	7/20 (35,0%)	13/20 (65,0%)	7/31 (22,5%)	19/31 (61,3%)	2/31 (6,5%)	3/31 (9,7%)
Через 6 місяців	8/18 (44,4%)	10/18 (55,5%)	3/30 (10,0%)	21/30 (70,0%)	4/30 (13,3%)	2/30 (6,7%)

Ми бачимо, що при первинному обстеженні пацієнтів із підтвердженим діагнозом хелікобактер-асоційованої патології ШКТ за даними ПЛР у ротовій порожнині бактерія ідентифікується у 45,5% випадків.

В той же час результати швидкого уреазного тесту показують, що у пацієнтів із ХГ у ротовій порожнині НР був виявлений у 69% випадків, у пацієнтів із ХГД – у 96,3% випадків (розділ 3.2), загалом в цій групі хворих НР у ротовій порожнині був виявлений у 86%, при цьому ступінь мікробного обміненія слизової оболонки порожнини рота, визначений за даними ШУТ, був різним:

- низький - + – у 15 пацієнтів;
- середній - ++ – у 16 пацієнтів;
- високий - +++ – у 6 пацієнтів;

- негативний результат – у 6 пацієнтів.

Після проведеного курсу АХБТ проводили визначення бактерії НР у ротовій порожнині через 1, 3 та 6 місяців.

У порожнині рота через 1 місяць після проведеної АХБТ за даними ПЛР НР був виявлений у 3 пацієнтів із ХГ та у 3 пацієнтів із ХКГ, тобто загалом у 6 пацієнтів, що становило 27,3%. В той же час за даними ШУТ у ротовій порожнині хворих на ХГ НР був виявлений у 10 з 13 випадках, що становило 76,9%, а серед пацієнтів із ХГД поширеність орального НР становила 90,5%, що в середньому по групі становило 85,3%.

Через 3 місяці за результатами ПЛР НР був виявлений у 4 хворих на ХГ та у 3 хворих на ХГД, що становило 35,0%. За результатами ШУТ позитивний результат був отриманий у 90,3% випадках.

Через 6 місяців результати ідентифікації НР у ротовій порожнині були наступними. За результатами ПЛР НР був виявлений у 5 хворих на ХГ та у 3 хворих на ХГД, що становило 44,4%. Результати проведення ШУТ свідчать, що позитивний результат отримали майже у 100 % випадків.

Отримані результати ШУТ свідчать про те, що порожнина рота є резервуаром бактерії НР, та, незважаючи на проведену АХБТ, досягти повної елімінації бактерії в різних біотопах порожнини рота не вдається, що підтверджується нашими дослідженнями, проведеними в динаміці (через 1, 3 та 6 місяців після проведеного курсу антибактеріальної терапії бактерія зберігається в порожнині рота), та узгоджується із даними літератури [272]. Крім того при наявності бактерії НР в зубному нальоті та слині, вона стимулює ріст пародонтопатогенної мікрофлори, що було показано у [271], що в подальшому призводить до погіршення перебігу захворювань пародонта, що узгоджується із нашими клінічними даними.

Можна припустити, що у ротовій порожнині ШУТ показує загальну уреазну активність, оскільки уреазу в порожнині рота можуть виробляти інші мікроорганізми (наприклад, *Streptococcus* spp, *Actinomyces* spp тощо), тобто

результати ШУТ свідчать про збільшення загальної уреазної активності, що в цілому вказує не лише на наявність НР в порожнині рота, але і про збільшення числа умовно-патогенної та патогенної мікрофлори, що на тлі зниження місцевої неспецифічної реактивності призводить до підтримання та поглиблення орального дисбіозу (який наявний у пацієнтів із хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ, що було показано у розділі 3.2), що є патогенетичною основою прогресування захворювань пародонта.

Тому з метою сприяння розмноження пробіотичної мікрофлори, яка чинить антагоністичну дію до патогенної мікробіоти, підвищення активності місцевого неспецифічного імунітету, зменшення проявів запалення у тканинах пародонта додатково до базової терапії хронічного катарального гінгівіту було запропоновано використання двох мукозoadгезивних поліфункціональних фітогелей, до складу яких входять пребіотики, біофлавоноїд та гепатопротектор.

Висновок до розділу 3.

Порожнина рота як початковий відділ ШКТ однією із перших реагує на зміни, що відбуваються у внутрішньому середовищі організму. Спільність ембріонального розвитку та нейрогуморальної регуляції, а також анатомо-фізіологічна схожість порожнини рота та гастродуоденальної зони створює передумови для розвитку поєднаної патології та залучення органів ротової порожнини у патологічний процес.

Результати клінічного обстеження пацієнтів із хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ свідчать, що у всіх пацієнтів були виявлені зміни у тканинах пародонта запального та запально-дистрофічного характеру. Основним стоматологічним діагнозом був «хронічний катаральний гінгівіт» як найпоширеніший серед патології пародонта у пацієнтів із поєднаною патологією ШКТ, асоційованою із НР. Особливу увагу привертає переважання запального компонента над деструктивним та дистрофічним у структурі

патології пародонта, що клінічно проявляється наявністю симптомів кровоточивості ясен, вираженого набряку ясеневих сосочків та маргінального краю ясен, порушенням рельєфу ясен, та підтверджується такими пародонтальними індексами як індекс РМА в модифікації Parma, проба Шиллера-Писарева та індекс кровоточивості за Muhlemann в модифікації Son. Особливостями захворювань пародонта, що перебігають на тлі хелікобактер-асоційованої патології ШКТ, є їх генералізований характер, короткий період ремісії та швидке настання рецидиву.

Результати проведених біохімічних досліджень ротової рідини, виконані у різні терміни спостереження (через 1 та 6 місяців), показали, що базова терапія захворювань пародонта у пацієнтів із хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ, яким був проведений курс ерадикаційної терапії, не дає стійкого протизапального (через 6 місяців спостереження у пацієнтів із ХГ та ХГД, асоційованими із НР, відбувається достовірне підвищення активності еластази у 1,64 та 1,65 разів відповідно, вміст МДА достовірно збільшується у 2,1 рази у порівнянні із даними, отриманими через 1 місяць, переважаючи аналогічні показники на початку лікування), антиоксидантного (через 6 місяців відбувається достовірне зниження активності каталази: у пацієнтів із ХГ – на 35,3%, у пацієнтів із ХГД – на 54,2% ($p_2 < 0,001$) у порівнянні із даними, отриманими через 1 місяць; аналогічні зміни відбуваються і з індексом АПІ – достовірне зниження індексу АПІ і у пацієнтів із ХГ, і у пацієнтів із ХГД, асоційованими із НР, – у 3,2 та 4,6 рази відповідно, що нижче за показники, отримані на початку лікування) та антимікробного (через 6 місяців спостереження відбувається повторне підвищення активності уреаз, що навіть переважає вихідні дані, та зниження активності лізоциму у 1,67 та 1,75 рази відповідно через 6 місяців у пацієнтів із ХГ та ХГД, асоційованими із НР, у порівнянні із даними, отриманими через 1 місяць, та нижче аналогічних показників, визначених до лікування) ефекту, що призводить до розвитку рецидивів захворювань пародонта та скорочення періодів ремісії.

Зіставляючи дані клінічних спостережень та результати лабораторних досліджень пацієнтів із хронічним катаральним гінгівітом на тлі хелікобактер-асоційованої патології ШКТ, отримані в різні періоди спостереження, можна сказати, що вони корелюють між собою та дозволяють припустити, що у швидкому рецидивуванні захворювань пародонта після проведеного курсу базової терапії ХКГ та курсу АХБТ (хоча антибіотики, що входять до складу АХБТ є етіотропними по відношенню до пародонтогенів) вирішальну роль відіграє оральний дисбіоз (відбувається зниження активності антимікробного захисту та зміщення орального мікробного пейзажу у бік патогенної та умовно-патогенної мікрофлори, що було визначено за допомогою біохімічних досліджень ротової рідини). Таким чином, для лікування ХКГ у даної групи пацієнтів недостатньо проведення лише базової терапії захворювань пародонта, тому доцільно додатково проводити підтримуючу терапію в порожнині рота для досягнення довготривалої ремісії та попередження рецидивів захворювання.

Нами було запропоновано включити додатково в схему лікування антидисбіотичні засоби патогенетичної дії для місцевого застосування у ротовій порожнині, до складу яких входять пребіотики, біофлавоноїди та гепатопротектор, – це мукозoadгезивні поліфункціональні фітогелі – фітогель «Квертулін» та фітогель «Леквін», клінічна ефективність яких була оцінена на наступному етапі дисертаційної роботи.

Матеріали даного розділу наведено у наступних наукових працях:

1. Богату С.І. Стан тканин ротової порожнини у хворих на гастрит / С.І.Богату, І.І.Яременко, О.А.Любченко, С.А.Шнайдер, А.П.Левицький // Вісник стоматології. – 2017. – №4. – С. 23-26.

2. Богату С.І. Стан тканин ротової порожнини у хворих на гастродуоденіт / С.І.Богату, І.І.Яременко, О.А.Любченко, А.П. Левицький // Вісник стоматології. – 2018. – №1. – С. 28-31.

3. Богату С.І. Сучасні методи діагностики інфекції *Helicobacter pylori* у шлунку та порожнині рота / С.І.Богату, О.А.Любченко, Т.В.Кравець, С.А.Шнайдер // Вісник стоматології. – 2018. – №3. – С.6-14.

4. Богату С.І. Діагностика інфекції *Helicobacter pylori* у шлунку та в порожнині рота / С.І.Богату // Медицина третього тисячоліття: міжвузівська конференція молодих вчених та студентів, м.Харків, 16-17 січня 2017 р.: тези допов. – Харків, 2017. – С. 432-434.

5. Богату С.І. Стан тканин ротової порожнини у пацієнтів із хронічним гастритом типу В / С.І.Богату // Медицина третього тисячоліття: міжвузівська конференція молодих вчених та студентів, м.Харків, 22-24 січня 2018 р.: тези допов. – Харків, 2018. – С.296-297.

6. Богату С.І. Гомеостаз ротової порожнини у хворих із хелікобактер-асоційованою патологією гастродуоденальної зони / С.І.Богату // Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених): науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 100-річчю з дня народження С.І.Корхова, м.Одеса, 19-20 квітня 2018 р.: тези допов. – Одеса, 2018. – С.146.

РОЗДІЛ 4. КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ПОЛІФУНКЦІОНАЛЬНИХ ФІТОГЕЛІВ «КВЕРТУЛІН» ТА «ЛЕКВІН» У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО КАТАРАЛЬНОГО ГІНГІВІТУ У ПАЦІЄНТІВ НА ТЛІ ХЕЛІКОБАКТЕР-АСОЦІЙОВАНОЇ ПАТОЛОГІЇ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ, ЩО ПРОХОДЯТЬ КУРС АНТИХЕЛІКОБАКТЕРНОЇ ТЕРАПІЇ

На попередньому етапі нашого дослідження була обґрунтована необхідність проведення патогенетичної підтримуючої терапії ЖКГ у пацієнтів із супутньою хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ, які наразі проходять курс ерадикаційної терапії, із використанням засобів для місцевого застосування у порожнині рота, що містять пребіотики, біофлавоноїд та гепатопротектор. Серед всього різноманіття фармакологічних засобів нами були обрані два препарати, що задовольняють описаним вище критеріям, – гелі «Квертулін» та «Леквін», активні компоненти яких рослинного походження. Це мукозoadгезивні фітогелі вітчизняного виробництва (НВА «Одеська Біотехнологія») в зручній упаковці за низькою ціною, кількості гелю вистачає на весь курс терапії. Надалі ми вивчали клінічну ефективність цих фітогелів та порівнювали їх ефективність між собою.

4.1. Клінічне вивчення ефективності мукозoadгезивних поліфункціональних фітогелів «Квертулін» і «Леквін» у пацієнтів із хронічним катаральним гінгівітом на тлі хелікобактер-асоційованої патології шлунково-кишкового тракту

Надалі у нашому дослідженні брало участь 45 пацієнтів віком 18-35 років, серед яких 10 чоловіків та 35 жінок, із встановленим діагнозом ЖКГ та супутньою хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ (хронічний гастрит та гастродуоденіт). Пацієнти даної групи окрім базової терапії ЖКГ додатково отримували запропоновану нами патогенетичну підтримуючу терапію у вигляді аплікацій мукозoadгезивних поліфункціональних фітогелів

«Квертулін» та «Леквін» протягом курсу АХБТ впродовж двох тижнів. В подальшому вони знаходились під нашим диспансерним спостереженням та проходили контрольні огляди через 1,3 та 6 місяців.

Всіх пацієнтів було розділено на дві групи: перша група – 21 пацієнт, які застосовували фітогель «Квертулін», та друга група – 24 пацієнти, які застосовували новий фітогель «Леквін». Порівняльну оцінку ефективності запропонованих мукозoadгезивних поліфункціональних фітогелів проводили клініко-лабораторними методами.

Результати клінічних спостережень свідчать, що у пацієнтів як першої, так і другої груп на тлі хелікобактер-асоційованої патології ШКТ (хронічний гастрит та гастродуоденіт) збільшена інтенсивність карієсу у порівнянні із соматично здоровими пацієнтами. Так, інтенсивність карієсу пацієнтів першої та другої групи із супутніми захворюваннями травного тракту за даними індексу КПВ перевищує аналогічні показники соматично здорових пацієнтів у 1,43 та 1,6 рази відповідно. У пацієнтів із хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ у першій групі індекси Silness-Loe, Stallard та індекс зубного каменю збільшені у 1,46, 1,2 та 2,1 рази відповідно, у пацієнтів другої груп індекси Silness-Loe, Stallard та індекс зубного каменю збільшені у 1,53, 1,2 та 1,83 рази відповідно у порівнянні із пацієнтами без соматичної патології, та вказують на незадовільний рівень та стан гігієни порожнини рота у даної групи пацієнтів, що узгоджується із даними клінічного огляду ротової порожнини. На нашу думку, такий гігієнічний стан ротової порожнини пацієнтів із захворюваннями ШКТ, асоційованими із НР, можна пояснити погіршенням реологічних властивостей слини (збільшується вміст білка у ротовій рідині таких пацієнтів), та, крім того, зниженням активності місцевого неспецифічного імунітету за рахунок зниження активності лізоциму, оскільки НР пригнічує його.

Результати клінічного огляду порожнини рота пацієнтів цих груп до початку лікування представлені нижче (табл.4.1).

Таблиця 4.1.

Порівняльна оцінка інтенсивності карієсу та рівня гігієни у пацієнтів із ХКГ та хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ на початку лікування

Індекси	Індекс КПВ, бали	Індекс Silness-Loe, бали	Індекс Stallard, Бали	Зубний камінь, бали
Група хворих				
Пацієнти без соматичної патології (n=22)	4,58±0,92	1,22±0,26	1,45±0,25	0,84±0,22
Перша група (базова терапія+ «Квертулін») (n=21)	6,53±0,81 p>0,05	1,78±0,28 p<0,2	1,74±0,22 p>0,05	1,76±0,18 p<0,001
Друга група (базова терапія+ «Леквін») (n=24)	7,32±0,87 p>0,05	1,87±0,27 p<0,1	1,72±0,21 p>0,05	1,54 ±0,21 p<0,05

Далі визначали стан тканин пародонтального комплексу у пацієнтів із хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ першої та другої групи (табл.4.2).

Результати клінічного обстеження свідчать, що як у пацієнтів першої, так і другої групи значення пародонтальних індексів збільшені, порівнюючи із групою соматично здорових пацієнтів. Так, індекс РМА у пацієнтів першої групи збільшений у 2,65 рази, у пацієнтів другої групи – у 3 рази порівнюючи із результатами соматично здорових пацієнтів. Проба Шиллера-Писарева серед пацієнтів першої групи збільшена у 1,5 рази, в той же час у пацієнтів другої групи значення проби Шиллера-Писарева збільшені у 1,7 разів у порівнянні із соматично здоровими пацієнтами. Аналогічна тенденція спостерігається і з індексом кровоточивості за Мюлеманном, який у пацієнтів першої та другої груп збільшений у 2,2 та 2,3 рази відповідно у порівнянні із даними пацієнтів без соматичної патології.

Таблиця 4.2.

Стан тканин пародонта у пацієнтів із ХКГ та
хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ на початку лікування

Індекси	Індекс РМА, %	Проба Шиллера-Писарева, бали	Індекс кровоточивості, бали
Група хворих			
Пацієнти без соматичної патології (n=22)	22,2±2,2	1,32±0,25	0,85±0,15
Перша група (базова терапія+ «Квертулін») (n=21)	58,8±8,4 p<0,001	1,98±0,32 p<0,1	1,84±0,35 p<0,05
Друга група (базова терапія+ «Леквін») (n=24)	66,6±5,4 p<0,001	2,20±0,25 p<0,05	1,95±0,31 p<0,05

Отримані дані свідчать про наявність запалення у тканинах пародонта з переважанням саме запального компоненту, що відповідає хронічному катаральному гінгівіту різного ступеню тяжкості.

Пацієнти першої та другої груп після проведеної комплексної терапії ХКГ на тлі АХБТ знаходились під диспансерним спостереженням – контрольні огляди проводились через 1, 3 та 6 місяців. Динаміка змін стану тканин ротової порожнини за даними гігієнічних індексів та індексів гінгівіту у пацієнтів цих груп представлена нижче (табл.4.3, 4.4).

Таблиця 4.3.

Результати клінічного спостереження за даними гігієнічних індексів та індексів гінгівіту у пацієнтів із ХКГ на тлі хелікобактер-асоційованої патології ШКТ до і впродовж 6 місяців після лікування із застосуванням фітогелю «Квертулін»

	Індекс Silness-Loe, бали	Індекс Stallard, бали	Зубний камінь, бали	Індекс РМА, %	Проба Шиллера-Писарева, бали	Індекс кровоточивості, бали
До початку лікування (n=21)	1,78±0,28 p<0,2	1,74±0,22 p>0,05	1,76±0,18 p<0,001	58,8±8,4 p<0,001	1,98±0,32 p<0,1	1,84±0,35 p<0,05
Через 1 міс (n=21)	0,62±0,12 p<0,05 p ₁ <0,001	0,7±0,1 p<0,001 p ₁ <0,001	0,4±0,12 p<0,001 p ₁ <0,001	33,3±2,2 p<0,001 p ₁ <0,001	1,32±0,15 p>0,05 p ₁ <0,1	1,15±0,1 p<0,2 p ₁ <0,1
Через 3 міс (n=20)	1,42±0,15 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001	1,32±0,12 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001	0,55±0,08 p<0,3 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	32,2±3,6 p<0,05 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	1,18±0,16 p>0,05 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	1,1±0,23 p>0,05 p ₁ <0,1 p ₂ >0,05
Через 6 міс (n=20)	1,55±0,08 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001 p ₃ >0,05	1,55±0,17 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001 p ₃ >0,05	0,68±0,12 p>0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,2 p ₃ >0,05	29,9±2,8 p<0,05 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	1,1±0,08 p>0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,3 p ₃ >0,05	1,0±0,15 p>0,05 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05

Примітка: p – у порівнянні із групою пацієнтів без соматичної патології; p₁ – у порівнянні із даними до початку лікування; p₂ – у порівнянні із даними, отриманими через 1 міс; p₃ – у порівнянні із даними, отриманими через 3 міс.

Результати клінічних спостережень свідчать, що у пацієнтів із ХКГ на тлі хелікобактер-асоційованої патології ШКТ, які додатково до базової терапії ХКГ застосовували місцево у порожнині рота аплікації поліфункціонального фітогелю «Квертулін», стан гігієни ротової порожнини та тканин пародонта через півроку спостережень значно кращий у порівнянні із вихідним станом на початку лікування. Так, гігієнічні індекси Silness-Loe, Stallard та зубного каменю через 1 місяць від початку лікування були достовірно нижчими у 2,9, 2,5 та 4,4 рази відповідно у порівнянні із показниками до лікування, що свідчить про хороший рівень гігієни, в подальшому показники гігієнічних індексів незначно зростали, але залишились в межах задовільного рівня

гігієни. Так, через 6 місяців спостереження гігієнічні індекси Silness-Loe, Stallard та зубного каменю у порівнянні із вихідними даними були нижчими у 1,15, 1,12 та 2,6 рази відповідно. Показники пародонтальних індексів також достовірно знизились після проведеного комплексного лікування та залишались на відповідному рівні, продовжуючи поступово знижуватись. Так, індекс РМА через 1 місяць від початку лікування достовірно знизився у 1,77 рази, через 3 місяці – достовірно нижче у 1,83 рази у порівнянні із даними до лікування, через 6 місяців – майже у 2 рази нижчий у порівнянні із вихідними даними. Аналогічна ситуація спостерігалась і з результатами визначення проби Шиллера-Писарєва та індексу кровоточивості. Так, індекс кровоточивості за Мюлеманном через два тижні після закінчення лікування знизився у 1,6 рази, поступово продовжуючи знижуватися протягом наступних місяців та через 6 місяців був достовірно знижений у 1,84 рази у порівнянні із даними до лікування.

Аналізуючи отримані дані можна говорити про виражений протизапальний та пародонтопротекторний ефект поліфункціонального фітогелю «Квертулін», який, на наш погляд, зумовлений дією складових компонентів «Квертуліну», а саме біофлавоноїду кверцетину. Кверцетин проявляє широкий спектр біологічної дії – антиоксидантна, мембрано- та ангіопротекторна дія, та протизапальний ефект, зумовлений інгібуванням ферментів запалення.

Надалі розглянемо результати застосування пацієнтами із ХКГ та супутньою патологією ШКТ, асоційованою із НР, додатково до базової терапії місцево у порожнині рота поліфункціонального фітогелю «Леквін» (табл.4.4).

Таблиця 4.4.

Результати клінічного спостереження за даними гігієнічних індексів та індексів гінгівіту у пацієнтів із ХКГ на тлі хелікобактер-асоційованої патології ШКТ до і впродовж 6 місяців після лікування із застосуванням фітогелю «Леквін»

	Індекс Silness-Loe, бали	Індекс Stallard, бали	Зубний камінь, бали	Індекс РМА, %	Проба Шиллера-Писарева, бали	Індекс кровоточивості, бали
До початку лікування (n=24)	1,87±0,27 p<0,1	1,72±0,21 p>0,05	1,54±0,21 p<0,05	66,6±5,4 p<0,001	2,20±0,25 p<0,05	1,95±0,31 p<0,05
Через 1 міс (n=24)	0,55±0,15 p<0,05 p ₁ <0,001	0,75±0,07 p<0,001 p ₁ <0,001	0,36±0,05 p<0,05 p ₁ <0,001	34,4±3,4 p<0,001 p ₁ <0,001	1,40±0,23 p>0,05 p ₁ <0,05	1,20±0,16 p>0,05 p ₁ <0,05
Через 3 міс (n=24)	1,32±0,12 p>0,05 p ₁ <0,1 p ₂ <0,001	1,32±0,1 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001	0,55±0,04 p<0,2 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	28,8±4,2 p<0,2 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	1,30±0,1 p>0,05 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	1,10±0,06 p<0,2 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
Через 6 міс (n=21)	1,43±0,07 p>0,05 p ₁ <0,2 p ₂ <0,001 p ₃ >0,05	1,45±0,08 p>0,05 p ₁ <0,2 p ₂ <0,001 p ₃ >0,05	0,58±0,07 p>0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05 p ₃ >0,05	26,6±2,8 p>0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,1 p ₃ >0,05	1,15±0,1 p>0,05 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	0,90±0,08 p>0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,1 p ₃ <0,1

Примітка: p – у порівнянні із групою пацієнтів без соматичної патології; p₁ – у порівнянні із даними до початку лікування; p₂ – у порівнянні із даними, отриманими через 1 міс; p₃ – у порівнянні із даними, отриманими через 3 міс.

Клінічні результати застосування мукозoadгезивного фітогелю «Леквін» в якості додаткової патогенетичної терапії ХКГ у пацієнтів на тлі хелікобактер-асоційованої патології ШКТ, свідчать про значне покращення стану тканин пародонта та стану гігієни порожнини рота. Так, гігієнічні індекси Silness-Loe, Stallard та зубного каменю через 1 місяць достовірно знизились у 3,4, 2,3 та 4,3 рази відповідно, що свідчить про хороший рівень гігієни, причому в подальшому показники гігієнічних індексів незначно зростали, але залишались в межах задовільного рівня гігієни. Так, через 3 місяці спостереження гігієнічні індекси Silness-Loe, Stallard та зубного каменю

були нижчими у 1,42, 1,3 та 2,8 рази відповідно, через 6 місяців – 1,31, 1,2 та 2,7 рази відповідно у порівнянні із даними до лікування.

Стан тканин пародонта за результатами клінічного обстеження значно покращився, що підтверджується даними визначення пародонтальних індексів у динаміці спостереження. Так, індекс РМА через 1 місяць від початку лікування достовірно знизився у 1,94 рази, через 3 місяці – достовірно знижений у 2,3 рази у порівнянні із даними до лікування, через 6 місяців – у 2,5 рази у порівнянні із даними до лікування ($p_1 < 0,001$). Аналогічна ситуація спостерігалась і з результатами визначення проби Шиллера-Писарева та індексу кровоточивості. Показники проби Шиллера-Писарева через 1 місяць від початку лікування знизились у 1,6 разів, через 3 місяці – у 1,7 разів, продовжуючи поступово знижуватись та через 6 місяців спостережень значення проби Шиллера-Писарева було у 1,9 рази нижчим за вихідні дані у цій групі пацієнтів. Так, індекс кровоточивості за Мюлеманном через два тижні після закінчення лікування знизився у 1,63 рази, поступово продовжуючи знижуватися протягом наступних місяців та через 6 місяців був достовірно знижений у 2,2 рази у порівнянні із даними до лікування.

Аналізуючи отримані результати, можна сказати, що ми отримали очікуваний ефект як у найближчі, так і у віддалені терміни спостереження від застосування поліфункціонального фітогелю «Леквін» як додаткову терапію хронічного катарального гінгівіту у пацієнтів із супутньою патологією ШКТ, що проходили курс ерадикаційної терапії. Позитивний вплив на стан тканин пародонта обумовлений активними інгредієнтами фітогелю «Леквін» – біофлавоноїдом кверцетином та гепатопротектором лецитином, ефекти яких потенціюються при одночасному застосуванні. Лецитин проявляє антиоксидантні властивості, зменшує прояви ішемії у тканинах пародонта, має велику тропність до клітинних мембран, що забезпечує його високу локальну концентрацію, та структурно доповнює біомембрани, проявляючи таким чином мембранопротекторну функцію, проявляє виражений протизапальний ефект, має ангіопротекторну та пролонговану пародонтопротекторну

властивості. Більш виражений клінічний ефект від застосування поліфункціонального фітогелю «Леквін» пов'язаний з введеним до його складу новим компонентом – лецитином.

Надалі ми провели порівняльний аналіз трьох груп пацієнтів із супутньою хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ та хронічним катаральним гінгівітом залежно від схеми лікування останнього. Результати проведених досліджень представлені нижче у таблицях 4.5,4.6.

Таблиця 4.5.

Динаміка змін гігієнічних індексів у пацієнтів із ХКГ на тлі хелікобактер-асоційованої патології ШКТ

Індекси Група пацієнтів	Індекс Silness-Loe, бали				Індекс Stallard, бали				Зубний камінь, бали			
	До лікування	Через 1 місяць	Через 3 місяці	Через 6 місяців	До лікування	Через 1 місяць	Через 3 місяці	Через 6 місяців	До лікування	Через 1 місяць	Через 3 місяці	Через 6 місяців
Група порівняння (базова терапія)	1,72± 0,27 p>0,05	0,60± 0,21 p<0,1 p ₁ <0,001	1,56± 0,34 p>0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	1,89± 0,20 p<0,01 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001 p ₃ >0,05	1,74± 0,35 p>0,05	0,80± 0,22 p<0,05 p ₁ <0,05	1,62± 0,32 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05	1,87± 0,21 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05 p ₃ >0,05	1,98± 0,27 p<0,05	0,20± 0,08 p<0,05 p ₁ <0,001	1,10± 0,22 p<0,05 p ₁ <0,01 p ₂ <0,05	1,60± 0,26 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001 p ₃ >0,05
Перша група (базова терапія+ «Квертулін»)	1,78± 0,28 p<0,2	0,62± 0,12 p<0,05 p ₁ <0,001	1,42± 0,15 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001	1,55± 0,08 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001 p ₃ >0,05	1,74± 0,22 p>0,05	0,7± 0,10 p<0,001 p ₁ <0,001	1,32± 0,12 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001	1,55± 0,17 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001 p ₃ >0,05	1,76± 0,18 p<0,001	0,4±0,12 p<0,001 p ₁ <0,001	0,55± 0,08 p<0,3 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	0,68± 0,12 p>0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,2 p ₃ >0,05
Друга група (базова терапія+ «Леквін»)	1,87± 0,27 p<0,1	0,55± 0,10 p<0,05 p ₁ <0,001	1,32± 0,12 p>0,05 p ₁ <0,1 p ₂ <0,001	1,43± 0,07 p>0,05 p ₁ <0,2 p ₂ <0,001 p ₃ >0,05	1,72± 0,21 p>0,05	0,75± 0,07 p<0,001 p ₁ <0,001	1,32± 0,10 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001	1,45± 0,08 p>0,05 p ₁ <0,2 p ₂ <0,001 p ₃ >0,05	1,54± 0,21 p<0,05	0,36± 0,05 p<0,05 p ₁ <0,001	0,55± 0,04 p<0,2 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	0,58± 0,07 p>0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05 p ₃ >0,05

Примітка: р – у порівнянні із групою пацієнтів без соматичної патології; р₁ – у порівнянні із даними до початку лікування; р₂ – у порівнянні із даними, отриманими через 1 міс; р₃ – у порівнянні із даними, отриманими через 3 міс.

Таблиця 4.6.

Динаміка змін пародонтальних індексів у пацієнтів із ХКГ на тлі хелікобактер-асоційованої патології ШКТ

Індекси Група пацієнтів	Індекс РМА,%				Проба Шиллера-Писарева, бали				Індекс кровоточивості, бали			
	До лікування	Через 1 місяць	Через 3 місяці	Через 6 місяців	До лікування	Через 1 місяць	Через 3 місяці	Через 6 місяців	До лікування	Через 1 місяць	Через 3 місяці	Через 6 місяців
Група порівняння (базова терапія)	69,9± 2,70 p<0,001	38,8± 3,40 p<0,001 p ₁ <0,001	42,4± 4,80 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	56,6± 3,70 p<0,001 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01 p ₃ <0,05	2,62± 0,37 p<0,001	1,5±0,50 p>0,05 p ₁ <0,1	1,6±0,56 p>0,05 p ₁ <0,2 p ₂ >0,05	2,41±0,35 p<0,01 p ₁ >0,05 p ₂ <0,2 p ₃ >0,05	2,64±0,37 p<0,001	1,33±0,27 p>0,05 p ₁ <0,05	1,67±0,74 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	2,32± 0,40 p<0,01 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05 p ₃ >0,05
Перша група (базова терапія+ «Квертулін»)	58,8± 8,4 p<0,001	33,3± 2,2 p<0,001 p ₁ <0,001	32,2± 3,60 p<0,05 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	29,9± 2,8 p<0,05 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	1,98± 0,32 p<0,1	1,32± 0,15 p>0,05 p ₁ <0,1	1,18± 0,16 p>0,05 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	1,1±0,08 p>0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,3 p ₃ >0,05	1,84±0,35 p<0,05	1,15±0,10 p<0,2 p ₁ <0,1	1,1±0,23 p>0,05 p ₁ <0,1 p ₂ >0,05	1,0±0,15 p>0,05 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05
Друга група (базова терапія+ «Леквін»)	66,6± 5,4 p<0,001	34,4± 3,4 p<0,001 p ₁ <0,001	28,8± 4,2 p<0,2 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	26,6± 2,8 p>0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,1 p ₃ >0,05	2,20± 0,25 p<0,05	1,4±0,23 p>0,05 p ₁ <0,05	1,3±0,1 p>0,05 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	1,15±0,1 p>0,05 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	1,95±0,31 p<0,05	1,2±0,16 p>0,05 p ₁ <0,05	1,1±0,06 p<0,2 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	0,9±0,08 p>0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,1 p ₃ <0,1

Примітка: p – у порівнянні із групою пацієнтів без соматичної патології; p₁ – у порівнянні із даними до початку лікування; p₂ – у порівнянні із даними, отриманими через 1 міс; p₃ – у порівнянні із даними, отриманими через 3 міс.

Динамічне спостереження за пацієнтами із хронічним катаральним гінгівітом, що перебігав на тлі хелікобактер-асоційованої патології ШКТ (хронічний гастрит та гастродуоденіт), показало наступне. Так, у пацієнтів групи порівняння, яким проводили лише базову терапію ХКГ під час курсу АХБТ, показники гігієнічних та пародонтальних індексів протягом періоду спостереження погіршились, досягаючи значень до лікування або навіть перевершуючи їх у бік погіршення. Так, гігієнічні індекси Silness-Loe, Stallard та зубного каменю через 1 місяць від початку лікування достовірно знизились у 2,9, 2,2 та 9,9 разів відповідно у порівнянні із даними до лікування. Проте вже через 3 місяці показники гігієнічних індексів погіршилися, досягаючи максимальних значень через півроку – індекс Silness-Loe та Stallard збільшилися у 1,1 рази у порівнянні з даними до лікування, індекс зубного каменю був зменшений 1,24 рази у порівнянні із даними до лікування, але збільшений у 1,45 рази у порівнянні із даними, отриманими через 3 місяці спостережень.

Стан тканин пародонта у пацієнтів групи порівняння, яким проводилася лише базова терапія ХКГ, за даними пародонтальних індексів змінювався наступним чином. Через 1 місяць від початку лікування індекс РМА знизився на 44,5%, через 3 місяці спостерігаємо збільшення індексу РМА у 1,1 разів у порівнянні із даними, отриманими через 1 місяць, але він не досягає вихідного рівня, через 6 місяців індекс РМА збільшується у 1,5 рази у порівнянні із даними, отриманими після лікування, та майже досягає вихідного рівня, що корелює із результатами клінічного огляду ротової порожнини. Аналогічна тенденція спостерігається і з пробою Шиллера-Писарева, і з індексом кровоточивості. Результати визначення проби Шиллера-Писарева вказують на її зниження через 1 місяць від початку лікування у 1,75 рази, що підтримується протягом наступних місяців, через 6 місяців значення проби Шиллера-Писарева зростає у 1,6 разів у порівнянні із даними, отриманими через 1 місяць після початку лікування, при цьому досягаючи майже вихідного рівня. Індекс кровоточивості за Мюлеманном при визначенні через 1 місяць знижується

майже у 2 рази, дещо зростає через 3 місяці, але максимуму досягає через 6 місяців спостережень – зростає у 1,74 рази порівнюючи із результатами, отриманими після закінчення лікування.

У пацієнтів першої групи, які додатково до базової терапії ХКГ застосовували аплікації фітогелю «Квертулін» протягом курсу АХБТ, показники дентальних індексів достовірно знизились вже після закінчення лікування та зберігались на досягнутому рівні протягом періоду спостереження. Так, через 6 місяців спостереження гігієнічні індекси Silness-Loe, Stallard та зубного каменю у порівнянні із даними до початку лікування були нижчими у 1,15, 1,12 та 2,6 рази відповідно, що підтвердилось клінічно покращенням гігієнічного стану та відповідало задовільному рівню гігієни порожнини рота. Стан тканин пародонта також покращився вже після закінчення лікування, що підтверджувалось суб'єктивно, клінічно та даними визначення пародонтальних індексів, при цьому впродовж періоду спостереження показники пародонтальних індексів поступово знижувались. Так, індекс РМА через два тижні після закінчення лікування достовірно зменшився у 1,77 рази, через 3 місяці – достовірно знизився у 1,83 рази у порівнянні із даними, отриманими до лікування, через 6 місяців спостереження індекс РМА виявився майже у 2 рази нижчим у порівнянні із вихідними даними. Аналогічна ситуація спостерігалась і з результатами визначення проби Шиллера-Писарева та індексу кровоточивості. Протягом півроку від початку лікування значення проби Шиллера-Писарева поступово зменшувалось, досягши нормальних показників через 6 місяців – достовірно нижчі у 1,8 разів у порівнянні із вихідними даними. Індекс кровоточивості за Мюлеманном через два тижні після закінчення лікування знизився у 1,6 рази, поступово продовжуючи знижуватися протягом наступних місяців та через 6 місяців був достовірно знижений у 1,84 рази у порівнянні із даними до лікування.

У пацієнтів другої групи із ХКГ та супутньою хелікобактер-асоційованою патологією ШКЪ, які додатково до базової терапії ХКГ

застосовували фітогель «Леквін», значення гігієнічних та пародонтальних індексів знизилися одразу після закінчення лікування. Так, індекси Silness-Loe, Stallard та зубного каменю у порівнянні із даними до початку лікування достовірно знизились у 3,4, 2,3 та 4,3 рази відповідно, що свідчить про хороший рівень гігієни, та знаходились на одному рівні протягом періоду динамічного спостереження.

Стан пародонтальних тканин за результатами клінічного обстеження значно покращився, що підтверджується даними визначення пародонтальних індексів у різні періоди спостереження. Так, індекс РМА через 1 місяць від початку лікування достовірно знизився у 1,94 рази, через 6 місяців – у 2,5 рази у порівнянні із даними до лікування та нижчим за результати, отримані через 1 та 3 місяці від початку лікування. Аналогічна ситуація спостерігалась і з результатами визначення проби Шиллера-Писарева та індексу кровоточивості. Показники проби Шиллера-Писарева через 1 місяць від початку лікування знизились у 1,6 разів, через 3 місяці – у 1,7 разів, продовжуючи поступово знижуватись та через 6 місяців значення проби Шиллера-Писарева було у 1,9 рази нижчим за вихідні дані у цій групі пацієнтів. Через 1 місяць індекс кровоточивості за Мюлеманном знизився у 1,63 рази, поступово продовжуючи знижуватися протягом наступних місяців та через 6 місяців був достовірно знижений у 2,2 рази у порівнянні із даними до лікування.

Підсумовуючи отримані дані, можна зробити висновок, що у пацієнтів із хронічним катаральним гінгівітом, що перебігав на тлі хелікобактер-асоційованої патології ШКТ, які наразі проходили курс АХБТ, яким проводили лише базове лікування захворювань пародонта згідно із протоколом, вже через 3 місяці після закінчення лікування стан порожнини рота, а саме тканин пародонта погіршується, продовжуючи й надалі поглиблюватись та вже через півроку показники дентальних індексів вертаються до вихідного рівня значень, отриманих на початку лікування, а іноді і переважаючи їх. Отже, лише проведення базової терапії ХКГ у даної

категорії пацієнтів є недостатнім для досягнення позитивного результату при довготривалому спостереженні.

В той же час у пацієнтів із ХКГ та супутньою хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ, які одночасно проходили курс АХБТ та курс комплексної терапії захорювань пародонта із застосуванням поліфункціональних мукозoadгезивних фітогелів «Квертулін» та «Леквін», стан тканин пародонта у довготривалому періоді значно покращився, що підтверджується суб'єктивними даними пацієнтів, клінічними спостереженнями та даними визначення гігієнічних та пародонтальних індексів.

Аналізуючи отримані дані можна говорити про протизапальний та пародонтопротекторний ефект поліфункціонального фітогелю «Квертулін», який, на наш погляд, зумовлений дією складових компонентів «Квертуліну», а саме біофлавоноїду кверцетину, який проявляє антиоксидантну, мембрано- та ангіопротекторну дії, та має протизапальний ефект, зумовлений інгібуванням ферментів запалення. В свою чергу виражений позитивний ефект на тканини ротової порожнини поліфункціонального фітогелю «Леквін» обумовлені, по-перше, введенням до його складу новим компонентом лецитином, який має велику тропність до клітинних мембран та структурно доповнює їх, проявляючи таким чином мембранопротекторну функцію, проявляє антиоксидантні властивості, зменшує прояви ішемії у тканинах пародонта, проявляє виражений протизапальний ефект, ангіопротекторну та пролонговану пародонтопротекторну дію. По-друге, ефект фітогелю «Леквін» можна пояснити посиленням дії кверцетину та лецитину при їх одночасному застосуванні. Порівнюючи результати першої та другої груп, можна сказати, що ефект фітогелю «Леквін» виявився більш вираженим у порівнянні із «Квертуліном» у віддалені терміни спостереження, тобто його дія є тривалою, що дозволяє досягти стійкої ремісії та попередити розвиток рецидиву.

Надалі пацієнтам першої та другої групи проводили біохімічний аналіз ротової рідини та виявлення бактерії НР в ротовій порожнині методом ПЛР та ШУТ.

4.2.Оцінка біохімічних показників ротової рідини у пацієнтів із хелікобактер-асоційованою патологією шлунково-кишкового тракту після застосування мукозoadгезивних поліфункціональних фітогелів «Квертулін» та «Леквін» у динаміці лікування

Крім індексної оцінки стану ротової порожнини було вивчено біохімічні показники ротової рідини у хворих на ХКГ, що перебігає на тлі хелікобактер-асоційованих захворювань ШКТ – хронічного гастриту та гастродуоденіту, під час прийому препаратів, що входять до складу АХБТ. У пацієнтів обох груп визначали функціональну активність слинних залоз, визначали вміст маркерів запалення (активність еластази, вміст МДА), стан антиоксидантного захисту ротової порожнини (активність каталази, індекс АПІ), стану мікробіоценозу порожнини рота біохімічним методом (активність уреазы, СД), а також стан неспецифічного імунітету ротової порожнини (активність лізоциму).

Проведені дослідження виявили відмінності біохімічних показників у ротовій рідині хворих із хронічним хелікобактерним гастритом та хронічним гастродуоденітом, асоційованим із НР, та і в порівнянні із показниками осіб без соматичної патології.

Пацієнтів першої та другої групи до початку лікування об'єднали за основними захворюваннями – ХГ та ХГД – і у пацієнтів цих груп визначали біохімічні показники ротової рідини, що дало можливість виявити певні біохімічні особливості ротової рідини у пацієнтів із ХГ та ХГД.

Результати визначення біохімічних маркерів запалення, стану антиоксидантної системи ротової рідини, а також неспецифічного захисту та мікробного обсіменіння ротової порожнини представлені нижче.

Нижче представлені результати біохімічних аналізів ротової рідини пацієнтів із ХКГ на тлі ХГ, асоційованого із НР.

Таблиця 4.7.

Швидкість салівації, маркери запалення в ротовій рідині пацієнтів
першої та другої груп із ХКГ на тлі ХГ

Показник, що вивчається	Позитивний уреазний тест, %	Швидкість салівації, мл/хв	Вміст білка, г/л	Вміст МДА, ммоль/л	Активність еластази, мк-кат/л
Супутня патологія					
Пацієнти без соматичної патології (n=22)	35	0,55±0,05	0,58±0,03	0,25±0,03	0,28±0,03
ХГ (n=21)	74	0,70±0,06 p>0,05	0,79±0,08 p<0,05	0,21±0,03 p>0,3	0,61±0,05 p<0,01

Результати швидкого уреазного тесту свідчать, що у хворих на ХГ вдвічі частіше виявляється НР у ротовій порожнині, у порівнянні із даними групи пацієнтів без соматичної патології.

Як ми бачимо з таблиці 4.7 у пацієнтів як першої, так і другої групи із ХКГ, поєднаним із хелікобактер-асоційованим ХГ, функціональна активність слинних залоз підвищена, про що свідчить зростання швидкості салівації в 1,3 рази у порівнянні із даними пацієнтів без соматичної патології, що є захисною реакцією порожнини рота у відповідь на наявність запального процесу у СОШ. Крім того, достовірно збільшується вміст білка у ротовій рідині у 1,4 рази, що призводить до зміни реологічних властивостей слини.

Аналізуючи отримані дані щодо вмісту маркерів запалення бачимо суттєве підвищення активності еластази. Так, у пацієнтів із ХКГ на тлі ХГ активність еластази достовірно збільшується у 2,2 рази у порівнянні із результатами соматично здорових пацієнтів.

Отримані дані свідчать про розвиток запалення у ротовій порожнині пацієнтів на тлі супутньої патології ШКТ, асоційованої із НР.

На тлі хелікобактер-асоційованої патології ШКТ такої як ХГ відбуваються зміни і у стані антиоксидантної системи порожнини рота, на що вказує активність такого антиоксидантного ферменту як каталаза та значення розрахункового індексу АПІ, результати дослідження яких представлені у табл.4.8. (рис.4.1).

Таблиця 4.8.

Стан АОС порожнини рота у пацієнтів першої та другої групи
із ХКГ на тлі ХГ

Показник, що вивчається	Активність каталази, мкат/л	Індекс АПІ
Супутня патологія		
Пацієнти без соматичної патології (n=22)	0,27±0,03	10,8±0,2
ХГ(n=21)	0,41±0,04 p<0,05	19,6±0,05 p<0,05

Слід підкреслити, що виявлена нами в ротовій рідині хворих на ХКГ із супутнім хронічним гастритом, асоційованим із НР, висока активність каталази та високий рівень індексу АПІ можуть бути однією з причин розвитку орального дисбіозу. Підвищена активність каталази є захисною реакцією організму у відповідь на наявність запального процесу у шлунку. Відомо, що продукти вільнорадикального окиснення (активні форми кисню (АФК)) проявляють антимікробну активність. Збільшення активності каталази призводить до зниження вмісту АФК, що в свою чергу створює умови для зростання чисельності мікробів в ротовій порожнині та може посилити ступінь дисбіозу.

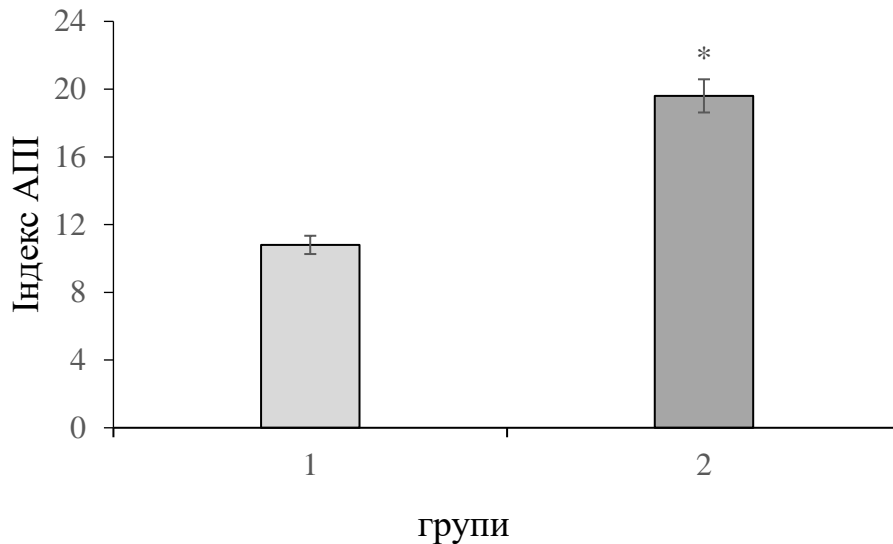


Рис.4.1.Індекс АПІ в ротовій порожнині пацієнтів першої та другої груп із ХКГ на тлі ХГ (2) (1 – пацієнти без соматичної патології);
* – $p < 0,05$ в порівнянні з гр.1

Зміни стану місцевої неспецифічної реактивності порожнини рота встановлювали за допомогою визначення активності лізоциму – фактору неспецифічного імунітету, та уреазу – фактору мікробного обсіменіння ротової порожнини, відношення відносних активностей яких дозволяє зробити висновок про дисбіотичні зміни, що розвиваються у ротовій порожнині на тлі хелікобактер-асоційованої патології ШКТ (табл.4.9).

У ротовій порожнині пацієнтів із ХКГ на тлі ХГ активність уреазу збільшена на 80% (в 1,8 разів), тоді як активність лізоциму знижена на 61,25% (в 2,6 рази).

Таблиця 4.9.

Стан місцевого неспецифічного імунітету ротової порожнини пацієнтів першої та другої групи із ХКГ на тлі ХГ

Показник, що вивчається	Активність уреаз, мк-кат/л	Активність лізоциму, од/л	Ступінь дисбіозу
Супутня Патологія			
Пацієнти без соматичної патології (n=22)	10±2	80±6	1,0±0,2
ХГ (n=21)	18±2 p<0,05	31±5 p<0,01	4,7±2,2 p<0,05

Такі зміни біохімічних показників ротової рідини у пацієнтів із хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ свідчать про зниження активності антимікробного захисту порожнини рота та зміни мікробного пейзажу у бік умовно-патогенної та патогенної мікрофлори, що призводить до розвитку дисбіотичних змін ротової порожнини різного ступеню вираженості, що клінічно проявляється у розвитку стоматиту, гінгівіту, пародонтиту. Яскраво ці зміни описує ступінь дисбіозу, розрахований за А.П.Левицьким.

У пацієнтів першої та другої групи із ХКГ на тлі ХГ СД збільшений у 4,7 разів (рис.4.2).

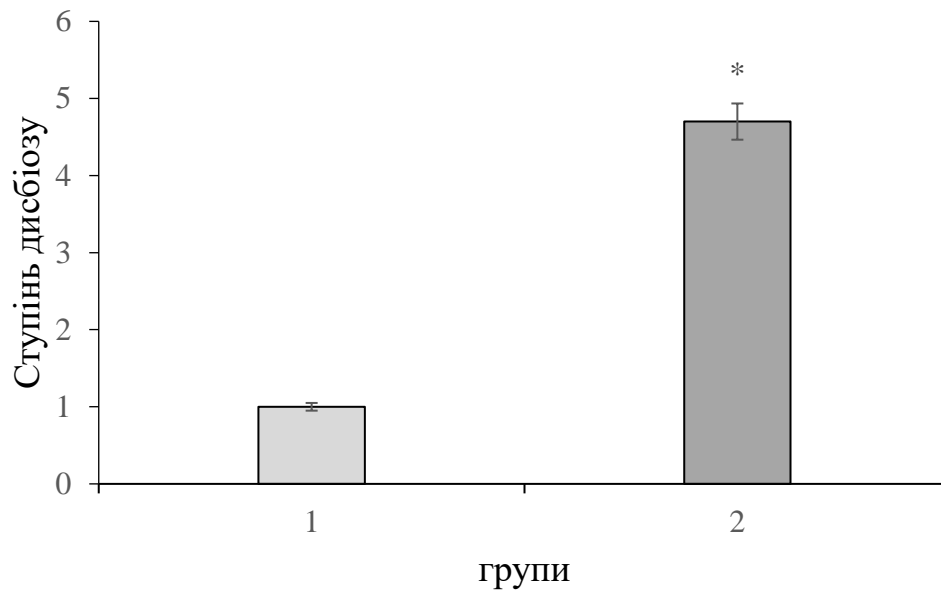


Рис.4.2.Ступінь орального дисбіозу у пацієнтів першої та другої групи із ХКГ на тлі ХГ (2) (1 – пацієнти без соматичної патології);
* – $p < 0,05$ в порівнянні з гр.1

Далі визначали біохімічні показники ротової рідини у пацієнтів першої та другої групи із ХКГ, у яких супутньою патологією ШКТ був хелікобактер-асоційований хронічний гастродуоденіт, на початку лікування.

Таблиця 4.10.

Швидкість саливації, маркери запалення в ротовій рідині пацієнтів першої та другої групи із ХКГ на тлі ХГД

Показник, що вивчається	Позитивний уреазний тест, %	Швидкість саливації, мл/хв	Вміст білка, г/л	Вміст МДА, ммоль/л	Активність еластази, мк-кат/л
Супутня патологія					
Пацієнти без соматичної патології (n=22)	31	0,52±0,2	0,60±0,03	0,26±0,02	0,25±0,03
ХГД (n=24)	92	0,69±0,3 $p < 0,01$	0,74±0,05 $p < 0,05$	0,28±0,03 $p > 0,3$	0,63±0,04 $p < 0,001$

Як видно з даних таблиці 4.10 майже у всіх хворих на ХГД виявляється позитивний уреазний тест, як свідок наявності хелікобактеріозу.

За даними таблиці 4.10 у пацієнтів першої та другої групи із ХКГ на тлі ХГД достовірно зростає швидкість саливації – у 1,33 рази у порівнянні із групою соматично здорових пацієнтів, тобто функціональна активність слинних залоз підвищена. Також достовірно збільшується вміст білка – у 1,23 рази порівняно з даними пацієнтів без соматичної патології, що змінює реологічні властивості слини.

Результати визначення факторів запалення таких як МДА та еластаза показують, що на тлі ХГД, асоційованого із НР, в ротовій порожнині спостерігається тенденція до збільшення вмісту МДА та достовірно збільшується активність еластази. У пацієнтів із ХГД вміст МДА збільшується у 1,1 раз, тоді як активність еластази збільшена у 2,52 рази у порівнянні із даними соматично здорових пацієнтів.

Отримані дані свідчать про розвиток запалення у ротовій порожнині пацієнтів із супутньою патологією ШКТ, асоційованою із НР.

Стан антиоксидантної системи оцінювали за результатами визначення ферменту каталази та розрахунку індексу АПІ, що представлені нижче, у таблиці 4.11 (рис.4.3).

Таблиця 4.11.

Стан АОС порожнини рота у пацієнтів першої та другої групи
із ХКГ на тлі ХГД

Показник, що вивчається	Активність каталази, мкат/л	Індекс АПІ
Супутня патологія		
Пацієнти без соматичної патології (n=22)	0,28±0,03	10,6±0,4
ХГД (n=24)	0,15±0,03 p<0,05	5,3±0,2 p<0,05

За даними таблиці 4.11 бачимо, що на тлі ХГД, асоційованого із НР, в ротовій порожнині відбувається достовірне зниження активності каталази (основного антиоксидантного ферменту) – в 1,9 разів, що на тлі посилення запальних процесів призводить до зниження індексу АПІ у 2 рази (рис.4.3), що свідчить про зниження антиоксидантного захисту ротової порожнини.

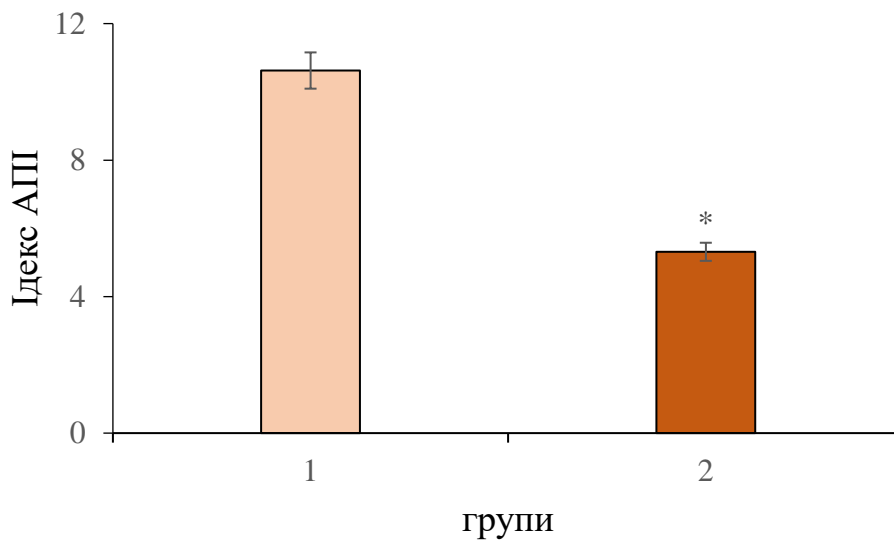


Рис.4.3.Індекс АПІ в ротовій порожнині пацієнтів першої та другої групи із ХКГ на тлі ХГД (2) (1 – пацієнти без соматичної патології);
* – $p < 0,05$ в порівнянні з гр.1

Зміни стану місцевої неспецифічної реактивності та ступінь мікробного обсіменіння ротової порожнини встановлювали за допомогою визначення активності таких ферментів як лізоциму та уреаза, відношення відносних активностей яких дозволяє оцінити наявність дисбіотичних змін, що розвиваються у ротовій порожнині (табл.4.12).

Таблиця 4.12.

Стан місцевого неспецифічного імунітету ротової порожнини
пацієнтів першої та другої групи із ХКГ на тлі ХГД

Показник, що вивчається	Активність уреаз, мк-кат/л	Активність лізоциму, од/л	Ступінь дисбіозу
Супутня патологія			
Пацієнти без соматичної патології (n=22)	12±3	81±6	1,0±0,2
ХГД (n=24)	38±4 p<0,01	42±3 p<0,001	6,2±1,8 p<0,05

У ротовій рідині пацієнтів із супутнім хелікобактер-асоційованим ХГД суттєво збільшується активність уреаз – у 3,2 рази, тоді як активність лізоциму значно знижена – на 48,2%.

Такі зміни біохімічних показників ротової рідини у пацієнтів із ХКГ на тлі ХГД, асоційованого із НР, свідчать про зниження неспецифічного місцевого імунітету ротової порожнини та зміни мікробного пейзажу у бік умовно-патогенної та патогенної мікрофлори, що призводить до розвитку орального дисбіозу різного ступеню вираженості, який є патогенетичною основою підтримання запалення у ротовій порожнині та погіршення перебігу гінгівіту та пародонтиту. Яскраво ці зміни описує СД, розрахований за А.П.Левицьким. Так, у хворих на хронічний гастродуоденіт ступінь дисбіозу в ротовій порожнині зростає в 6 разів (рис.4.4).

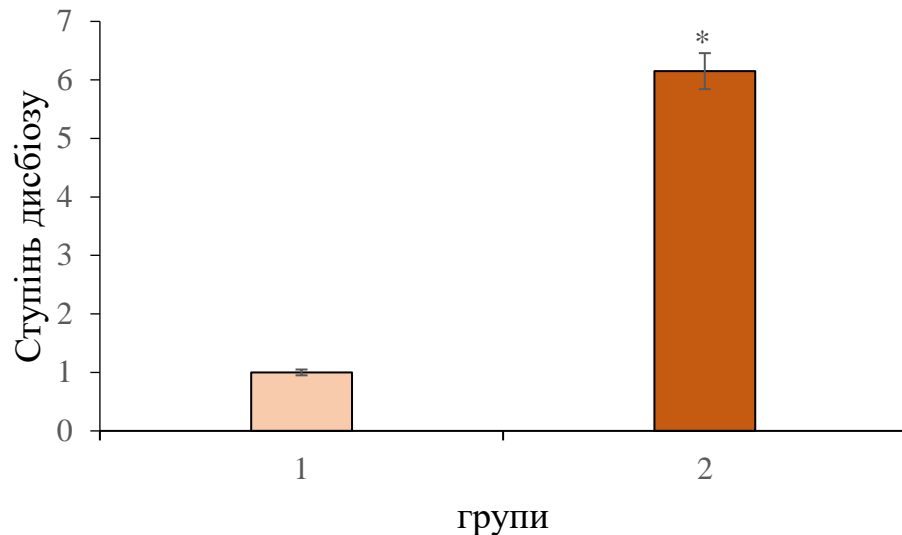


Рис.4.4. Ступінь орального дисбіозу у пацієнтів першої та другої групи із ХКГ на тлі ХГД (2) (1 – пацієнти без соматичної патології);
* – $p < 0,05$ в порівнянні з гр.1

Підсумовуючи отримані результати біохімічних досліджень ротової рідини пацієнтів із хронічним катаральним гінгівітом та із різними хелікобактер-асоційованими захворюваннями ШКТ – хронічний гастрит та гастродуоденіт, можна сказати наступне. Біохімічні показники ротової рідини такі як вміст білка, вміст маркерів запалення, показники АОС, фактори неспецифічного місцевого імунітету та мікробного обсіменіння ротової порожнини, а також показник орального дисбіозу (ступінь дисбіозу, визначений біохімічним методом) у пацієнтів із хронічним гастродуоденітом, асоційованим із НР, збільшені у порівнянні із пацієнтами із хронічним гастритом типу В та із соматично здоровими пацієнтами. Такі відмінності у біохімічних показниках ротової рідини можна пояснити більшою поширеністю запального процесу в межах ШКТ – уражується слизова оболонка не лише шлунку, а і ДПК.

Після проведення клінічного обстеження, проведення лабораторних досліджень та встановлення діагнозу пацієнтам даної групи була проведена комплексна терапія хронічного катарального гінгівіту, яка включала в себе

базову терапію згідно із протоколом (описаним у розділі 2.3.2) та додатково застосування мукозoadгезивних поліфункціональних фітогелів «Квертулін» та «Леквін» поряд із курсом АХБТ, яка була призначена лікарем-гастроентерологом. Після закінчення стоматологічного та гастроентерологічного лікування пацієнтам, що брали участь у дослідженні, з метою динамічного спостереження та клінічної оцінки ефективності застосування запропонованих фітогелів був проведений повторний біохімічний аналіз ротової рідини через 1 та 6 місяців.

Результати визначення біохімічних показників ротової рідини через 1 місяць та 6 місяців представлені нижче.

Як бачимо з таблиці 4.13 у пацієнтів із ХКГ, що перебігав на тлі ХГ, вже через два тижні після застосування мукозoadгезивних фітогелів «Квертулін» та «Леквін» відбувається нормалізація функціональної активності слинних залоз, про що свідчить зниження швидкості салівації на 11,4% та 15,7% відповідно у порівнянні із результатами, отриманими до лікування. Через 6 місяців спостереження швидкість салівації у пацієнтів першої групи, яким проводилися аплікації «Квертуліну», дещо зростає, тоді як у пацієнтів другої групи, які застосовували «Леквін» швидкість салівації продовжує знижуватися, досягаючи показників групи пацієнтів без соматичної патології. Вміст білка у ротовій рідині, підвищений у пацієнтів із ХКГ на тлі хелікобактер-асоційованого ХГ, знижується після застосування додатково до базової терапії аплікацій запропонованих мукозoadгезивних фітогелів «Квертулін» та «Леквін»: через 1 місяць – на 11,4% та 20,3% відповідно, через 6 місяців – на 12,7% та 34,2% відповідно. У пацієнтів другої групи через півроку спостережень вміст білка у ротовій рідині відповідає значенням, отриманим у групі пацієнтів без соматичної патології, та одночасно достовірно нижче, ніж у першій групі. Отже, ми бачимо, що оральні аплікації фітогелю «Леквін» вираженіше знижують кількість білка в ротовій рідині при довготривалому спостереженні.

Таблиця 4.13.

Біохімічні показники ротової рідини у пацієнтів першої та другої групи із ХКГ та ХГ після лікування гелями «Квертулін» і «Леквін» у динаміці спостереження

Групи хворих Показник, що вивчається	Пацієнти без соматич- ної патології (n=22)	До лікування (n=21)	Перша група (базова терапія+ «Квертулін»)		Друга група (базова терапія+ «Леквін»)	
			Через 1 місяць (n=9)	Через 6 місяців (n=9)	Через 1 місяць (n=12)	Через 6 місяців (n=11)
Позитивний уреазний тест, %	35	74	62	33,3	61	27,2
Швидкість салівації, мл/хв	0,55±0,05	0,70±0,06 p>0,05	0,62±0,07 p>0,3 p ₁ >0,3	0,64±0,07 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	0,59±0,06 p>0,3 p ₁ >0,05 p ₃ >0,05	0,53±0,06 p<0,1 p ₁ <0,1 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05
Вміст білка, г/л	0,58±0,03	0,79±0,08 p<0,05	0,70±0,06 p>0,05 p ₁ >0,3	0,69±0,05 p<0,1 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	0,63±0,03 p>0,1 p ₁ <0,05 p ₃ >0,05	0,52±0,07 p>0,05 p ₁ <0,1 p ₂ <0,2 p ₃ <0,1
Вміст МДА, ммоль/л	0,25±0,03	0,21±0,03 p>0,3	0,27±0,04 p>0,3 p ₁ >0,1	0,30±0,04 p>0,05 p ₁ <0,1 p ₂ >0,05	0,28±0,03 p>0,3 p ₁ >0,3 p ₃ >0,05	0,23±0,05 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05
Активність еластази, мк-кат/л	0,28±0,03	0,61±0,05 p<0,01	0,42±0,03 p<0,05 p ₁ <0,05	0,39±0,05 p<0,1 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	0,35±0,04 p>0,05 p ₁ <0,01 p ₃ >0,05	0,24±0,04 p>0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,1 p ₃ <0,05

Примітка: p – в порівнянні із пацієнтами без соматичної патології; p₁ – в порівнянні із показником до лікування; p₂ – в порівнянні із показником, отриманим через 1 міс; p₃ – достовірність відмінностей між показниками в першій та другій групі.

Також було проаналізовано зміни активності еластази в ротовій рідині під впливом запропонованих нами мукозoadгезивних гелів «Квертулін» та «Леквін» лікувально-профілактичної дії.

Результати біохімічних досліджень, представлені у таблиці 4.13, свідчать, що активність еластази, до початку лікування підвищена у 2,2 рази у порівнянні із даними пацієнтів без соматичної патології, достовірно знижується внаслідок застосування мукозальних фітогелів «Квертулін» та «Леквін»: через 1 місяць – на 31,1% та 42,6% відповідно, через 6 місяців – на 36% та на 60,7% у порівнянні із даними, отриманими до лікування. У пацієнтів, які додатково до базової терапії ЖКГ застосовували апікації фітогелю «Леквін», активність еластази у ротовій рідині досягла відповідних показників групи соматично здорових пацієнтів та одночасно вірогідно нижче, ніж у групі пацієнтів, що застосовували фітогель «Квертулін».

Далі вивчали показники антиоксидантно-прооксидантного захисту ротової порожнини. Як бачимо за даними таблиці 4.14 у пацієнтів із хронічним хелікобактерним гастритом у ротовій порожнині відбувається зниження антиоксидантного захисту, про що свідчать такі біохімічні показники ротової рідини як фермент каталаза та індекс АПІ, особливо на тлі інтенсифікації запальних процесів у ротовій порожнині. Застосування поліфункціональних мукозoadгезивних фітогелів призводить до збільшення активності каталази: через 1 місяць від початку лікування – апікації фітогелю «Квертулін» збільшують рівень каталази у 1,07 разів, тоді як «Леквін» – у 1,09 разів. Через 6 місяців спостережень у пацієнтів першої групи активність каталази досягає показників до лікування, тоді як у пацієнтів другої групи – знижується.

Найбільш виражено вказує на порушення в системі «антиоксидантний захист – перекисні процеси» індекс АПІ, значно збільшений на початку лікування, індекс АПІ знижується через два тижні після закінчення лікування: у пацієнтів першої групи – у 1,2 рази, у пацієнтів другої групи – у 1,23 рази. Через 6 місяців індекс АПІ надалі знижується, але достовірних відмінностей між групами немає (рис.4.5).

Такі зміни у біохімічних показниках ротової рідини хворих на ХГ можна пояснити як прояв захисної реакції організму на наявність запалення у слизовій оболонці шлунку.

Слід підкреслити, що виявлена нами висока активність в ротовій рідині хворих на ХГ каталази і високий рівень індексу АПІ можуть бути однією з причин розвитку орального дисбіозу. Відомо, що продукти вільнорадикального окиснення (АФК) проявляють антимікробну активність. Зниження вмісту АФК може створити умови для зростання чисельності мікробів в ротовій порожнині та розвитку дисбіозу.

Однак застосування мукозoadгезивних фітогелів призводить до його зниження, причому достовірно його знижує лише «Леквін» (рис.4.5).

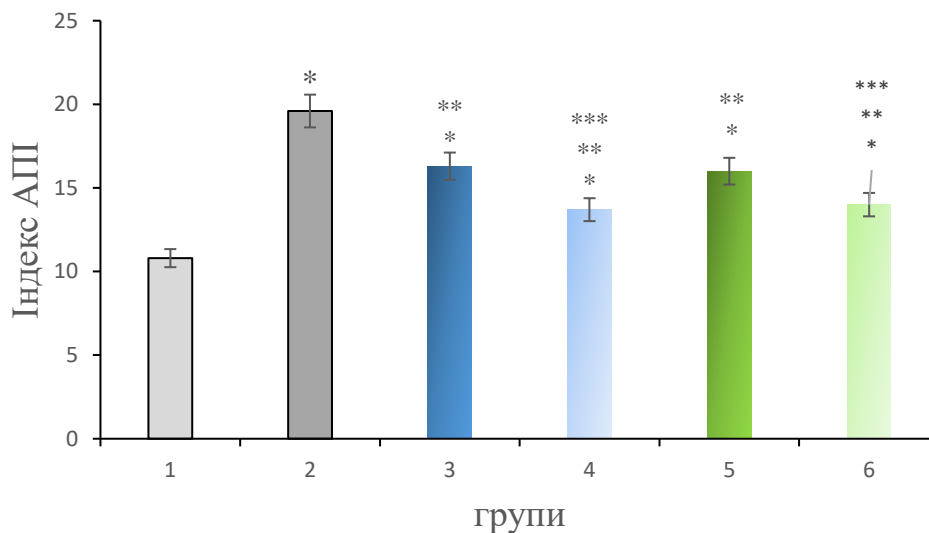


Рис. 4.5. Індекс АПІ в ротовій рідині пацієнтів першої та другої групи із ХКГ та ХГ (2) після лікування фітогелями «Квертулін» (3 – через 1 міс; 4 – через 6 міс) і «Леквін» (5 – через 1 міс; 6 – через 6 міс)
(1 – пацієнти без соматичної патології)

* – $p < 0,05$ в порівнянні з гр. 1; ** – $p < 0,05$ в порівнянні з гр. 2

*** – $p < 0,05$ в порівнянні з гр. 3 та 5 відповідно

Таблиця 4.14.

Стан АОС порожнини рота у пацієнтів першої та другої групи із ХКГ на тлі ХГ після лікування гелями «Квертулін» і «Леквін» у динаміці спостереження

Групи хворих	Пацієнти без соматичної патології (n=22)	До лікування (n=21)	Перша група (базова терапія+ «Квертулін»)		Друга група (базова терапія+ «Леквін»)	
			Через 1 місяць (n=9)	Через 6 місяців (n=9)	Через 1 місяць (n=12)	Через 6 місяців (n=11)
Показник, що вивчається						
Активність каталази, мкат/л	0,27±0,03	0,41±0,04 p<0,05	0,44±0,04 p<0,05 p ₁ >0,3	0,41±0,03 p<0,001 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	0,45±0,04 p<0,05 p ₁ >0,3 p ₃ >0,05	0,32±0,02 p>0,05 p ₁ <0,1 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05
АПІ	10,8±0,2	19,6±0,5 p<0,01	16,3±0,4 p<0,01 p ₁ <0,01	13,7±1,2 p<0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,1	16,0±0,2 p<0,01 p ₁ <0,01 p ₃ >0,05	14,0±1,6 p<0,1 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05

Примітка: p – в порівнянні із пацієнтами без соматичної патології; p₁ – в порівнянні з показником до лікування; p₂ – в порівнянні із показником, отриманим через 1 міс; p₃ – достовірність відмінностей між показниками в першій та другій групі.

Стан антимікробного захисту та рівень мікробного обсіменіння ротової порожнини у пацієнтів із ХКГ на тлі хелікобактер-асоційованого ХГ, що проходили курс АХБТ, після проведеної базової терапії та застосування запропонованих фітогелів «Квертулін» та «Леквін» відображено нижче (табл.4.15).

Таблиця 4.15.

Стан місцевого неспецифічного імунітету ротової порожнини
пацієнтів першої та другої групи із ХКГ на тлі ХГ після лікування гелями
«Квертулін» і «Леквін»
у динаміці спостереження

Групи хворих	Пацієнти без соматичної патології (n=22)	До лікування (n=22)	Перша група (базова терапія+ «Квертулін»)		Друга група (базова терапія+ «Леквін»)	
			Через 1 місяць (n=9)	Через 6 місяців (n=9)	Через 1 місяць (n=12)	Через 6 місяців (n=11)
Показник, що вивчається						
Активність уреаз, нкат/л	10±2	18±2 p<0,05	12±3 p>0,3 p ₁ >0,05	15±2 p<0,1 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	11±3 p>0,3 p ₁ <0,05 p ₃ >0,05	9±2 p>0,05 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05
Активність лізоциму, од/л	80±6	31±5 p<0,01	53±5 p<0,05 p ₁ <0,05	49±3 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	67±6 p>0,05 p ₁ <0,01 p ₃ <0,05	72±8 p>0,05 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05
Ступінь дисбіозу	1,0±0,2	4,7±0,4 p<0,01	1,75±0,2 p<0,01 p ₁ <0,01	2,39±0,31 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	1,25±0,1 p<0,1 p ₁ <0,01 p ₃ <0,05	1,09±0,01 p>0,05 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05

Примітка: p – в порівнянні із контролем; p₁ – в порівнянні з показником до лікування; p₂ – в порівнянні із показником, отриманим через 1 міс; p₃ – достовірність відмінностей між показниками в першій та другій групі.

Як бачимо за даними таблиці 4.15, до лікування у пацієнтів із хронічним катаральним гінгівітом, що перебігає на тлі хронічного хелікобактерного гастриту, активність уреаз підвищена у 1,8 разів (80%) у порівнянні із даними групи пацієнтів без соматичної патології. Через 1 місяць від початку лікування

аплікації фітогелю «Квертулін» знижують активність уреаз на 33,3%, фітогелю «Леквін» – на 38,9%, причому лише «Леквін» достовірно знижує активність уреаз, та достовірно нижче, ніж у першій групі. Через 6 місяців у пацієнтів першої групи, які застосовували фітогель «Квертулін», активність уреаз дещо підвищується, але залишається нижчою на 16,7% у порівнянні із даними до лікування. В свою чергу у другій групі, пацієнтам якої призначали аплікації «Леквіну» активність уреаз продовжує знижуватись – знижена в 2 рази у порівнянні із даними до лікування та достовірно нижче аналогічного показника в першій групі.

Показники активності уреаз під впливом застосування фітогелів «Квертулін» та «Леквін» знизилися та наближаються до показників соматично здорових пацієнтів, причому «Леквін» виявився більш ефективним за рахунок введеного до його складу гепатопротектора лецитину.

Більш виражене зниження активності уреаз після профілактичного застосування «Квертуліну» та «Леквіну» можна пояснити підвищенням антимікробного захисту в порожнині рота під впливом «Квертуліну» та «Леквіну», про що свідчать результати дослідження активності одного з показників цієї системи – ферменту лізоциму (табл.4.15), а також за рахунок нормалізації стану антиоксидантної системи ротової порожнини та збільшення кількості АФК, які мають антимікробні властивості. В таблиці 4.15 показано, що вихідний рівень лізоциму в ротовій рідині пацієнтів із хронічним хелікобактерним гастритом був нижчим у 2,6 рази (на 61,25%) у порівнянні із даними пацієнтів без соматичної патології, що свідчить про дуже низьку активність антимікробного захисту в порожнині рота у цієї категорії пацієнтів. Проведення загальноприйнятої базової терапії хронічного катарального гінгівіту за протоколом та додаткове застосування мукозoadгезивних фітогелів «Квертулін» та «Леквін» сприяло покращенню ситуації із неспецифічним захистом у ротовій порожнині, що ми і бачимо у таблиці 4.15. Так, через 1 місяць від початку лікування активність лізоциму у пацієнтів першої групи збільшилась на 71% (у 1,71 рази), у пацієнтів другої групи – достовірне

підвищення активності лізоциму більше ніж вдвічі – на 116% (у 2,2 рази) у порівнянні із даними до лікування.

Через 6 місяців спостереження у пацієнтів першої групи, яким додатково призначали «Квертулін», активність лізоциму дещо знизилася у порівнянні із показниками, отриманими через 1 місяць, але була у 1,6 разів більшою у порівнянні із даними до лікування. У пацієнтів другої групи, які застосовували додатково до базового лікування ХКГ фітогель «Леквін», активність лізоциму достовірно збільшена у 2,32 рази у порівнянні із даними до початку лікування та одночасно достовірно вища, ніж у першій групі.

Більш виражено стан мікробіоценозу в ротовій порожнині демонструє ступінь дисбіозу за А.П.Левицьким. Результати розрахунку цього показника наведено в таблиці 4.15.

У хворих на ХГ типу В ступінь орального дисбіозу зростає у 4,7 разів у порівнянні із пацієнтами без соматичної патології. Застосування оральних аплікацій фітогелів «Квертулін» та «Леквін» вже через 1 місяць від початку лікування знижують СД – у 2,69 та 3,76 рази відповідно, через 6 місяців СД знижена у 1,97 та 4,3 рази відповідно у порівнянні із даними до лікування, досягаючи у останніх значень соматично здорових пацієнтів. Причому, у пацієнтів другої групи цей показник достовірно нижче, ніж серед пацієнтів першої групи як через 1 місяць, так і через 6 місяців спостереження (рис.4.6).

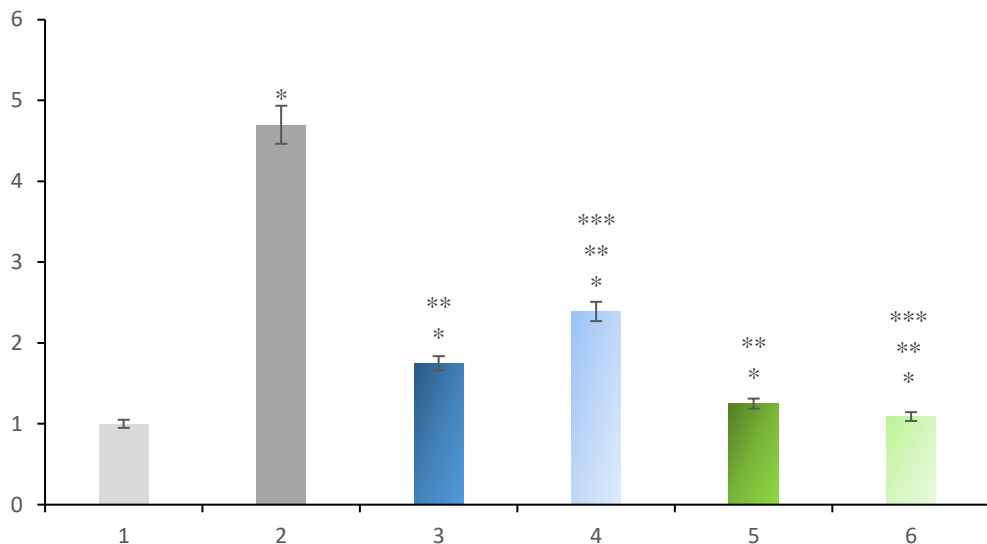


Рис. 4.6. Ступінь дисбіозу ротової порожнини у пацієнтів першої та другої групи із ХКГ на тлі ХГ (2) після лікування фітогелями «Квертулін» (3 – через 1 місяць; 4 – через 6 місяців) і «Леквін» (5 – через 1 місяць; 6 – через 6 місяців) (1 – пацієнти без соматичної патології)

* – $p < 0,05$ в порівнянні з гр. 1; ** – $p < 0,05$ в порівнянні з гр. 2

*** – $p < 0,05$ в порівнянні з гр. 3 та 5 відповідно

Мукозoadгезивний поліфункціональний фітогель «Квертулін» та «Леквін» здатні підвищувати рівень неспецифічного місцевого імунітету, зменшувати ступінь мікробної контамінації, що сприяє нормалізації мікробіоценозу ротової порожнини за рахунок вираженого зниження ступеню орального дисбіозу.

При порівнянні ефективності двох фітогелів ми дійшли висновку, що застосування мукозoadгезивного фітогелю «Леквін» у пацієнтів із хронічним катаральним гінгівітом та хронічним хелікобактерним гастритом впродовж курсу АХБТ виявилось більш ефективним у порівнянні із фітогелем «Квертулін», хоча обидва гелі показали позитивну динаміку змін біохімічних показників ротової рідини у даної групи пацієнтів. Аналізуючи дані, отримані через 1 місяць, бачимо, що при застосуванні обох гелів спостерігаємо зміну біохімічних показників на краще, достовірні відмінності між показниками

отримали лише при визначенні стану місцевого неспецифічного імунітету на користь фітогелю «Леквін». Тоді як вже через 6 місяців спостереження бачимо помітні відмінності у результатах визначення біохімічних показників ротової рідини. Так, серед пацієнтів другої групи, які додатково до базової терапії ХКГ застосовували аплікації мукозального фітогелю «Леквін», достовірно нижчими у порівнянні із пацієнтами першої групи є активність каталази та вміст білка, такі показники стану антиоксидантної системи як активність каталази та індекс АПІ, також продовжує поліпшуватися стан місцевого неспецифічного імунітету ротової порожнини, на що вказує підвищення активності лізоциму, відбувається подальше зниження мікробного обсіменіння порожнини рота, про що свідчить зниження активності уреаз, та як наслідок зниження ступеню орального дисбіозу, який досягає показників соматично здорових пацієнтів.

Застосування поліфункціональних мукозoadгезивних фітогелів «Квертулін» та «Леквін» попереджає розвиток дисбіозу, що може виникнути у ротовій порожнині пацієнтів із ХКГ, поєднаним із ХГ, впродовж курсу АХБТ, що якраз і спостерігаємо у пацієнтів групи спостереження, та сприяє зменшенню проявів запально-дистрофічних процесів у ротовій порожнині.

Таким чином, ми можемо говорити, про більш виражений лікувально-профілактичний ефект «Леквіну» як при безпосередньому, так і при тривалому спостереженні, що можна пояснити введенням до його складу гепатопротектором лецитином, який будучи природним фосфоліпідом, відновлює порушену структуру клітинних мембран, проявляючи таким чином мембраностабілізуючу та мембранопротекторну дію. Крім того, лецитин проявляє виражений протизапальний та антиоксидантний ефекти [269].

Надалі ми провели порівняльний аналіз біохімічних показників ротової рідини пацієнтів із ХКГ та поєднаним хелікобактер-асоційованим ХГ, яким був проведений курс АХБТ, залежно від проведеного лікування у порожнині рота – базове стоматологічне лікування, базове стоматологічне лікування + аплікації мукозoadгезивного фітогелю «Квертулін», базове стоматологічне

лікування + аплікації мукозoadгезивного фітогелю «Леквін» (табл.4.16, 4.17, 4.18).

Аналізуючи дані щодо швидкості саливації (табл.4.16) бачимо, що у пацієнтів всіх груп через 1 місяць від початку лікування відбувається нормалізація функції слинних залоз: у пацієнтів групи порівняння швидкість саливації знижується на 10,1%, у пацієнтів першої групи – на 11,4%, тоді як у пацієнтів другої групи – 15,7% у порівнянні із результатами, отриманими до лікування.

Через 6 місяців у пацієнтів групи порівняння швидкість саливації збільшується на 8,1%, у пацієнтів першої групи, яким проводилися аплікації «Квертуліну», зростає на 3,2% у порівнянні із даними, отриманими через 1 місяць, тоді як у пацієнтів другої групи, які застосовували «Леквін», швидкість саливації продовжує знижуватися, досягаючи показників групи пацієнтів без соматичної патології.

Також були проаналізовані зміни вмісту білка (табл.4.16) в ротовій рідині під впливом проведеного лікування у порожнині рота. Так, у пацієнтів групи порівняння через 1 місяць від початку лікування вміст білка знижується в 1,23 рази, через 6 місяців збільшується у 1,2 рази у порівнянні із даними через 1 місяць, та повертається до рівня на початку лікування. У пацієнтів першої та другої групи через 1 місяць від початку лікування вміст білка знижується на 11,4% та 20,3% відповідно, через 6 місяців – на 12,7% та 34,2% відповідно у порівнянні із даними до лікування. У пацієнтів другої групи через півроку спостережень вміст білка у ротовій рідині відповідає значенням, отриманим у групі пацієнтів без соматичної патології, та одночасно достовірно нижче, ніж у першій групі. Отже, ми бачимо, що оральні аплікації фітогелю «Леквін» вираженіше знижують кількість білка в слині при тривалому спостереженні.

Також було проаналізовано зміни активності еластази в ротовій рідині під впливом запропонованих нами поліфункціональних фітогелів «Квертулін» та «Леквін» (табл. 4.16). У пацієнтів групи порівняння через два тижні після проведеного базового стоматологічного лікування в ротовій рідині

відбувається зниження активності еластази у 1,31 рази, у пацієнтів першої групи застосування фітогелю «Квертулін» сприяє зниженню активності еластази на 31,1%, у пацієнтів другої групи аплікації фітогелю «Леквін» знижують активність еластази на 42,6%.

Проведення аналізу через 6 місяців показало достовірне збільшення активності еластази в ротовій рідині пацієнтів групи порівняння у 1,64 рази ($p_2 < 0,01$) у порівнянні із даними через 1 місяць, та навіть збільшеними порівнюючи із вихідними даними. В свою чергу у пацієнтів першої та другої групи активність еластази продовжує знижуватись та зменшується у 1,1 та 1,46 рази відповідно у порівнянні із отриманими через 1 місяць даними. У пацієнтів, які додатково до базової терапії ЖКГ застосовували аплікації фітогелю «Леквін», активність еластази у ротовій рідині досягла відповідних показників групи соматично здорових пацієнтів та одночасно вірогідно нижче, ніж у групі пацієнтів, що застосовували фітогель «Квертулін». Отримані результати свідчать про протизапальну активність запропонованих мукозoadгезивних фітогелів, проте у віддалені терміни спостереження більш ефективним виявилось застосування фітогелю «Леквін».

Отже, можна зробити висновок, що проведення лише базової терапії ЖКГ у пацієнтів із супутньою хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ, що проходять курс АХБТ, надає протизапальний ефект лише на короткий період, тоді як у віддалені терміни спостереження вміст маркерів запалення у ротовій рідині таких пацієнтів достовірно підвищується та переважає показники, отримані до лікування. В свою чергу додаткове призначення запропонованих поліфункціональних фітогелів «Квертулін» та «Леквін» сприяє збереженню маркерів запалення на низькому рівні, відповідному показникам соматично здорових пацієнтів, причому у віддалені терміни спостереження більш ефективним виявилось застосування фітогелю «Леквін».

Таблиця 4.16.

Біохімічні показники ротової рідини хворих на ХКГ та ХГ
після базової терапії та лікування гелями «Квертулін» і «Леквін» у динаміці спостереження

Індекси Група пацієнтів	Швидкість саливації, мл/хв			Вміст білка, г/л			Вміст МДА, ммоль/л			Активність еластази, мк-кат/л		
	До лікування	Через 1 місяць	Через 6 місяців	До лікування	Через 1 місяць	Через 6 Місяців	До лікування	Через 1 місяць	Через 6 місяців	До лікування	Через 1 місяць	Через 6 місяців
Група порівняння (базова терапія)	0,69±0,07 p<0,05	0,62±0,05 p>0,05 p ₁ >0,05	0,67±0,06 p<0,05 p ₁ >0,3 p ₂ >0,05	0,75±0,09 p>0,05	0,61±0,04 p>0,05 p ₁ >0,05	0,73±0,07 p>0,3 p ₁ >0,3 p ₂ >0,05	0,21±0,01 p>0,05	0,15±0,02 p<0,1 p ₁ <0,05	0,31±0,02 p<0,01 p ₁ <0,05 p ₂ <0,001	0,47±0,03 p<0,01	0,36±0,05 p>0,05 p ₁ <0,1	0,59±0,04 p<0,01 p ₁ <0,05 p ₂ <0,01
Перша група (базова терапія+ «Квертулін»)	0,70±0,06 p>0,05	0,62±0,07 p>0,3 p ₁ >0,3	0,64±0,07 7 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	0,79±0,08 p<0,05	0,70±0,06 p>0,05 p ₁ >0,3	0,69±0,05 p<0,1 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	0,21±0,03 p>0,3	0,27±0,04 p>0,3 p ₁ >0,1	0,30±0,04 p>0,05 p ₁ <0,1 p ₂ >0,05	0,61±0,05 p<0,01	0,42±0,03 p<0,05 p ₁ <0,05	0,39±0,05 p<0,1 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
Друга група (базова терапія+ «Леквін»)	0,70±0,06 p>0,05	0,59±0,06 p>0,3 p ₁ >0,05 p ₃ >0,05	0,53±0,06 6 p<0,1 p ₁ <0,1 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	0,79±0,08 p<0,05	0,63±0,03 p>0,1 p ₁ <0,05 p ₃ >0,05	0,52±0,07 p>0,05 p ₁ <0,1 p ₂ <0,2 p ₃ <0,1	0,21±0,03 p>0,3	0,28±0,03 p>0,3 p ₁ >0,3 p ₃ >0,05	0,23±0,05 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	0,61±0,05 p<0,01	0,35±0,04 p>0,05 p ₁ <0,01 p ₃ >0,05	0,24±0,04 p>0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,1 p ₃ <0,05

Примітка: p – в порівнянні із контролем; p₁ – в порівнянні з показником до лікування; p₂ – в порівнянні із показником, отриманим через

1 міс; p₃ – достовірність відмінностей між показниками в першій та другій групі.

Далі вивчали показники антиоксидантно-прооксидантного захисту ротової порожнини (табл.4.17). У пацієнтів групи порівняння із ХКГ та ХГ, асоційованим із НР, активність каталази була знижена на початку лікування на 10%. Проведення базової терапії ХКГ сприяло підвищенню активності каталази через 1 місяць на 25,9%, проте через 6 місяців біохімічний аналіз показав достовірне зниження активності каталази на 35,3% ($p_2 < 0,05$).

У пацієнтів першої та другої групи у ротовій порожнині відбувається зниження антиоксидантного захисту, про що свідчать такі біохімічні показники ротової рідини як фермент каталаза та індекс АПІ, особливо на тлі інтенсифікації запальних процесів у ротовій порожнині. Додаткове застосування фітогелів «Квертулін» та «Леквін» призводить до збільшення активності каталази: через 1 місяць від початку лікування – у 1,07 та 1,09 разів відповідно. Через 6 місяців у пацієнтів першої групи активність каталази досягає показників до лікування, тоді як у пацієнтів другої групи – знижується.

Найбільш виражено вказує на порушення в системі «антиоксидантний захист – перекисні процеси» індекс АПІ, результати визначення якого представлені в таблиці 4.17. У пацієнтів групи порівняння через 1 місяць індекс АПІ підвищений у 2,84 рази, що вказує на покращення стану АОС після проведення базової терапії. Проте вже через 6 місяців спостерігаємо погіршення ситуації – достовірне зниження індексу АПІ у 3,2 рази, що нижче за показники, отримані на початку лікування.

У пацієнтів першої та другої групи із ХКГ на тлі хелікобактер-асоційованого ХГ значно збільшений на початку лікування індекс АПІ знижується через два тижні після закінчення лікування: у пацієнтів першої групи у 1,2 рази, у пацієнтів другої групи – у 1,23 рази. Через 6 місяців спостережень індекс АПІ знижується, але достовірних відмінностей між групами немає.

Слід підкреслити, що виявлена нами в ротовій рідині пацієнтів першої та другої групи із супутнім хелікобактер-асоційованим ХГ висока активність каталази і високий рівень індексу АПІ можуть бути однією з причин розвитку

орального дисбіозу. Відомо, що продукти вільнорадикального окиснення (АФК) проявляють антимікробну активність. Зниження вмісту АФК може створити умови для зростання чисельності мікробів в ротовій порожнині та розвитку дисбіозу.

Однак застосування мукозoadгезивних фітогелів призводить до його зниження та нормалізації, причому достовірно його знижує лише «Леквін». Також провели аналіз змін стану місцевої неспецифічної реактивності та рівню мікробного обсіменіння порожнини рота під впливом запропонованих мукозoadгезивних фітогелів з антидисбіотичною дією у різні терміни спостереження, що відображено у таблиці 4.18.

Так, у пацієнтів групи порівняння із супутнім ХГ, асоційованим із НР, активність уреаз, підвищена на початку лікування на 57% у порівнянні із соматично здоровим пацієнтами, через два тижні після проведеної базової терапії знижується на 45,5%. Одночасно з цим відбувається підвищення активності одного з основних показників антимікробного захисту – лізоциму. Так, через 1 місяць від початку лікування у пацієнтів із супутнім ХГ, асоційованим із НР, активність лізоциму збільшується на 29,6%, через 6 місяців активність уреаз збільшується у 2,67 рази у порівнянні із даними після лікування, та переважають результати визначення цього показника до лікування, що свідчить про збільшення мікробного обсіменіння ротової порожнини та зміщення рівноваги оральної мікрофлори у бік патогенної та умовно-патогенної. В той же час активність лізоциму знижується у 1,67 рази у порівнянні із даними після лікування, та стає нижче аналогічних показників, визначених на початку лікування.

Таблиця 4.17.

Динаміка змін стану антиоксидантної системи порожнини рота пацієнтів із ХКГ на тлі ХГ після базової терапії та лікування гелями «Квертулін» і «Леквін» у динаміці спостереження

Індекси Група пацієнтів	Активність каталази, мкат\л			Індекс АПІ		
	До лікування	Через 1 місяць	Через 6 місяців	До лікування	Через 1 місяць	Через 6 місяців
Група порівняння (базова терапія)	0,27±0,04 p>0,05	0,34±0,04 p>0,05 p ₁ >0,05	0,22±0,03 p>0,1 p ₁ >0,3 p ₂ <0,05	8,0±0,4 p<0,01	22,7±1,9 p<0,001 p ₁ <0,001	7,1±0,3 p<0,01 p ₁ <0,1 p ₂ <0,001
Перша група (базова терапія+ «Квертулін»)	0,41±0,04 p<0,05	0,44±0,04 p<0,05 p ₁ >0,3	0,41±0,03 p<0,001 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	19,6±0,5 p<0,01	16,3±0,4 p<0,01 p ₁ <0,01	13,7±1,2 p<0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,1
Друга група (базова терапія+ «Леквін»)	0,41±0,04 p<0,05	0,45±0,04 p<0,05 p ₁ >0,3 p ₃ >0,05	0,32±0,02 p>0,05 p ₁ <0,1 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05	19,6±0,5 p<0,01	16,0±0,2 p<0,01 p ₁ <0,01 p ₃ >0,05	14,0±1,6 p<0,1 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05

Примітка: p – в порівнянні із контролем; p₁ – в порівнянні з показником до лікування; p₂ – в порівнянні із показником, отриманим через 1 міс; p₃ – достовірність відмінностей між показниками в першій та другій групі.

У пацієнтів першої і другої групи із ХКГ, що перебігає на тлі хронічного хелікобактерного гастриту, активність уреазу підвищена у 1,8 разів у порівнянні із даними групи пацієнтів без соматичної патології. Аплікації мукозального фітогелю «Квертулін» через 1 місяць від початку лікування знижують активність уреазу на 33,3%, тоді як застосування фітогелю «Леквін» призводить до зниження активності уреазу на 38,9%, причому лише «Леквін» достовірно знижує активність уреазу, та достовірно нижче, ніж у групі порівняння. Проведення біохімічного аналізу ротової рідини через 6 місяців показало, що у пацієнтів першої групи активність уреазу дещо підвищується, але залишається нижчою на 16,7% у порівнянні із вихідними даними. В свою чергу у другій групі, пацієнтам якої призначали аплікації «Леквіну» активність уреазу продовжує знижуватись – знижена в 2 рази у порівнянні із даними на початку лікування та достовірно нижче аналогічного показника в першій групі.

Показники активності уреазу під впливом застосування фітогелів «Квертуліну» та «Леквіну» знизилися та наближаються до показників соматично здорових пацієнтів, причому «Леквін» більш ефективно знижує ступінь мікробного обсіменіння ротової порожнини у віддалені терміни спостереження, тобто проявляє пролонговану дію. Вважаємо, що «Леквін» виявився більш ефективним за рахунок введеного до його складу гепатопротектору лецитину.

Більш виражене зниження активності уреазу після додаткового застосування фітогелів «Квертулін» та «Леквін» можна пояснити підвищенням антимікробного захисту в ротовій порожнині під впливом поліфункціональних фітогелів, про що свідчать результати дослідження активності одного з основних ферментів цієї системи - лізоциму (табл.4.18). У пацієнтів першої та другої групи із ХКГ та супутнім ХГ, асоційованим із НР, вихідний рівень лізоциму в ротовій рідині був знижений на 61,25% (в 2,6 рази), що говорить про дуже низьку активність антимікробного захисту в порожнині рота цих пацієнтів.

Таблиця 4.18.

Динаміка змін стану місцевого неспецифічного імунітету ротової порожнини пацієнтів із ХКГ на тлі ХГ після базової терапії та лікування гелями «Квертулін» і «Леквін» у динаміці спостереження

Індекси Група пацієнтів	Активність уреазы, нкат/л			Активність лізоциму, од/л			Ступінь дисбіозу		
	До лікування	Через 1 місяць	Через 6 місяців	До лікування	Через 1 місяць	Через 6 місяців	До лікування	Через 1 місяць	Через 6 місяців
Група порівняння (базова терапія)	11±3 p>0,1	6±1 p>0,05 p ₁ >0,05	16±4 p>0,05 p ₁ >0,3 p ₂ <0,05	27±6 p<0,001	35±4 p<0,001 p ₁ >0,05	21±5 p<0,001 p ₁ >0,3 p ₂ <0,05	6,8±2,3 p<0,05	1,9±0,4 p<0,001 p ₁ <0,05	8,5±1,7 p<0,01 p ₁ >0,3 p ₂ <0,001
Перша група (базова терапія+ «Квертулін»)	18±2 p<0,05	12±3 p>0,3 p ₁ >0,05	15±2 p<0,1 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	31±5 p<0,01	53±5 p<0,05 p ₁ <0,05	49±3 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	4,7±0,4 p<0,01	1,75±0,2 p<0,01 p ₁ <0,01	2,39±0,31 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
Друга група (базова терапія+ «Леквін»)	18±2 p<0,05	11±3 p>0,3 p ₁ <0,05 p ₃ >0,05	9±2 p>0,05 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05	31±5 p<0,01	67±6 p>0,05 p ₁ <0,01 p ₃ <0,05	72±8 p>0,05 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05	4,7±0,4 p<0,01	1,25±0,1 p<0,1 p ₁ <0,01 p ₃ <0,05	1,09±0,01 p>0,05 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05

Примітка: p – в порівнянні із контролем; p₁ – в порівнянні з показником до лікування; p₂ – в порівнянні із показником, отриманим через 1 міс; p₃ – достовірність відмінностей між показниками в першій та другій групі

Через 1 місяць від початку лікування активність лізоциму у пацієнтів першої групи, які застосовували «Квертулін», збільшилась на 71% (у 1,71 рази), в той же час у пацієнтів другої групи аплікації фітогелю «Леквін» на слизову оболонку порожнини рота призвели до достовірного підвищення активності лізоциму більше ніж вдвічі – на 116% (у 2,2 рази) у порівнянні із даними до лікування.

Через 6 місяців спостереження у пацієнтів першої групи активність лізоциму дещо знизилася у порівнянні із показниками через 1 місяць, але була у 1,6 разів більшою у порівнянні із даними до лікування. У пацієнтів другої групи, які застосовували додатково до базового лікування ЖКГ фітогель «Леквін», активність лізоциму достовірно збільшена у 2,32 рази у порівнянні із даними до лікування та одночасно достовірно вища, ніж у першій групі.

Більш виражено стан мікробіоценозу порожнини рота демонструє ступінь дисбіозу за А.П.Левицьким. Результати розрахунку цього показника наведено в таблиці 4.18.

У пацієнтів групи порівняння базове стоматологічне лікування через 1 місяць сприяло зниженню СД у 3,58 рази, у пацієнтів першої групи – у 2,69 рази, а пацієнтів третьої групи – у 3,76 рази відповідно, Через 6 місяців у пацієнтів групи порівняння СД підвищується у 4,47 рази ($p_2 < 0,001$), у порівнянні із даними, отриманими через два тижні після закінчення лікування, та не відрізняються від вихідних високих значень.

У пацієнтів першої та другої групи, які додатково до базової терапії застосовували аплікації фітогелів «Квертулін» та «Леквін», СД продовжує знижуватись та через 6 місяців є нижчим у 1,97 та 4,3 рази ($p_1 < 0,001$) відповідно у порівнянні із даними до лікування, досягаючи у останніх значень соматично здорових пацієнтів. Причому, у пацієнтів другої групи цей показник достовірно нижче, ніж серед пацієнтів першої групи як через 1 місяць, так і через 6 місяців спостереження

Отримані результати свідчать, що проведення базового стоматологічного лікування у пацієнтів із ХКГ на тлі хелікобактер-асоційованого ХГ, що проходили курс АХБТ, надає лише короточасний позитивний ефект, що підтверджується даними біохімічного аналізу ротової рідини, проведеного у віддалені терміни спостереження. В той же час мукозoadгезивні поліфункціональні фітогелі «Квертулін» та «Леквін» здатні підвищувати рівень неспецифічного місцевого імунітету, зменшувати ступінь мікробної контамінації, що сприяє нормалізації мікробіоценозу ротової порожнини за рахунок вираженого зниження ступеню орального дисбіозу.

При порівнянні ефективності двох фітогелів ми дійшли висновку, що застосування мукозoadгезивного фітогелю «Леквін» у пацієнтів із ХКГ та хронічним хелікобактерним гастритом впродовж курсу АХБТ виявилось більш ефективним у віддалені терміни спостереження у порівнянні із фітогелем «Квертулін», хоча обидва гелі показали позитивну динаміку змін біохімічних показників ротової рідини у даної групи пацієнтів.

Застосування поліфункціональних мукозoadгезивних фітогелів «Квертулін» та «Леквін» попереджає розвиток дисбіозу, що може виникнути у ротовій порожнині пацієнтів із ХКГ, поєднаним із ХГ, впродовж курсу АХБТ, що якраз і спостерігаємо у пацієнтів групи спостереження, та сприяє зменшенню проявів запально-дистрофічних процесів у ротовій порожнині.

Результати застосування мукозальних фітогелів «Квертулін» та «Леквін» у пацієнтів першої та другої груп із ХКГ, що перебігає на тлі хелікобактер-асоційованого ХГД, представлені нижче у таблиці 4.19.

В таблиці 4.19 представлені результати дослідження функціональної активності слинних залоз та рівня маркерів запалення у пацієнтів першої та другої групи із хронічним катаральним гінгівітом та хронічним гастродуоденітом, асоційованим із НР. Дані таблиці свідчать, що майже у всіх пацієнтів із ХКГ на тлі ХГД в порожнині рота виявляється НР, тоді як оральні аплікації антидисбіотичних засобів суттєво знизили чисельність хворих, у

яких в порожнині рота виявляється НР, однак не довели цей показник до рівня соматично здорових пацієнтів.

Як бачимо з таблиці у цих пацієнтів після застосування оральних фітогелів відбувається зниження швидкості слиновиділення: через 1 місяць – «Квертулін» знижує на 10,1%, тоді як «Леквін» достовірно знижує на 14,5%. Проведений через 6 місяців спостереження біохімічний аналіз показав, що у пацієнтів першої групи швидкість слиновиділення дещо зростає, не досягаючи вихідного рівня, тоді як у пацієнтів другої групи швидкість салівації продовжує знижуватись, досягаючи рівня соматично здорових пацієнтів.

У пацієнтів із ХКГ на тлі хелікобактер-асоційованого ХГД в порожнині рота спостерігається підвищення вмісту білка, який внаслідок застосування мукозoadгезивних фітогелів має тенденцію до зниження: через 1 місяць від початку лікування застосування «Квертуліну» сприяє зниження вмісту білка на 11%, а «Леквіну» - на 13,5%, порівнюючи із даними до лікування. Вже за 6 місяців спостереження у пацієнтів першої групи вміст білка підвищується на 4,3% у порівнянні із даними, отриманими через 1 місяць, тоді як у пацієнтів другої групи, що застосовували «Леквін», рівень білка у ротовій рідині продовжує знижуватись та є на 11% нижчим, у порівнянні із аналогічними даними, отриманими через 1 місяць від початку лікування, досягаючи показників соматично здорових пацієнтів.

Таблиця 4.19.

Біохімічні показники ротової рідини пацієнтів першої та другої групи
із ХКГ та ХГД після лікування гелями «Квертулін» і «Леквін»
у динаміці спостереження

Групи хворих	Пацієнти без соматичної патології (n=22)	До лікування (n=24)	Перша група (базова терапія+ «Квертулін»)		Друга група (базова терапія+ «Леквін»)	
			Через 1 місяць (n=12)	Через 6 місяців (n=11)	Через 1 місяць (n=12)	Через 6 місяців (n=10)
Показник, що вивчається						
Позитивний уреазний тест, %	31	92	67	36,4	58	30
Швидкість саливації, мл/хв	0,52±0,02	0,69±0,03 p<0,01	0,62±0,03 p<0,05 p ₁ >0,05	0,64±0,05 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	0,59±0,04 p>0,05 p ₁ <0,05 p ₃ >0,05	0,53±0,03 p>0,05 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05 p ₃ <0,1
Вміст білка, г/л	0,60±0,03	0,74±0,05 p<0,05	0,66±0,03 p>0,3 p ₁ >0,05	0,69±0,05 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	0,64±0,04 p>0,3 p ₁ >0,05 p ₃ >0,05	0,57±0,04 p>0,05 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05 p ₃ <0,1
Вміст МДА, ммоль/л	0,26±0,02	0,28±0,03 p>0,3	0,25±0,03 p>0,3 p ₁ >0,3	0,28±0,03 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	0,24±0,04 p>0,3 p ₁ >0,3 p ₃ >0,05	0,21±0,02 p<0,1 p ₁ <0,1 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05
Активність еластази, МК-кат/л	0,25±0,03	0,63±0,04 p<0,001	0,39±0,04 p<0,05 p ₁ <0,01	0,35±0,03 p<0,05 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05	0,34±0,05 p>0,05 p ₁ <0,01 p ₃ >0,05	0,23±0,02 p>0,05 p ₁ <0,01 p ₂ <0,1 p ₃ <0,01

Примітка: p – в порівнянні із контролем; p₁ – в порівнянні з показником до лікування; p₂ – в порівнянні із показником, отриманим через 1 міс; p₃ – достовірність відмінностей між показниками в першій та другій групі.

Вміст МДА, який є кінцевим продуктом ПОЛ та одним із маркерів запалення у ротовій рідині, підвищений у пацієнтів із ХГД до лікування. Застосування фітогелів «Квертуліну» та «Леквіну» знижує його вміст та призводить до зменшення запальних явищ у порожнині рота. Результати визначення вмісту МДА у ротовій рідині через два тижні після закінчення лікування показують наступне: аплікації фітогелю «Квертулін» знижують вміст МДА на 11,3%, аплікації фітогелю «Леквін» – на 14,3%. Проведений через 6 місяців біохімічний аналіз ротової рідини виявив, що у пацієнтів першої групи рівень МДА досягає вихідного рівня, тоді ж як у пацієнтів другої групи вміст МДА знижується на 12,5% у порівнянні із даними, отриманими через 1 місяць, та є достовірно нижчим у порівнянні із аналогічним показником першої групи ($p_3 < 0,05$).

Активність еластази як одного з найбільш потужних деструктивних ферментів, який виробляють лейкоцити і мікроорганізми, в ротовій рідині пацієнтів першої та другої групи із ХКГ на тлі ХГД, асоційованим із НР, підвищена на 152% (у 2,52 рази) у порівнянні із показниками пацієнтів без соматичної патології (табл.4.10), що свідчить про системну дію інфекції НР та розвиток запалення не лише у слизовій оболонці ШКТ, але і у порожнині рота. Оральні аплікації обох фітогелів достовірно знижують активність еластази, тобто проявляють протизапальну дію. Результати біохімічного дослідження, проведеного через 1 місяць, показали, що застосування фітогелю «Квертулін» знижує активність еластази на 38,1%, в той час як аплікації «Леквіну» на слизову оболонку порожнини рота призводять до зменшення активності еластази на 46%; дослідження, проведені через 6 місяців спостереження, показують, що і у першій, і у другій групі активність еластази продовжує знижуватися –на 10,3% та 32,4% відповідно у порівнянні із даними, отриманими через 1 місяць.

Як бачимо з таблиці 4.19 через 6 місяців спостережень всі показники в ротовій рідині пацієнтів другої групи достовірно нижче відповідних у першій групі та не відрізняються від рівня групи соматично здорових пацієнтів.

В таблиці 4.20 узагальнено результати дослідження основних показників АОС. На тлі інтенсифікації запальних процесів в ротовій порожнині пацієнтів із хронічним катаральним гінгівітом та хелікобактер-асоційованим гастродуоденітом знижений антиоксидантний захист, про що свідчать показники ротової рідини, а саме зменшення на 46,4% активності основного антиоксидантного ферменту каталази.

Таблиця 4.20.

Стан АОС порожнини рота у пацієнтів першої та другої групи із ХКГ та ХГД після лікування гелями «Квертулін» і «Леквін» у динаміці спостереження

Групи хворих	Пацієнти без соматичної патології (n=22)	До лікування (n=24)	Перша група (базова терапія+ «Квертулін»)		Друга група (базова терапія+ «Леквін»)	
			Через 1 місяць (n=12)	Через 6 місяців (n=11)	Через 1 місяць (n=12)	Через 6 місяців (n=10)
Показник, що вивчається						
Активність каталази, мкат/л	0,28±0,03	0,15±0,03 p<0,05	0,27±0,03 p>0,05 p ₁ <0,05	0,19±0,02 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05	0,30±0,04 p>0,05 p ₁ <0,01 p ₃ >0,05	0,27±0,03 p>0,05 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05
АПІ	10,63±0,4	5,31±0,2 p<0,01	10,63±0,4 p<0,01 p ₁ <0,01	6,55±0,81 p<0,01 p ₁ <0,2 p ₂ <0,01	12,5±0,5 p<0,01 p ₁ <0,01 p ₃ <0,01	12,85±1,47 p>0,05 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05 p ₃ <0,01

Примітка: p – в порівнянні із контролем; p₁ – в порівнянні з показником до лікування; p₂ – в порівнянні із показником, отриманим через 1 міс; p₃ – достовірність відмінностей між показниками в першій та другій групі.

Покращення стану АОС ротової порожнини у таких пацієнтів відбувається після застосування поліфункціональних мукозальних фітогелів «Квертулін» та «Леквін», що підтверджують результати біохімічних

досліджень ротової рідини, проведені через два тижні після закінчення лікування. Так, аплікації фітогелів «Квертулін» та «Леквін» достовірно підвищують активність каталази – в 1,8 та 2,0 разів відповідно, що дає суттєве зростання антиоксидантно-прооксидантного індексу АПІ – в 2 та 2,4 рази відповідно (рис.4.7).

Через 6 місяців у пацієнтів першої групи, яким додатково призначали аплікації фітогелю «Квертулін», активність каталази знизилась в 1,42 рази у порівнянні із даними через 1 місяць, але була збільшена у порівнянні із даними до лікування. В той же час у пацієнтів другої групи, які додатково застосовували фітогель «Леквін», активність каталази залишилась практично на тому ж самому рівні, який був зареєстрований через два тижні після закінчення лікування, та відповідала даним соматично здорових пацієнтів. Відповідно до цього відбувались і зміни індексу АПІ, який найбільш чітко відображає стан системи «антиоксидантний захист – перекисні процеси». Так, через 6 місяців спостереження у пацієнтів першої групи відбувається зниження індексу АПІ у 1,62 рази у порівнянні із даними, отриманими через два тижні після закінчення лікування, проте він є вищим у порівнянні із аналогічними даними до лікування. У пацієнтів другої групи індекс АПІ залишається на рівні, який був зареєстрований через два тижні після закінчення лікування, та є достовірно вищим у порівнянні із результатами першої групи ($p_3 < 0,01$) (табл.4.20, рис.4.7).

Отримані результати через 1 та 6 місяців спостереження поряд із зниженням вмісту МДА говорять про виражені антиоксидантні властивості запропонованих мукозoadгезивних поліфункціональних фітогелів «Квертулін» та «Леквін», проте при застосуванні «Квертуліну» ми отримуємо короточасний антиоксидантний ефект та відсутність стійкого ефекту у віддалені періоди спостереження.

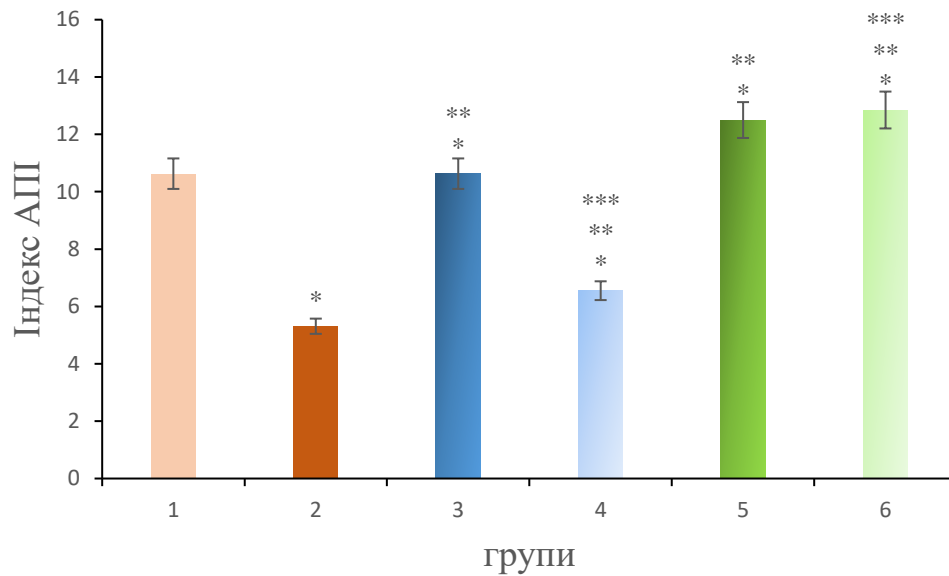


Рис. 4.7. Індекс АПІ в ротовій рідині пацієнтів першої та другої групи із ХКГ та ХГД (2) після лікування фітогелями «Квертулін» (3 – через 1 міс; 4 – через 6 міс) і «Леквін» (5 – через 1 міс; 6 – через 6 міс)
(1 – пацієнти без соматичної патології)

* – $p < 0,05$ в порівнянні з гр. 1; ** – $p < 0,05$ в порівнянні з гр. 2

*** – $p < 0,05$ в порівнянні з гр. 3 та 5 відповідно

Далі у пацієнтів першої та другої групи із ХКГ на тлі ХГД, асоційованим із НР, вивчали стан місцевої неспецифічної реактивності та рівень мікробного обміненія ротової порожнини за даними активності лізоциму та уреазі як опосередкованих факторів дисбіотичних порушень порожнини рота після застосування мукозoadгезивних поліфункціональних фітогелів «Квертулін» та «Леквін».

Дані таблиці 4.21 свідчать, що до початку лікування має місце зниження активності захисних систем ротової порожнини – активність лізоциму знижена майже вдвічі – на 48,2%, тоді як активність уреазі підвищена в 3,2 рази. Це створює умови для розвитку дисбіозу, який є патогенетичною основою розвитку запальних захворювань порожнини рота. У хворих на ХКГ,

поєднаним із хелікобактер-асоційованим ХГД, ступінь дисбіозу зростає в 6 разів.

Таблиця 4.21.

Стан місцевого неспецифічного імунітету ротової порожнини пацієнтів першої та другої групи із ХКГ на тлі ХГД після лікування гелями «Квертулін» і «Леквін» у динаміці спостереження

Групи хворих	Пацієнти без соматичної патології (n=22)	До лікування (n=24)	Перша група (базова терапія+ «Квертулін»)		Друга група (базова терапія+ «Леквін»)	
			Через 1 місяць (n=12)	Через 6 місяців (n=11)	Через 1 місяць (n=12)	Через 6 місяців (n=10)
Показник, що вивчається						
Активність уреаз, нкат/л	12±3	38±4 p<0,01	29±4 p<0,05 p ₁ >0,05	31±5 p<0,01 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	20±4 p>0,05 p ₁ <0,05 p ₃ >0,05	14±2 p>0,05 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05 p ₃ <0,01
Активність лізоциму, од/л	81±6	42±3 p<0,001	72±6 p>0,3 p ₁ <0,001	67±5 p<0,1 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05	75±7 p>0,5 p ₁ <0,01 p ₃ >0,05	80±7 p>0,05 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05
Ступінь дисбіозу	1,0±0,1	6,15±0,5 p<0,01	2,7±0,30 p<0,01 p ₁ <0,01	3,10±0,40 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	1,80±0,20 p<0,01 p ₁ <0,01 p ₃ <0,05	1,70±0,30 p<0,05 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05

Примітка: p – в порівнянні із контролем; p₁ – в порівнянні з показником до лікування; p₂ – в порівнянні із показником, отриманим через 1 міс; p₃ – достовірність відмінностей між показниками в першій та другій групі.

Застосування поліфункціональних антидисбіотичних засобів, а саме фітогелів «Квертулін» та «Леквін», вже через 1 місяць від початку лікування сприяє зниженню активності уреаз – в 1,31 та в 1,9 разів відповідно. Більш виражене зниження активності уреаз після профілактичного застосування «Леквіну» можливо пояснити підвищенням антимікробного захисту в

порожнині рота, про що свідчать результати дослідження активності одного з основних ферментів цієї системи – лізоциму, активність якого після застосування «Леквіну» збільшується у 1,8 разів та наближається до показників групи пацієнтів без соматичної патології. «Квертулін» підвищує активність лізоциму у 1,7 разів. Застосування оральних аплікацій фітогелів «Квертулін» та «Леквін» сприяють зниженню ступеню дисбіозу, який через два тижні після закінчення лікування є нижчим у 2,3 та 3,4 рази відповідно (рис.4.8).

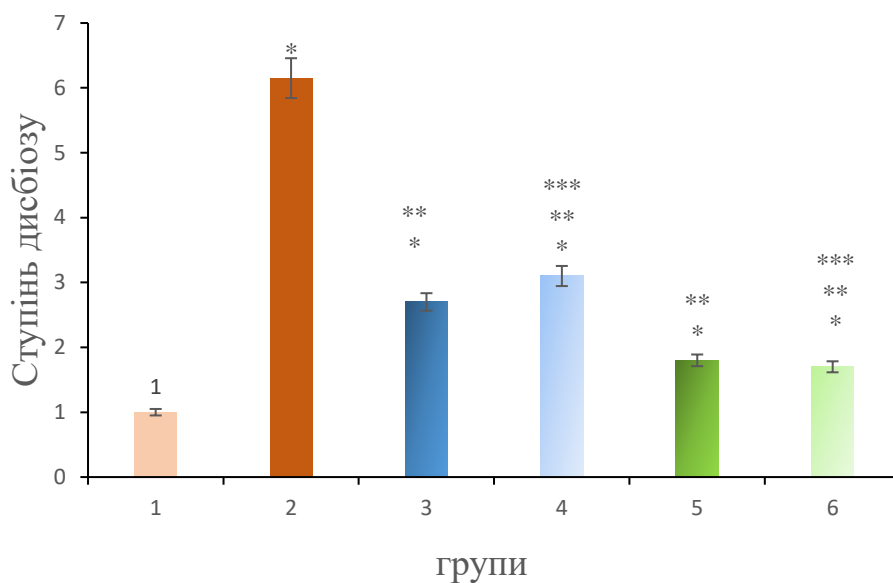


Рис. 4.8. Ступінь дисбіозу ротової порожнини у пацієнтів першої та другої групи із ХКГ на тлі ХГД (2) після лікування фітогелями «Квертулін» (3 – через 1 місяць; 4 – через 6 місяців) і «Леквін» (5 – через 1 місяць; 6 – через 6 місяців) (1 – пацієнти без соматичної патології)

* – $p < 0,05$ в порівнянні з гр. 1; ** – $p < 0,05$ в порівнянні з гр. 2

*** – $p < 0,05$ в порівнянні з гр. 3 та 5 відповідно

Через 6 місяців спостереження активність уреаз, лізоциму та ступінь орального дисбіозу у пацієнтів першої групи, які застосовували в якості додаткової терапії фітогель «Квертулін», значно не змінилась від показників, отриманих через два тижні після закінчення лікування,

В той же час у пацієнтів другої групи, яким призначали аплікації фітогелю «Леквін», через 6 місяців відмічено зниження активності уреаз на 30% у порівнянні із даними, отриманими через два тижні після закінчення лікування, що вказує і на зниження мікробної контамінації (табл.4.21), активність лізоциму продовжує зростати та збільшується на 6,7% у порівнянні із даними через 1 місяць. В результаті цього через 6 місяців ступінь дисбіозу в другій групі був у 1,82 рази нижче, ніж у першій групі ($p_3 < 0,05$) (рис.4.8), та у 3,6 рази нижчою у порівнянні із даними на початку лікування ($p_1 < 0,001$), тобто проявляється пролонгована антидисбіотична дія «Леквіну».

Отже, отримані результати свідчать про здатність запропонованих мукозoadгезивних фітогелів «Квертулін» та «Леквін» підвищувати рівень неспецифічного антимікробного захисту, зменшувати ступінь мікробного обсіменіння, в результаті чого нормалізувати мікробіоценоз в порожнині рота за рахунок вираженого зниження ступеню дисбіозу, причому дія «Леквіну» вираженіша, тобто він є більш ефективним у порівнянні із «Квертуліном» як в найближчі, так і у віддалені (через 6 місяців) терміни спостереження.

Надалі ми провели порівняльний аналіз біохімічних показників ротової рідини пацієнтів із ХКГ та поєднаним хелікобактер-асоційованим ХГД, яким був проведений курс АХБТ, залежно від проведеного лікування у порожнині рота – базове стоматологічне лікування, базове стоматологічне лікування + аплікації мукозoadгезивного фітогелю «Квертулін», базове стоматологічне лікування + аплікації мукозoadгезивного фітогелю «Леквін» (табл.4.22, 4.23, 4.24).

Аналізуючи дані щодо швидкості саливації (табл.4.22) бачимо, що у пацієнтів всіх груп через 1 місяць від початку лікування відбувається нормалізація функції слинних залоз: у пацієнтів групи порівняння швидкість саливації знижується на 5,45%, у пацієнтів першої групи – на 10,1%, тоді як у пацієнтів другої групи – 14,5% у порівнянні із результатами до лікування.

Через 6 місяців у пацієнтів групи порівняння спостерігається тенденція до збільшення швидкості саливації, у пацієнтів першої групи швидкість слюновиділення дещо зростає, не досягаючи вихідного рівня, тоді як у пацієнтів другої групи швидкість саливації продовжує знижуватися, досягаючи показників соматично здорових пацієнтів.

Також були проаналізовані зміни вмісту білка (табл.4.22) в ротовій рідині залежно від проведеного лікування у порожнині рота. Так, у пацієнтів групи порівняння через 1 місяць від початку лікування вміст білка знижується в 1,35 рази, та вже через 6 місяців спостереження не відрізнявся від вихідних високих значень. У пацієнтів першої та другої групи через 1 місяць від початку лікування вміст білка знижується на 11% та 13,5% відповідно. Через 6 місяців спостережень у пацієнтів першої групи вміст білка підвищується на 4,3% у порівнянні із даними, отриманими через два тижні після закінчення лікування, тоді як у пацієнтів другої групи вміст білка у ротовій рідині продовжує знижуватись та досягає показників соматично здорових пацієнтів, що свідчить про позитивний пролонгований вплив оральних аплікацій фітогелю «Леквін» на функціональну активність слинних залоз.

Також було проаналізовано зміни активності еластази в ротовій рідині пацієнтів із супутнім хелікобактер-асоційованим ХГД (табл.4.22). У пацієнтів групи порівняння через два тижні після проведеного базового стоматологічного лікування в ротовій рідині відбувається зниження активності еластази у 1,38 рази, тоді як у пацієнтів першої групи застосування фітогелю «Квертулін» сприяє зниженню активності еластази на 38,1%, а у пацієнтів другої групи аплікації фітогелю «Леквін» зменшують активність еластази на 46%.

Проведення аналізу через 6 місяців показало достовірне збільшення активності еластази в ротовій рідині пацієнтів групи порівняння у 1,65 рази ($p_2 < 0,01$) у порівнянні із даними, отриманими через 1 місяць, та навіть збільшеними у порівнянні із вихідними даними. В свою чергу у пацієнтів

першої та другої групи активність еластази продовжує знижуватись та зменшується на 10,3% та 32,4% відповідно у порівнянні із отриманими через 1 місяць даними. У пацієнтів, які додатково до базової терапії ХКГ застосовували аплікації фітогелю «Леквін», активність еластази у ротовій рідині досягла відповідних показників групи соматично здорових пацієнтів та одночасно вірогідно нижче, ніж у групі пацієнтів, що застосовували фітогель «Квертулін» ($p_3 < 0,01$).

Дослідження, проведені до лікування, показали, що у пацієнтів всіх груп із ХКГ та поєднаною хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ у ротовій рідині спостерігається підвищений вміст ще одного маркера запалення МДА. Проведення базового лікування у пацієнтів групи порівняння сприяло зниженню вмісту МДА через 1 місяць від початку лікування у 1,44 рази, через 6 місяців спостереження відбувається достовірне підвищення активності МДА у 2,1 рази ($p_2 < 0,001$), що у 1,2 рази переважало вихідні дані (табл.4.22).

У пацієнтів із ХКГ та ХГД, асоційованим із НР, застосування фітогелю «Квертулін» через 1 місяць сприяло зниженню вмісту МДА на 11,3%, тоді як аплікації фітогелю «Леквін» знижували вміст МДА на 14,3%. Проведений через 6 місяців спостереження біохімічний аналіз показав, що у пацієнтів першої групи вміст МДА досягає вихідного рівня, тоді як у пацієнтів другої групи аналогічний показник знижується на 12,5% у порівнянні із даними, отриманими через два тижні після закінчення лікування (табл.4.22).

Таблиця 4.22.

Біохімічні показники ротової рідини хворих на ЖКГ та ХГД
після базової терапії та лікування гелями «Квертулін» і «Леквін» у динаміці спостереження

Індекси Група пацієнтів	Швидкість саливації, мл/хв			Вміст білка, г/л			Вміст МДА, ммоль/л			Активність еластази, мк-кат/л		
	До лікування	Через 1 місяць	Через 6 місяців	До лікування	Через 1 місяць	Через 6 місяців	До лікування	Через 1 місяць	Через 6 місяців	До лікування	Через 1 місяць	Через 6 місяців
Група порівняння (базова терапія)	0,55±0,06 p>0,3	0,52±0,03 p>0,3 p ₁ >0,3	0,53±0,04 p>0,3 p ₁ >0,3 p ₂ >0,3	0,85±0,09 p<0,05	0,63±0,05 p>0,05 p ₁ <0,05	0,82±0,14 p<0,3 p ₁ >0,3 p ₂ >0,05	0,26±0,02 p>0,05	0,18±0,02 p>0,05 p ₁ <0,01	0,38±0,02 p<0,01 p ₁ <0,05 p ₂ <0,001	0,55±0,07 p<0,01	0,40±0,03 p<0,05 p ₁ <0,05	0,66±0,05 p<0,01 p ₁ >0,2 p ₂ <0,001
Перша група (базова терапія+ «Квертулін»)	0,69±0,03 p<0,01	0,62±0,03 p<0,05 p ₁ >0,05	0,64±0,05 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	0,74±0,05 p<0,05	0,66±0,03 p>0,3 p ₁ >0,05	0,69±0,05 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	0,28±0,03 p>0,3	0,25±0,03 p>0,3 p ₁ >0,3	0,28±0,03 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	0,63±0,04 p<0,001	0,39±0,04 p<0,05 p ₁ <0,01	0,35±0,03 p<0,05 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05
Друга група (базова терапія+ «Леквін»)	0,69±0,03 p<0,01	0,59±0,04 p>0,05 p ₁ <0,05 p ₃ >0,05	0,53±0,03 p>0,05 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05 p ₃ <0,1	0,74±0,05 p<0,05	0,64±0,04 p>0,3 p ₁ >0,05 p ₃ >0,05	0,57±0,04 p>0,05 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05 p ₃ <0,1	0,28±0,03 p>0,3	0,24±0,04 p>0,3 p ₁ >0,3 p ₃ >0,05	0,21±0,02 p<0,1 p ₁ <0,1 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05	0,63±0,04 p<0,001	0,34±0,05 p>0,05 p ₁ <0,01 p ₃ >0,05	0,23±0,02 p>0,05 p ₁ <0,01 p ₂ <0,1 p ₃ <0,01

Примітка: p – в порівнянні із контролем; p₁ – в порівнянні з показником до лікування; p₂ – в порівнянні із показником, отриманим через 1 міс; p₃ – достовірність відмінностей між показниками в першій та другій групі.

Проведення лише базової терапії ХКГ у пацієнтів із супутнім хелікобактер-асоційованим ХГД, що проходять курс ерадикаційної терапії, є недостатнім, оскільки позитивний протизапальний ефект спостерігається лише на короткий період, тоді як у віддалені терміни спостереження вміст маркерів запалення у ротовій рідині таких пацієнтів достовірно підвищується та переважає показники, отримані до лікування. Додаткове призначення запропонованих мукозoadгезивних фітогелів «Квертулін» та «Леквін» сприяє зниженню та збереженню маркерів запалення на низькому рівні, досягаючи показників соматично здорових пацієнтів, причому у віддалені терміни спостереження більш ефективним виявилось застосування фітогелю «Леквін».

В таблиці 4.23 узагальнено результати дослідження основних показників АОС у пацієнтів із ХКГ та поєднаним ХГД, асоційованим із НР, залежно від виду проведеного стоматологічного лікування. Представлені результати до лікування показують, що активність каталази у пацієнтів групи порівняння знижена на 56,7%.

Проведення базової терапії ХКГ у пацієнтів на тлі ХГД, асоційованого із НР, сприяло підвищенню активності каталази через 1 місяць на 84,6%, тоді як через 6 місяців відбувається достовірне зниження активності каталази на 54,2% ($p < 0,001$) у порівнянні із даними через 1 місяць, що є на 15,4% нижчими за вихідні дані.

Пропорційно до цього відбувається і зміни індексу АПІ: через два тижні після закінчення лікування індекс АПІ підвищений у 1,45 рази, що вказує на покращення стану АОС після проведення базової терапії. Проте вже через 6 місяців спостерігаємо погіршення ситуації – достовірне зниження індексу АПІ у 4,6 рази у порівнянні із даними через 1 місяць, що нижче за показники, отримані до лікування, що свідчить про низький антиоксидантний захист у порожнині рота таких пацієнтів та посилення переокисних процесів через півроку після проведеного лікування.

Таблиця 4.23.

Динаміка змін стану антиоксидантної системи порожнини рота пацієнтів із ХКГ на тлі ХГД після базової терапії та лікування гелями «Квертулін» і «Леквін» у динаміці спостереження

Індекси Група пацієнтів	Активність каталази, мкат\л			Індекс АПІ		
	До лікування	Через 1 місяць	Через 6 місяців	До лікування	Через 1 місяць	Через 6 місяців
Група порівняння (базова терапія)	0,13±0,02 p<0,01	0,24±0,03 p>0,05 p ₁ <0,01	0,11±0,02 p<0,01 p ₁ >0,3 p ₂ <0,001	9,2±0,2 p<0,01	13,3±1,6 p>0,05 p ₁ <0,05	2,9±0,5 p<0,01 p ₁ <0,1 p ₂ <0,001
Перша група (базова терапія+ «Квертулін»)	0,15±0,03 p<0,05	0,27±0,03 p>0,05 p ₁ <0,05	0,19±0,02 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05	5,31±0,2 p<0,01	10,63±0,4 p<0,01 p ₁ <0,01	6,55±0,81 p<0,01 p ₁ <0,2 p ₂ <0,01
Друга група (базова терапія+ «Леквін»)	0,15±0,03 p<0,05	0,30±0,04 p>0,05 p ₁ <0,01 p ₃ >0,05	0,27±0,03 p>0,05 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05	5,31±0,2 p<0,01	12,5±0,5 p<0,01 p ₁ <0,01 p ₃ <0,01	12,85±1,47 p>0,05 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05 p ₃ <0,01

Примітка: p – в порівнянні із контролем; p₁ – в порівнянні з показником до лікування; p₂ – в порівнянні із показником, отриманим через 1 міс; p₃ – достовірність відмінностей між показниками в першій та другій групі.

У пацієнтів першої та другої групи із ХКГ та ХГД, асоційованим із НР, до лікування на тлі інтенсифікації запальних процесів в ротовій порожнині антиоксидантний захист знижений, про що свідчить зниження активності каталази на 46,4%. Оральні аплікації обох фітогелів підвищують активність каталази: застосування фітогелю «Квертулін» підвищує активність каталази в 1,8 рази, а фітогелю «Леквін» – в 2 рази, що дає суттєве зростання індексу АПІ – в 2 та 2,4 рази відповідно (табл. 4.23).

Через 6 місяців у пацієнтів першої групи, яким додатково призначали аплікації фітогелю «Квертулін», активність каталази знизилась в 1,42 рази у порівнянні із даними через 1 місяць, але була збільшена у порівнянні із даними до лікування. В той же час у пацієнтів другої групи, які додатково застосовували фітогель «Леквін», активність каталази залишилась практично на тому ж самому рівні, який був зареєстрований через два тижні після закінчення лікування, та відповідала даним соматично здорових пацієнтів. Відповідно до цього відбувались і зміни індексу АПІ, який найбільш чітко відображає стан системи «антиоксидантний захист – перекисні процеси». Так, через 6 місяців спостереження у пацієнтів першої групи відбувається зниження індексу АПІ у 1,62 рази у порівнянні із даними через 1 місяць, проте він є вищим у порівнянні із аналогічними даними на початку лікування. У пацієнтів другої групи індекс АПІ залишається на рівні, який був зареєстрований через 1 місяць, та є достовірно вищим у порівнянні із результатами першої групи ($p_3 < 0,01$).

Отримані результати через 1 та 6 місяців спостереження поряд із зниженням вмісту МДА говорять про виражені антиоксидантні властивості запропонованих мукозoadгезивних поліфункціональних фітогелів «Квертулін» та «Леквін», проте у віддалені періоди спостереження достовірно більш ефективним виявилось застосування «Леквіну», тоді як проведення лише базової терапії ХКГ надає лише короточасний антиоксидантний ефект, а при подальших спостереженнях спостерігаємо пригнічення

активності стану антиоксидантної системи порожнини рота та інтенсифікацію перекисних процесів, що навіть переважає аналогічні показники до лікування.

Надалі проаналізували вплив запропонованих фітогелів на тсан місцевого неспецифічного імунітету порожнини рота у динаміці спостереження (табл.4.23). Так, у пацієнтів групи порівняння активність уреаз, підвищена до лікування, внаслідок проведення базового стоматологічного лікування через 1 місяць знижується на 61,1%. Одночасно з цим відбувається підвищення активності одного з основних показників антимікробного захисту –лізоциму. Так, через 1 місяць від початку лікування у пацієнтів із супутнім ХГД, асоційованим із НР, активність лізоциму збільшується на 22,5%.

Проведені біохімічні аналізи через 6 місяців спостереження вказують на збільшення активності уреаз у 3,5 рази у порівнянні із даними після лікування, що свідчить про збільшення мікробного обсіменіння ротової порожнини та зміщення рівноваги оральної мікрофлори у бік патогенної та умовно-патогенної. Результати визначення активності уреаз через 6 місяців переважають результати визначення цього показника до лікування.

В той же час активність лізоциму знижується, що вказує на зниження місцевої неспецифічної реактивності у порожнині рота, та через 6 місяців є нижчою у 1,75 рази у порівнянні із даними через 1 місяць та стає нижче аналогічних показників, визначених на початку лікування.

Таблиця 4.24.

Динаміка змін стану місцевого неспецифічного імунітету ротової порожнини пацієнтів із ХКГ на тлі ХГД після базової терапії та лікування гелями «Квертулін» і «Леквін» у динаміці спостереження

Індекси Група пацієнтів	Активність уреазы, нкат/л			Активність лізоциму, од/л			Ступінь дисбіозу		
	До лікування	Через 1 місяць	Через 6 місяців	До лікування	Через 1 місяць	Через 6 місяців	До лікування	Через 1 місяць	Через 6 місяців
Група порівняння (базова терапія)	36±8 p<0,01	14±2 p<0,05 p ₁ <0,05	49±7 p<0,01 p ₁ >0,3 p ₂ <0,001	40±4 p<0,05	49±6 p<0,01 p ₁ >0,05	28±4 p<0,01 p ₁ >0,3 p ₂ <0,01	19,2±3,5 p<0,05	3,2±0,9 p<0,05 p ₁ <0,001	19,4±1,8 p<0,01 p ₁ >0,3 p ₂ <0,001
Перша група (базова терапія+ «Квертулін»)	38±4 p<0,01	29±4 p<0,05 p ₁ >0,05	31±5 p<0,01 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	42±3 p<0,001	72±6 p>0,3 p ₁ <0,001	67±5 p<0,1 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05	6,15±0,5 p<0,01	2,7±0,30 p<0,01 p ₁ <0,01	3,10±0,40 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
Друга група (базова терапія+ «Леквін»)	38±4 p<0,01	20±4 p>0,05 p ₁ <0,05 p ₃ >0,05	14±2 p>0,05 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05 p ₃ <0,01	42±3 p<0,001	75±7 p>0,5 p ₁ <0,01 p ₃ >0,05	80±7 p>0,05 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	6,15±0,5 p<0,01	1,80±0,20 p<0,01 p ₁ <0,01 p ₃ <0,05	1,70±0,30 p<0,05 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05

Примітка: p – в порівнянні із контролем; p₁ – в порівнянні з показником до лікування; p₂ – в порівнянні із показником, отриманим через 1 міс; p₃ – достовірність відмінностей між показниками в першій та другій групі.

У пацієнтів першої та другої групи застосування поліфункціональних антидисбіотичних засобів, а саме фітогелів «Квертулін» та «Леквін», вже через 1 місяць від початку лікування сприяє зниженню активності уреазі – в 1,31 та в 1,9 разів відповідно. В той же час відбувається підвищення активності лізоциму: застосування «Леквіну» підвищує активність лізоциму у 1,8 разів та наближає до показників соматично здорових пацієнтів, в той же час «Квертулін» підвищує активність лізоциму у 1,7 разів.

Через 6 місяців спостереження активність уреазі та лізоциму у пацієнтів першої групи, які застосовували в якості додаткової терапії фітогель «Квертулін», значно не змінилась порівнюючи із показниками, отриманими через два тижні після закінчення лікування.

У пацієнтів другої групи, яким призначали аплікації фітогелю «Леквін», через 6 місяців відмічено зниження активності уреазі на 30%, тоді як активність лізоциму продовжує зростати та збільшується на 6,7% у порівнянні із даними, отриманими через два тижні після закінчення лікування, а значить і підтримується на високому рівні та покращується стан антимікробного захисту порожнини рота.

СД, в основі визначення якого лежить ферментативний метод, запропонований А.П.Левицьким, більш виражено демонструє стан мікробіоценозу порожнини рота. Результати розрахунку цього показника представлені в таблиці 4.23.

У пацієнтів групи порівняння із супутнім хелікобактер-асоційованим ХГД вихідні значення СД перевищують показники соматично здорових пацієнтів у 19 разів. Проведення базової терапії захворювань пародонта через 1 місяць від початку лікування сприяло зниженню СД у 6 разів. Проте вже через 6 місяців у пацієнтів із ХГД СД підвищується у 6,1 рази ($p_2 < 0,001$) у порівнянні із даними, отриманими через два тижні після закінчення лікування, та не відрізняються від вихідних високих значень ($p_1 > 0,3$).

У пацієнтів першої та другої групи, підвищений до лікування СД у 6 разів, знижується в результаті застосування оральних аплікацій фітогелів

«Квертулін» та «Леквін», та через два тижні після закінчення лікування СД є нижчим у 2,3 та 3,4 рази відповідно. Проведений через 6 місяців аналіз засвідчує, що у пацієнтів першої групи значних змін СД не відбулося у порівнянні із даними, отриманими через два тижні після закінчення лікування, тоді як у пацієнтів другої групи СД був у 1,82 рази нижче, ніж у першій групі ($p_3 < 0,05$) (рис.4.8), та у 3,6 рази нижчим у порівнянні із даними до лікування ($p_1 < 0,001$), тобто проявляється пролонгована антидисбіотична дія «Леквіну».

Підсумовуючи сказане вище, робимо висновок, що проведення лише базової терапії захворювань пародонта у пацієнтів із хелікобактер-асоційованим ХГД на тлі АХБТ є недостатнім для досягнення тривалої ремісії та попередження розвитку рецидиву, оскільки базова терапія надає лише короточасний позитивний ефект з боку покращення антимікробного захисту та зменшення мікробного обсіменіння порожнини рота. Тоді як при довготривалому спостереженні у даної групи пацієнтів відбувається зміщення мікробного пейзажу порожнини рота у бік патогенної та умовно-патогенної мікрофлори і як наслідок посилення орального дисбіозу, який є патогенетичною основою розвитку запальних захворювань порожнини рота. Отже, антихелікобактерну терапію можна розглядати як продисбіотичний фактор.

В свою чергу включення поліфункціональних фітогелів у схему лікування захворювань пародонта у даної категорії пацієнтів сприяє зниженню мікробного обсіменіння, підвищенню активності місцевої неспецифічної реактивності та зниженню ступеню орального дисбіозу у найближчі та віддалені терміни спостереження, що значно покращує клінічний стан порожнини рота. При віддалених спостереженнях більш ефективним виявилось застосування фітогелю «Леквін».

Аналізуючи отримані результати стоматопротекторної дії фітогелів у пацієнтів із хронічним катаральним гінгівітом та поєднаними хелікобактер-асоційованими хронічним гастритом та гастродуоденітом на тлі АХБТ можна стверджувати, що обидва фітогелі є ефективними, але більш ефективним

виявився «Леквін», до складу якого додатково введений лецитин, на відміну від «Квертуліну». Лецитин, який будучи природнім фосфоліпідом, вбудовується в структуру ушкоджених мембран і відбувається відновлення порушеної бар'єрної функції і цілісності подвійного ліпідного шару клітинних мембран, проявляючи таким чином мембраностабілізуючу та мембранопротекторну функцію, проявляє виражені антиоксидантні властивості, зменшує прояви ішемії у тканинах пародонта, проявляє виражений протизапальний ефект за рахунок конкурентного інгібування одного з основних ферментів запалення фосфоліпази А₂, має ангіопротекторну та пролонговану пародонтопротекторну дію. По-друге, ефект фітогелю «Леквін» можна пояснити синергетичною дією кверцетину та лецитину, коли вони одночасно присутні у складі препарату [269,273].

«Леквін» більш ефективно у порівнянні із «Квертуліном» знижує рівень запально-дистрофічних процесів в тканинах ротової порожнини, нормалізує стан антиоксидантної системи, пригнічуючи переокисні процеси у тканинах пародонта, проявляє імуностимулюючу дію, підвищуючи рівень неспецифічного місцевого імунітету, знижує рівень мікробного обсіменіння ротової порожнини, сприяє нормалізації оральної мікробіоти та значно знижує ступінь дисбіозу, що дозволяє досягти стабілізації процесу в тканинах пародонта, подовжити період ремісії та зменшити число рецидивів.

Все сказане вище підтверджується позитивною динамікою біохімічних показників як у найближчі, так і у віддалені періоди спостереження.

4.3. Діагностика бактерії *Helicobacter pylori* у ротовій порожнині у динаміці лікування

Зважаючи на очікуваний позитивний ефект після проведеного курсу лікування із застосуванням поліфункціональних фітогелів «Квертулін» та «Леквін», та знаючи про антихелікобактерну дію біофлавоноїду кверцетину, який входить до складу обох гелів, а також звертаючи увагу на їх антидисбіотичну дію, ми вирішили на даному етапі нашої роботи у пацієнтів першої та другої груп із верифікованим діагнозом хронічного гастриту та

гастроуденіту, асоційованих із НР, провести діагностику інфекції НР у ротовій порожнині молекулярно-біологічним методом – метод полімеразної ланцюгової реакції, та біохімічним методом – швидкий уреазний тест.

Результати ідентифікації бактерії НР в ротовій порожнині пацієнтів із хелікобактер-асоційованими хронічним гастритом та гастроуденітом першої та другої групи представлені нижче.

Таблиця 4.25.

Поширеність орального НР у пацієнтів першої групи
(базова терапія+ «Квертулін») із ХКГ на тлі хелікобактер-асоційованої
патології ШКТ у різні періоди спостереження

Метод діагностики Період спостереження	ПЛР (абс./%)		ШУТ (абс./%)			
	Виявлено	Не виявлено	+	++	+++	-
До початку лікування	11/21 (52,4%)	10/21 (47,6%)	10/21 (47,6%)	7/21 (33,3%)	1/21 (4,8%)	3/21 (14,3%)
Через 1 місяць	8/21 (38,1%)	13/21 (61,9%)	9/21 (42,9%)	4/21 (19%)	-	8/21 (42,9%)
Через 3 місяці	6/20 (30%)	14/20 (70%)	6/20 (30%)	3/20 (15%)	-	11/20 (55%)
Через 6 місяців	3/20 (15%)	17/20 (85%)	6/20 (30%)	1/20 (5%)	-	13/20 (65%)

Проведені дослідження показують, що в першій групі на початку лікування у пацієнтів із хелікобактер-асоційованими захворюваннями ШКТ в ротовій порожнині за даними ПЛР НР виявлявся у 52,4% випадків, тоді як за даними ШУТ – у 85,7% випадків. Після проведеного комплексного лікування у порожнині рота результати діагностичних тестів наступні. Так, через 2 тижні після закінчення лікування за даними ПЛР НР виявлявся у 38,1% випадків, тоді як за результатами ШУТ у 61,9% обстежених. Через 3 місяці спостережень повторні діагностичні тести показали наступне: за результатами

ПЛР оральний НР був виявлений у 30% пацієнтів, а через 6 місяців – лише у 15% пацієнтів. Результати, отримані при проведенні ШУТ, також свідчать про зниження кількості НР-позитивних випадків. Так, через 3 місяці за результатами ШУТ НР був виявлений у 45% обстежених, через 6 місяців - у 35% пацієнтів (табл.4.25).

Таблиця 4.26

Поширеність орального НР у пацієнтів другої групи (базова терапія+ «Леквін») із ХКГ на тлі хелікобактер-асоційованої патології ШКТ у різні періоди спостереження

Метод діагностики Період спостереження	ПЛР (абс./%)		ШУТ (абс./%)			
	Виявлено	Не виявлено	+	++	+++	-
До початку лікування	10/24 (41,7%)	14/24 (58,3%)	11/24 (45,8%)	7/24 (29,2%)	2/24 (8,3%)	4/24 (16,7%)
Через 1 місяць	6/24 (25%)	18/24 (75%)	12/24 (50%)	2/24 (8,3%)	-	10/24 (41,7%)
Через 3 місяці	4/24 (16,7%)	20/24 (83,3%)	10/24 (41,7%)	1/24 (4,2%)	-	13/24 (54,2%)
Через 6 місяців	2/21 (9,5%)	19/21 (90,5%)	6/21 (28,6%)	-	-	15/21 (71,4%)

У пацієнтів другої групи результати діагностичних тестів з ідентифікації орального НР були наступними (табл.4.26). Так, на початку лікування за даними ПЛР НР виявлявся у 41,7% обстежених, тоді як ШУТ був позитивним у 83,3% випадків. Через 1 місяць за результатами ПЛР бактерії НР були виявлені у порожнині рота у 25% пацієнтів, а за результатами ШУТ – у 58,3%. Через 3 місяці спостережень повторні діагностичні тести показали наступне: за результатами ПЛР оральний НР був виявлений у 16,7% пацієнтів, через 6 місяців – лише у 9,5% пацієнтів. В свою чергу, за результатами ШУТ через 3

місяці НР виявлявся у 45,8% пацієнтів, а через 6 місяців – лише у 28,6% випадків.

Ми бачимо, що у порівнянні із даними, отриманими раніше, що відображено у розділі 3.3, у пацієнтів цих груп внаслідок застосування мукозoadгезивних поліфункціональних фітогелів відбувається поступове зменшення кількості як орального НР, так і загальної уреазної активності (тобто не відбувається зсуву оральної мікробіоти у бік патогенної та умовно-патогенної мікрофлори, про що свідчать результати ШУТ). Це можна пояснити, по-перше, антидисбіотичною дією поліфункціональних фітогелів «Квертулін» та «Леквін» за рахунок стимуляції росту та розмноження пробіотичної мікрофлори порожнини рота та підвищенню активності неспецифічного місцевого імунітету (що показано у розділі 4.2), а, по-друге, антихелікобактерною активністю кверцетину, який входить до складу обох гелів, що узгоджується із даними літератури. Фітогель «Леквін» є ефективнішим у віддалені терміни спостереження.

Надалі розглянемо клінічні випадки.

Клінічний випадок №1.

Пацієнтка Б., жінка, 27 років.

Стоматологічний діагноз – хронічний катаральний гінгівіт легкого ступеню тяжкості.

Супутня патологія – хронічний гастрит, асоційований із НР, ступінь обсіменіння слизової оболонки шлунку НР за даними ШУТ «++», в ротовій порожнині – «++».

Скарги: на кровоточивість ясен, неприємний запах з рота, відкладення твердих та м'яких зубних відкладень

Об'єктивно: на зубах верхньої та нижньої щелепи значні відкладення м'якого зубного нальоту, на язичній поверхні нижніх фронтальних зубів відкладення над'ясеневого зубного каменю, що займає 1/3 поверхні коронки

зуба. Ясна набряклі, виражена застійна гіперемія, кровоточать при зондуванні, виражений судинний малюнок слизової оболонки порожнини рота (рис.4.9).

Лікування: базова терапія хронічного катарального гінгівіту (рис.4.10) та додатково застосування мукозoadгезивного поліфункціонального фітогелю «Квертулін» з наступним диспансерним спостереженням (рис.4.11, 4.12, 4.13).



Рис.4.9. Стан тканин ротової порожнини пацієнтки Б., 27 років, хронічний катаральний гінгівіт легкого ступеню тяжкості, хронічний гастрит, асоційований із НР, ступінь обсіменіння шлунку НР «++», ротової порожнини – «+++» (пацієнтка першої групи – «Квертулін»)



Рис.4.10. Стан тканин ротової порожнини пацієнтки Б., 27 років, одразу після проведеної професійної гігієни порожнини рота (пацієнтка першої групи – «Квертулін»)



Рис.4.11. Стан тканин ротової порожнини пацієнтки Б., 27 років, через 1 місяць (пацієнтка першої групи – «Квертулін»)



Рис.4.12. Стан тканин ротової порожнини пацієнтки Б., 27 років, через 3 місяця (пацієнтка першої групи – «Квертулін»)



Рис.4.13. Стан тканин ротової порожнини пацієнтки Б., 27 років, через 6 місяців (пацієнтка першої групи – «Квертулін»)

Клінічний випадок №2.

Пацієнт Ф., чоловік, 29 років.

Стоматологічний діагноз – хронічний катаральний гінгівіт важкого ступеню тяжкості.

Супутня патологія – хронічний гастродуоденіт, асоційований із НР, ступінь обсіменіння слизової оболонки шлунку НР за даними ШУТ «+++», в ротовій порожнині – «+++».

Скарги: на кровоточивість ясен, неприємний запах з рота, набряк ясен, болісність в яснах при прийомі їжі.

Об'єктивно: на зубах верхньої та нижньої щелепи значні відкладення м'якого зубного нальоту, на язичній поверхні нижніх фронтальних зубів відкладення над'ясеневого зубного каменю, що займає більше 2/3 поверхні коронки зуба, на зубах верхньої щелепи з вестибулярної сторони визначається відкладення під'ясеневого зубного каменю. Ясна набряклі, виражена застійна гіперемія, ясеневі сосочки збільшені в об'ємі, порушений їх рельєф, кровоточать при зондуванні, виражений судинний малюнок слизової оболонки порожнини рота (рис.4.14, 4.15).

Лікування: базова терапія хронічного катарального гінгівіту (рис.4.16) та додатково застосування мукозоадгезивного поліфункціонального фітогелю «Леквін» з наступним диспансерним спостереженням (рис.4.17, 4.18, 4.19).



Рис.4.14. Стан тканин ротової порожнини пацієнта Ф., 29 років, хронічний катаральний гінгівіт важкого ступеню тяжкості, хронічний гастродуоденіт, асоційований із НР, ступінь обсіменіння шлунку НР «+++», ротової порожнини – «+++» (пацієнт другої групи – «Леквін»)



Рис.4.15. Стан тканин ротової порожнини пацієнта Ф., 29 років, хронічний катаральний гінгівіт важкого ступеню тяжкості, хронічний гастродуоденіт, асоційований із НР, ступінь обсіменіння шлунку НР «+++», ротової порожнини – «+++» (пацієнт другої групи – «Леквін»)



Рис.4.16. Стан тканин ротової порожнини пацієнта Ф., 29 років, одразу після проведеної професійної гігієни порожнини рота (пацієнт другої групи – «Леквін»)



Рис.4.17. Стан тканин ротової порожнини пацієнта Ф., 29 років, через 1 місяць (пацієнт другої групи – «Леквін»)



Рис.4.18. Стан тканин ротової порожнини пацієнта Ф., 29 років, через 3 місяці (пацієнт другої групи – «Леквін»)



Рис.4.19. Стан тканин ротової порожнини пацієнта Ф., 29 років, через 6 місяців (пацієнт другої групи – «Леквін»)

Висновок до розділу 4.

Проведене динамічне спостереження за пацієнтами із хронічним катаральним гінгівітом, що перебігав на тлі хелікобактер-асоційованої патології ШКТ, дозволяє відзначити, що призначення лише базової терапії ХКГ у даної категорії пацієнтів виявилось недостатнім, що підтвердилось клінічними оглядами та біохімічними дослідженнями, результати яких впродовж 6 місяців спостереження показали відсутність стійкого протизапального, антиоксидантного та антимікробного ефекту, що на тлі зниженого місцевого імунітету (зниження активності лізоциму у 1,67 та 1,75 рази у пацієнтів із ХГ та ХГД у порівнянні із даними після закінчення

лікування) призводить до підтримання та поглиблення орального дисбіозу, та як наслідок повернення ситуації у порожнині рота до вихідного стану, розвитку рецидивів та скороченню періодів ремісії. Тому для лікування ХКГ у пацієнтів із супутньою хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ доцільно проводити патогенетичну підтримуючу терапію для досягнення довготривалої ремісії та попередження рецидивів захворювання.

Призначення курсу поліфункціональних мукозoadгезивних фітогелів «Квертулін» та «Леквін» для місцевого застосування за результатами клінічного спостереження впродовж 6 місяців сприяє зменшенню проявів запалення та покращенню стану тканин пародонта, на що вказують дані індексів гінгівіту. Також вдалося поліпшити показники гігієни порожнини рота.

Результати біохімічних досліджень корелюють з клінічними даними та підтверджують поліфункціональну дію фітогелів. Так, у пацієнтів із супутнім хронічним хелікобактерним гастритом застосування «Квертуліну» та «Леквіну» дозволило через 6 місяців знизити активність запального процесу (зниження активності еластази на 36% та 60,7% відповідно та у пацієнтів другої групи, які застосовували «Леквін», досягти відповідних показників соматично здорових пацієнтів та одночасно достовірно нижчих, ніж у пацієнтів першої групи), нормалізувати стан антиоксидантної системи порожнини рота (нормалізація активності каталази та індексу АПІ, через 6 місяців достовірних відмінностей між групами немає), підвищити місцевий антимікробний захист (активність лізоциму у пацієнтів першої групи дещо знижується, але переважає вихідні дані у 1,6 разів; у пацієнтів другої групи збільшується у 2,32 рази, порівнюючи із даними до лікування), знизити ступінь мікробного обсіменіння (через 6 місяців аплікації «Квертуліну» знижують активність уреазу у 1,2 рази, «Леквіну» – у 2 рази у порівнянні із даними до лікування) та як наслідок нормалізувати мікробіоценоз порожнини рота, що наочно відображає СД, розрахований за А.П.Левицьким (у пацієнтів

першої групи через 6 місяців СД знижений у 1,97 разів, у пацієнтів другої групи – у 4,3 рази у порівнянні із даними до лікування).

За результатами біохімічного аналізу ротової рідини застосування мукозоадгезивних фітогелів «Квертулін» та «Леквін» у пацієнтів із супутнім ХГД, асоційованим із НР, дозволило через 6 місяців спостереження знизити активність запального процесу, на що вказує зниження активності еластази та вмісту МДА (застосування «Квертуліну» та «Леквіну» сприяє зниженню активності еластази 44,4% та 63,5% відповідно; вміст МДА досягає вихідного рівня у пацієнтів першої групи, та є нижчим на 25% у порівнянні із вихідними даними у пацієнтів другої групи), покращити стан антиоксидантного захисту порожнини рота (у пацієнтів першої групи через 1 місяць активність каталази та індекс АПІ зростають в 1,8 та 2,0 рази відповідно, через 6 місяців знижуються до вихідного рівня; в другій групі через 1 місяць активність каталази та індекс АПІ зростають у 2,0 та 2,4 рази відповідно, та через 6 місяців спостереження залишились на тому ж рівні), підвищити активність місцевого неспецифічного імунітету (у пацієнтів першої групи активність лізоциму через 1 місяць збільшується у 1,7 разів у порівнянні із даними до лікування, тоді як через 6 місяців його активність дещо знижується та переважає вихідні дані у 1,6 разів; у пацієнтів другої групи через 1 місяць активність лізоциму підвищена у 1,8 разів, через 6 місяців – 1,9 разів, порівнюючи із даними до лікування), знизити ступінь мікробного обсіменіння (застосування «Квертуліну» знижує активність уреаз через 1 та 6 місяців у 1,31 та 1,23 рази відповідно у порівнянні із даними до лікування, застосування «Леквіну» дозволяє досягти зниження активності уреаз через 1 та 6 місяців у 1,9 у 2,7 рази відповідно) та як наслідок нормалізувати мікробіоценоз порожнини рота, що наочно відображає СД, розрахований за А.П.Левицьким (через 6 місяців у пацієнтів першої групи СД знижений у 1,98 разів, у пацієнтів другої групи – у 3,6 рази у порівнянні із даними до лікування).

Ідентифікація бактерії НР в ротовій порожнині пацієнтів із хелікобактер-асоційованими ХГ та ХГД до та після застосування додатково до базової

терапії ХКГ мукозoadгезивних поліфункціональних фітогелів у різні терміни спостереження показала, що у пацієнтів першої групи до лікування за даними ПЛР оральний НР виявлявся у 52,4%, за даними ШУТ – у 85,7% випадків. Через 6 місяців після проведеного лікування за даними ПЛР оральний НР був виявлений лише у 15% пацієнтів, ШУТ був позитивним у 35% обстежених. У пацієнтів другої групи до лікування за даними ПЛР НР виявлявся у 41,7% обстежених, тоді як ШУТ був позитивним у 83,3% випадків. Через 6 місяців за результатами ПЛР оральний НР був виявлений лише у 9,5% пацієнтів, в свою чергу, за результатами ШУТ – лише у 28,6% випадків.

Отже, застосування мукозoadгезивних поліфункціональних фітогелів сприяє поступовому зменшенню кількості як орального НР, так і загальної уреазної активності (тобто не відбувається зсуву оральної мікробіоти у бік патогенної та умовно-патогенної мікрофлори).

Отриманий позитивний ефект здійснюється за рахунок активних компонентів фітогелів, в першу чергу, завдяки біофлавоноїду кверцетину та гепатопротектору лецитину. Також до складу фітогелів «Квертулін» та «Лецитин» входить пребіотик інулін, разом з яким кверцетин та лецитин стимулюють місцевий неспецифічний імунітет порожнини рота, сприяють розмноженню індигенної пробіотичної мікрофлори ротової порожнини. До складу обох фітогелів введений цитрат кальцію, який є найбільш легко засвоюваною формою кальцію та лимонної кислоти, та проявляє пребіотичні, мукозопротекторні та протизапальні властивості, що разом посилює дію інших компонентів.

Отже, застосування запропонованих мукозoadгезивних фітогелів «Квертулін» та «Леквін» у пацієнтів із ХКГ, що перебігає на тлі хелікобактер-асоційованої патології ШКТ, які наразі проходять курс АХБТ, чинить позитивний багатосторонній ефект на тканини порожнини рота в цілому та тканини пародонта зокрема, сприяючи ліквідації запального процесу в тканинах пародонта, знижуючи рівень перекисного окислення ліпідів і підвищуючи активність антиоксидантних ферментів. Крім того, вони

проявляють імуностимулюючу дію, підвищуючи активність місцевого неспецифічного імунітету ротової порожнини, знижують мікробне обсіменіння ротової порожнини та нормалізують склад оральної мікробіоти, і як наслідок знижуючи ступінь орального дисбіозу.

При застосуванні фітогелю «Леквін» спостерігається достовірно більш виражений позитивний ефект у динаміці спостереження, що, на наш погляд, пов'язано із введеним до його складу додатковим компонентом лецитином, який обумовлює мембраностабілізуючу та мембранопротекторну властивості.

Матеріали даного розділу наведено у наступних наукових працях:

1. Шнайдер С.А. Лікувально-профілактична дія на стан ротової порожнини хворих на гастрит мукозо-адгезивних фітогелів «Квертулін» і «Леквін» / С.А.Шнайдер, С. І. Богату, І. І. Яременко, О.А.Любченко, І.О.Селіванська // Вісник стоматології. – 2018. – №4. – С.24-28.

2. Bogatu S.I. The effect of mucosal-adhesive phytogels “Kvertulin” and “Lekvin” on the state of the oral cavity in patients with Helicobacter pylori-associated pathology of gastroduodenal area by the data of dental indices / S.I.Bogatu // Journal of Education, Health and Sport. – 2019. – №9 (1). – P.165-184.

3. Богату С.І. Стоматопротекторна дія антидисбіотичних засобів у хворих на гастродуоденіт / С.І.Богату, І.І.Яременко, О.А.Любченко, І.О.Селіванська // Одеський медичний журнал. – 2019. – №1. – С.34-38.

4. Богату С.І. Вплив лецитинвмісного мукозоадгезивного фітогелю на стан тканин ротової порожнини у пацієнтів із хронічним гастродуоденітом (ХГД) на тлі антихелікобактерної терапії / С.І.Богату // Медицина третього тисячоліття: міжвузівська конференція молодих вчених та студентів, м.Харків, 29-31 січня 2019 р.: тези допов. – Харків, 2019. – С.536-539.

5. Поліфункціональний антидисбіотичний засіб «Леквін» та його застосування для профілактики стоматологічних захворювань (методичні рекомендації) / А.П.Левицький, О.А.Макаренко, І.О.Селіванська [та ін.]. – Одеса: КП «Одеська міська друкарня», 2018. – 16с.

РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

У дисертації обґрунтовано комплекс заходів для лікування та профілактики хронічного катарального гінгівіту у пацієнтів із хелікобактер-асоційованою патологією шлунково-кишкового тракту (хронічним гастритом та гастродуоденітом), на тлі антихелікобактерної терапії, який включає в себе, крім стандартних рекомендацій, призначення додатково мукозoadгезивних поліфункціональних фітогелів з пребіотиком та антиоксидантом «Квертулін» та з пребіотиком, антиоксидантним, мембранопротектором «Леквін».

Дослідження проведено згідно з біоетичними вимогами (протокол №131-в від 02.11.2018 року комісії з біоетики ОНМедУ), збереження конфіденційності щодо особистої інформації про пацієнтів. Досліджувалися пацієнти із захворюваннями пародонта на тлі хелікобактер-асоційованої патології ШКТ (ХГ та ХГД), які одночасно проходили курс стоматологічного лікування, а також знаходились на амбулаторному лікуванні в гастроентерологічному відділенні та приймали препарати антихелікобактерної терапії (згідно із Протоколом).

Для виконання задач дисертаційної роботи дослідження проводилось у два етапи. На *першому етапі* роботи нашою метою було визначити вплив хелікобактер-асоційованих захворювань ШКТ на стан тканин пародонта, а також провести клінічний аналіз впливу АХБТ на стан тканин пародонтального комплексу у різні періоди спостереження, та обґрунтувати необхідність проведення додаткової підтримуючої терапії в порожнині рота для досягнення тривалої ремісії та попередження рецидивів захворювання. На *другому етапі* нашої роботи проводили оцінку ефективності запропонованих мукозoadгезивних поліфункціональних фітогелів з пребіотиком та антиоксидантом «Квертулін» та з пребіотиком, антиоксидантним, мембранопротектором «Леквін» клініко-лабораторними методами.

На *першому етапі* роботи брали участь 43 пацієнти віком 18-35 років (15 чоловіків та 28 жінок) із захворюваннями пародонта на тлі хелікобактер-асоційованої патології ШКТ (група порівняння). На *другому етапі* у нашому

дослідженні брало участь 45 пацієнтів віком 18-35 років, серед яких 10 чоловіків та 35 жінок, із встановленим діагнозом хронічного катарального гінгівіту та супутньою хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ (ХГ та ХГД), які для оцінки ефективності лікувально-профілактичної дії запропонованих мукозoadгезивних поліфункціональних фітогелів були розділені на дві групи.

Пацієнти всіх трьох груп отримували АХБТ (потрійна терапія за схемою, яка включала в себе два антибактеріальних препарати та ППП, а також пре-та пробіотики для загального застосування), призначену лікарем-гастроентерологом. На *першому етапі* дослідження пацієнтам групи порівняння в порожнині рота проводили базову терапію захворювань пародонта згідно із Протоколом. На *другому етапі* дослідження пацієнти першої групи отримували базове стоматологічне лікування ХКГ та додатково їм проводилася місцева терапія у порожнині рота із застосуванням мукозoadгезивного фітогелю «Квертулін» (до складу якого входить пребіотик інουλін, біофлавоноїд кверцетин та цитрат кальцію); тоді як пацієнтам другої групи проводилось базове стоматологічне лікування захворювань пародонта та додатково місцева терапія у порожнині рота із застосуванням мукозального фітогелю «Леквін» (основний компонент – гепатопротектор лецитин, також до складу входять пребіотик інουλін, біофлавоноїд кверцетин та цитрат кальцію). Фітогелі застосовували у вигляді аплікацій на слизову оболонку порожнини рота щоденно двічі на день протягом двох тижнів. Після проведення професійної гігієни порожнини рота пацієнтів навчали як застосовувати мукозoadгезивний фітогель в домашніх умовах. Фітогель наносили тонким шаром (в об'ємі 0,5 мл) на ясна та слизову оболонку порожнини рота за допомогою гігієнічної палички та залишали в такому вигляді на 15-20 хв, після чого пацієнтам не можна було їсти і пити впродовж 20-30 хв. Отже, одну аплікацію фітогелю проводили в стоматологічному кріслі, другу – пацієнти проводили самостійно в домашніх умовах ввечері, після прийому їжі та гігієнічної чистки зубів.

Критерії включення пацієнтів до досліджуваних груп були наступними: вік – 18-35 років; верифікований діагноз хронічного гастриту та хронічного гастродуоденіту, асоційованих із НР; проведення антихелікобактерної терапії; відсутність іншої соматичної патології; інформована згода пацієнтів на проведення досліджень.

Для порівняння було також сформовано контрольну групу із 42 пацієнтів того ж віку без соматичної патології, в тому числі шлунково-кишкового тракту та гепато-біліарної системи.

Клінічне обстеження передбачало поглиблене вивчення стоматологічного статусу, а саме стан присінку ротової порожнини (глибину, місце прикріплення вуздечок); стан зубних рядів (прикус, ступінь рухомості зубів, травматична оклюзія); власне ротову порожнину (стан слизової оболонки порожнини рота, прикріплення вуздечки, сухість, наявність зубних відкладень (м'які, тверді, над'ясенні та під'ясенні), пігментованого зубного нальоту, індекс ураження каріесом КПВ, наявність неприємного запаху з порожнини рота), стан тканин пародонта (індекс РМА в модифікації Parma, індекс кровоточивості за Мюлеманном, проба Шиллера-Писарева, визначали глибину пародонтального карману та втрату епітеліального прикріплення) і рівень гігієни порожнини рота (індекси Silness-Loe, Stallard та зубного каменю). Для визначення стану кісткової тканини проводили рентгенологічне дослідження (ортопантомограму).

У ротовій рідині обстежуваних пацієнтів оцінювали швидкість салівації, визначали рівень маркерів запалення (активність еластази, вміст МДА), показник мікробного обсіменіння – активність уреаз, стан неспецифічного імунітету – активність лізоциму, активність антиоксидантного ферменту каталази, а також вміст білка. За співвідношенням відносних активностей уреаз і лізоциму розраховували ступінь дисбіозу за А.П.Левицьким, а за співвідношенням активності каталази і вмісту МДА розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс АПІ.

Для верифікації діагнозу ХГ та ХГД всім пацієнтам проводилася ЕФГДС із проведенням біопсії (біопсійний матеріал брали із антрального відділу, тіла шлунку та ДПК) для проведення гістологічного дослідження та ШУТ (для діагностики інфекції НР). ШУТ проводили за допомогою тест-систем «Хелпіл-тест» промислового виробництва (ТОВ «Асоціація Медицини и Аналітики», С.-Петербург, РФ).

В порожнині рота здійснювали діагностику інфекції НР за допомогою ПЛР та ШУТ, останній проводили тест-системами промислового виробництва «Хелпіл-тест». В якості біоматеріалу використовували зубний наліт, отриманий методом зіскоба з вестибулярної поверхні молярів верхньої та нижньої щелеп за допомогою стерильної гладилки.

В результаті клінічного обстеження пацієнтів із хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ (хронічний хелікобактерний гастрит та гастродуоденіт) у всіх пацієнтів були виявлені зміни у тканинах пародонта запально-деструктивного характеру – у 81,4% обстежених хронічний катаральний гінгівіт, в той час як у 18,6% – хронічний генералізований пародонтит початкового та першого ступеню. Отже, в структурі захворювань пародонта найпоширенішим є хронічний катаральний гінгівіт з наявністю симптомів кровоточивості ясен, набряку ясеневих сосочків та маргінального краю ясен, порушенням рельєфу ясен. Особливу увагу привертає переважання запального компонента над деструктивним та дистрофічним у структурі патології пародонта.

Після проведеної базової терапії ХКГ, що тривала протягом курсу АХБТ, пацієнти спочатку відзначали покращення стану тканин порожнини рота, проте вже через 1 місяць при об'єктивному обстеженні з'являлись перші ознаки захворювань пародонта, через 3 місяці пацієнти вже відзначали повернення деяких симптомів захворювань ясен таких як кровоточивість ясен, яка виникає як під час чищення зубів, так і під час вживання їжі, неприємний запах з рота. При об'єктивному обстеженні виявляються значні відкладення м'якого зубного нальоту, над- і під'ясеневого зубного каменю, що займає до

½ коронки зуба, пігментований зубний наліт на поодиноких зубах, розташований циркулярно в ділянці шийки зуба. Ясна в ділянці нижніх фронтальних зубів набряклі, застійно гіперемовані, вершини міжзубних сосочків негострі, кровоточать при зондуванні. При огляді через 6 місяців пацієнти відзначають посилення симптомів захворювань пародонта, що підтверджується при об'єктивному обстеженні та визначенні пародонтальних індексів.

Результати динамічного спостереження за пацієнтами із ХКГ та супутньою хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ наступні. Так, гігієнічні індекси Silness-Loe, Stallard та зубного каменю через 1 місяць були нижчими у 2,87, 2,2 та 9,9 разів відповідно у порівнянні із даними до лікування, що відповідало доброму рівню гігієни порожнини рота, через 6 місяців індекси Silness-Loe, Stallard та зубного каменю збільшуються у 1,2, 1,15 та 1,45 рази у порівнянні із аналогічними даними, отриманими через 3 місяці спостереження, досягають та переважають аналогічні показники до лікування, що відповідає незадовільному рівню гігієни. Стан тканин пародонта за даними пародонтальних індексів змінювався наступним чином. Через 1 місяць індекс РМА знизився на 44,5%, через 3 місяці спостерігаємо збільшення індексу РМА у 1,1 разів у порівнянні із даними, отриманими через 1 місяць після лікування, але він не досягає вихідного рівня, через 6 місяців індекс РМА збільшується у 1,5 рази у порівнянні із даними після лікування, та майже досягає вихідного рівня. Аналогічна тенденція спостерігається і з пробєю Шиллера-Писарева, і з індексом кровоточивості. Результати визначення проби Шиллера-Писарева свідчать на її зниження через 1 місяць у 1,75 рази, що підтримується протягом наступних місяців, але при огляді через 6 місяців значення проби Шиллера-Писарева зростає у 1,6 разів у порівнянні із даними, отриманими через 1 місяць після початку лікування, при цьому досягаючи майже вихідного рівня. Індекс кровоточивості за Мюлеманном при визначенні через 1 місяць знижується майже у 2 рази, дещо зростає при огляді через 3 місяці, але максимуму досягає через 6 місяців спостережень – зростає

у 1,74 рази порівнюючи із результатами, отриманими через два тижні після закінчення лікування.

Результати проведеного до лікування біохімічного аналізу ротової рідини у пацієнтів із поєднаною хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ (ХГ та ХГД), виявили наступні зміни у порожнині рота: посилення запальних процесів (у пацієнтів із ХГ та ХГД підвищена активність еластази на 56,7% та 83,3% відповідно), процесів перекисного окиснення ліпідів (у пацієнтів із ХГ та ХГД вміст МДА збільшений у 1,05 та 1,3 рази відповідно), зниження активності системи антиоксидантного захисту (активність каталази у пацієнтів із ХГ та ХГД знижена на 10% та 57% відповідно, індекс АПІ знижений на 38,5% та 29,2% відповідно), зниження місцевої неспецифічної резистентності (зниження активності лізоциму у пацієнтів із ХГ та ХГД в 2,9 та 1,95 разів відповідно), та як наслідок розвиток орального дисбіозу (СД у пацієнтів із ХГ та ХГД збільшений у 6,8 та 19 разів відповідно), який відіграє вирішальну роль у розвитку та погіршенні перебігу запально-дистрофічних процесів ротової порожнини, проте у пацієнтів із супутнім хелікобактер-асоційованим ХГД виявлені порушення перевищують аналогічні показники у пацієнтів із супутнім ХГ.

Після закінчення стоматологічного та гастроентерологічного лікування пацієнтам, що брали участь у дослідженні, з метою динамічного спостереження був проведений повторний біохімічний аналіз ротової рідини через 1 та 6 місяців.

Аналізуючи дані щодо швидкості саливації у пацієнтів із супутнім ХГ та ХГД, через два тижні після проведення базової терапії ХКГ вона знизилась – на 10,1% та 5,45% відповідно, тоді як проведений через 6 місяців біохімічний аналіз показав тенденцію до збільшення швидкості саливації.

Аналогічна тенденція спостерігалась і у зміні вмісту білка у ротовій рідині під впливом проведеного базового лікування: у пацієнтів із ХГ та ХГД через 1 місяць вміст білка знижується в 1,23 та 1,35 рази відповідно, та вже через 6 місяців вміст білка у ротовій рідині пацієнтів із супутнім ХГ,

асоційованим із НР, збільшується у 1,2 рази у порівнянні із попередньо отриманими даними, та повертається до рівня на початку лікування, у пацієнтів із супутнім ХГД – досяг вихідного рівня.

Результати біохімічного аналізу, проведеного через 1 місяць, свідчать, що проведення базового стоматологічного лікування у даної групи пацієнтів сприяє зменшенню запальних процесів в тканинах пародонта. Так, у пацієнтів із хелікобактер-асоційованим ХГ та ХГД відбувається зниження активності еластази у 1,31 та 1,38 рази відповідно, а вмісту МДА – у 1,4 та 1,44 рази відповідно. Через 6 місяців біохімічний аналіз показав достовірне збільшення активності еластази в ротовій рідині у пацієнтів як з ХГ, так і з ХГД, асоційованими із НР, – у 1,64 ($p_2 < 0,01$) та 1,65 ($p_2 < 0,001$) рази відповідно у порівнянні із даними через 1 місяць, та навіть збільшеними у порівнянні із даними до лікування, а також достовірне підвищення вмісту МДА у пацієнтів із ХГ та ХГД у 2,1 рази ($p_2 < 0,001$), що у 1,25 та 1,2 рази переважало вихідні дані.

Надалі вивчали стан антиоксидантної системи порожнини рота. Проведення базової терапії ХКГ сприяло підвищенню активності каталази через 1 місяць від початку лікування на 25,9% у пацієнтів із ХГ та на 84,6% у пацієнтів із ХГД. Проведений через 6 місяців біохімічний аналіз показав достовірне зниження активності каталази: у пацієнтів із ХГ – на 35,3% ($p_2 < 0,05$), у пацієнтів із ХГД – на 54,2% ($p_2 < 0,001$) у порівнянні із даними, отриманими через 1 місяць.

Пропорційно до цього відбувається і зміни індексу АПІ. Так, визначений через 1 місяць індекс АПІ у пацієнтів із супутніми хелікобактер-асоційованими ХГ та ХГД підвищений у 2,84 та 1,45 рази відповідно, що вказує на покращення стану АОС після проведення базової терапії. Проте через 6 місяців спостерігаємо погіршення ситуації – достовірне зниження індексу АПІ у пацієнтів із хелікобактер-асоційованими ХГ та ХГД – у 3,2 та

4,6 рази відповідно у порівнянні із даними, отриманими через 1 місяць, але нижче за показники, отримані на початку лікування.

Стан місцевого неспецифічного імунітету та рівень мікробного обсіменіння вивчали за такими показниками як активність лізоциму та уреазі. Через два тижні після проведеного базового лікування активність уреазі знижується на 45,5% у пацієнтів із супутнім ХГ типу В та на 61,1% у пацієнтів із супутнім хелікобактерним ХГД.

Одночасно з цим відбувається підвищення активності одного з основних показників антимікробного захисту ротової порожнини – лізоциму. Так, через 1 місяць у пацієнтів із супутніми ХГ та ХГД, асоційованими із НР, активність лізоциму збільшується на 29,6% та 22,5% відповідно.

Біохімічні дослідження, проведені через 6 місяців, свідчать про збільшення мікробного обсіменіння ротової порожнини, на що вказує зростання активності уреазі – у пацієнтів із ХГ у 2,67 рази, тоді як у пацієнтів із ХГД – у 3,5 рази у порівнянні із даними, отриманими через два тижні після закінчення лікування, що свідчить про зміщення рівноваги оральної мікробіоти у бік патогенної та умовно-патогенної. Результати визначення активності уреазі через 6 місяців переважають результати визначення цього показника до лікування.

Одночасно відбувається зниження активності лізоциму, що вказує на зниження місцевої неспецифічної реактивності у порожнині рота. У пацієнтів із ХКГ, поєднаним із ХГ та ХГД, асоційованими із НР, через 6 місяців активність лізоциму знижується у 1,67 та 1,75 рази відповідно у порівнянні із даними через 1 місяць, та стає нижче аналогічних показників, визначених на початку лікування.

Проведення базової терапії у пацієнтів із ХГ та ХГД, асоційованими із НР, через 1 місяць від початку лікування сприяло зниженню СД у 3,58 та 6 разів відповідно, тоді як при визначенні цього показника через 6 місяців відмічаємо, що у пацієнтів із ХГ СД підвищується у 4,47 рази ($p_2 < 0,001$), а у пацієнтів із ХГД – у 6,1 рази ($p_2 < 0,001$) у порівнянні із даними, отриманими

через два тижні після закінчення лікування, та не відрізняються від вихідних високих значень ($p_1 > 0,3$).

Базове стоматологічне лікування ХКГ у пацієнтів із хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ, що наразі проходять курс АХБТ, не дає стійкого протизапального, антимікробного та антиоксидантного ефекту, що призводить до рецидивів захворювань пародонта та скорочення періодів ремісії.

Результати ідентифікації бактерії НР в ротовій порожнині у пацієнтів даної групи із хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ наступні: за даними ПЛР у ротовій порожнині бактерія ідентифікується у 45,5% випадків, за результатами ШУТ – у 86%. Після проведеної базової терапії ХКГ та курсу АХБТ через 1 місяць у ротовій порожнині за результатами ПЛР НР був виявлений у 27,3% обстежених, в той же час ШУТ був позитивним у 85,3% пацієнтів даної групи. Через 3 місяці за результатами ПЛР НР був виявлений у 35,0% пацієнтів, за результатами ШУТ позитивний результат був отриманий у 90,3% випадках. Через 6 місяців за результатами ПЦР оральний НР був виявлений у 44,4% обстежених, ШУТ був позитивним майже у 100% випадків. Отримані результати ШУТ свідчать про те, що порожнина рота є резервуаром бактерії НР, та, незважаючи на проведену АХБТ, досягти повної елімінації бактерії в різних біотопах порожнини рота не вдається, що підтверджується нашими дослідженнями, проведеними в динаміці (через 1,3 та 6 місяців після проведеного курсу антибактеріальної терапії бактерія НР зберігається в порожнині рота), та узгоджується із даними літератури.

Можна припустити, що у ротовій порожнині ШУТ показує загальну уреазну активність, оскільки уреазу в порожнині рота можуть виробляти інші мікроорганізми (наприклад, *Streptococcus* spp, *Actinomyces* spp тощо), тобто результати ШУТ свідчать про збільшення загальної уреазної активності, що в цілому вказує не лише на наявність НР в порожнині рота, але і про збільшення числа умовно-патогенної та патогенної мікрофлори, що на тлі зниження місцевої неспецифічної реактивності призводить до підтримання та

поглиблення орального дисбіозу, що є патогенетичною основою прогресування захворювань пародонта.

Таким чином, для лікування ХКГ у даної групи пацієнтів недостатньо проведення лише базової терапії захворювань пародонта, тому доцільно додатково проводити підтримуючу терапію в порожнині рота для досягнення тривалої ремісії та попередження рецидивів захворювання.

Нами було запропоновано включити додатково в схему лікування антидисбіотичні засоби патогенетичної дії для місцевого застосування у ротовій порожнині, до складу яких входять пребіотики, біофлавоноїди та гепатопротектор, – це мукозoadгезивні поліфункціональні фітогелі – фітогель «Квертулін» (перша група) та фітогель «Леквін» (друга група), клінічну ефективність яких оцінювали на наступному етапі дисертаційної роботи, а також порівнювали ефективність цих гелів між собою.

В результаті клінічного спостереження за пацієнтами першої та другої групи отримали наступні результати.

У пацієнтів першої групи, які додатково до базової терапії ХКГ застосовували аплікації фітогелю «Квертулін» протягом курсу АХБТ, показники дентальних індексів достовірно знизились вже після закінчення лікування та зберігались на досягнутому рівні протягом періоду спостереження. Так, через 6 місяців гігієнічні індекси Silness-Loe, Stallard та зубного каменю у порівнянні із даними до лікування були нижчими у 1,15, 1,12 та 2,6 рази відповідно, що підтвердилось клінічно покращенням гігієнічного стану та відповідало задовільному рівню гігієни порожнини рота. Стан тканин пародонта також покращився вже після закінчення лікування, що підтверджувалось суб'єктивно, клінічно та даними визначення пародонтальних індексів, при цьому впродовж періоду спостереження показники пародонтальних індексів поступово знижувались. Так, індекс РМА через два тижні після закінчення лікування достовірно зменшився у 1,77 рази, через 3 місяці – достовірно знизився у 1,83 рази, через 6 місяців індекс РМА виявився майже у 2 рази нижчим у порівнянні із даними до лікування.

Аналогічна ситуація спостерігалась і з результатами визначення проби Шиллера-Писарева та індексу кровоточивості. Протягом півроку від початку лікування значення проби Шиллера-Писарева поступово зменшувалось, досягши нормальних показників через 6 місяців – достовірно нижчі у 1,8 разів у порівнянні із вихідними даними. Індекс кровоточивості за Мюлеманном через два тижні після закінчення лікування знизився у 1,6 рази, поступово продовжуючи знижуватися протягом наступних місяців та через 6 місяців був достовірно знижений у 1,84 рази у порівнянні із даними до лікування.

У пацієнтів другої групи із ХКГ та супутньою хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ, які додатково до базової терапії ХКГ застосовували фітогель «Леквін», значення гігієнічних та пародонтальних індексів знизилися одразу після закінчення лікування. Так, індекси Silness-Loe, Stallard та зубного каменю у порівнянні із даними до лікування достовірно знизились у 3,4, 2,3 та 4,3 рази відповідно, що свідчить про хороший рівень гігієни, та знаходились на одному рівні протягом періоду динамічного спостереження.

Стан пародонтальних тканин за результатами клінічного обстеження значно покращився, що підтверджується даними визначення пародонтальних індексів у різні періоди спостереження. Так, індекс РМА через 1 місяць достовірно знизився у 1,94 рази, через 6 місяців – у 2,5 рази у порівнянні із даними до лікування. Аналогічна ситуація спостерігалась і з результатами визначення проби Шиллера-Писарева та індексу кровоточивості. Показники проби Шиллера-Писарева через 1 місяць знизились у 1,6 разів, через 3 місяці – у 1,7 разів, через 6 місяців спостережень значення проби Шиллера-Писарева було у 1,9 рази нижчим за вихідні дані у цій групі пацієнтів. Індекс кровоточивості за Мюлеманном через два тижні після закінчення лікування знизився у 1,63 рази, поступово продовжуючи знижуватися протягом наступних місяців та через 6 місяців був достовірно знижений у 2,2 рази у порівнянні із даними до лікування.

Результати біохімічних досліджень корелюють із даними клінічного обстеження та підтверджують поліфункціональну дію фітогелів. Так, у пацієнтів із супутнім хронічним хелікобактерним гастритом застосування «Квертуліну» та «Леквіну» дозволило через 6 місяців знизити активність запального процесу (зниження активності еластази. на 36% у пацієнтів першої групи та на 60,7% у пацієнтів другої групи, у яких вдалося досягти відповідних показників соматично здорових пацієнтів та одночасно достовірно нижчих, ніж у пацієнтів першої групи). Застосування мукозоадгезивних фітогелів у пацієнтів із супутнім хелікобактер-асоційованим ХГ сприяло нормалізації стану антиоксидантної системи порожнини рота (нормалізація активності каталази та індексу АПІ, через 6 місяців достовірних відмінностей між групами немає), дозволило підвищити місцевий антимікробний захист (у пацієнтів першої групи активність лізоциму через 1 місяць збільшується у 1,71 рази у порівнянні із даними до лікування, тоді як через 6 місяців його активність дещо знижується та переважає вихідні дані у 1,6 разів; у пацієнтів другої групи через 1 місяць вдалося досягти збільшення активності лізоциму у 2,2 рази, через 6 місяців – у 2,32 рази, порівнюючи із даними до лікування), знизити ступінь мікробного обсіменіння (застосування «Квертуліну» дозволяє знизити активність уреазі через 1 та 6 місяців у 1,5 та 1,2 рази відповідно у порівнянні із даними до лікування, тобто активність уреазі дещо збільшується через 6 місяців спостереження, тоді як застосування «Леквіну» сприяє зниженню активності уреазі у 1,64 рази через 1 місяць та у 2 рази через 6 місяців) та як наслідок нормалізувати мікробіоценоз порожнини рота, що наочно відображає СД, розрахований за А.П.Левицьким (у пацієнтів першої групи через 1 місяць СД знижений у 2,69 рази у порівнянні із вихідними даними та у 1,97 разів через 6 місяців, тоді як у пацієнтів другої групи через 1 місяць від початку лікування СД знижений у 3,76 рази, а через 6 місяців – у 4,3 рази у порівнянні із вихідними даними).

За результатами біохімічного аналізу ротової рідини застосування мукозоадгезивних фітогелів «Квертулін» та «Леквін» у пацієнтів із супутнім

ХГД, асоційованим із НР, дозволило через 6 місяців знизити активність запального процесу, на що вказує зниження активності еластази та вмісту МДА (застосування «Квертуліну» та «Леквіну» сприяє зниженню активності еластази через 1 місяць на 38,1% та 46%, через 6 місяців – на 44,4% та 63,5% відповідно порівнюючи із даними до лікування; застосування «Квертуліну» сприяє зниженню вмісту МДА через 1 місяць на 11,3% та вже через 6 місяців досягає вихідного рівня; аплікації «Леквіну» дозволили знизити вміст МДА через 1 місяць на 14,3%, та на 25% через 6 місяців у порівнянні із даними до лікування), покращити стан антиоксидантного захисту порожнини рота (у пацієнтів першої групи, які додатково застосовували «Квертулін» через 1 місяць активність каталази та індекс АПІ зростають в 1,8 та 2,0 рази відповідно, та вже через 6 місяців знижуються до вихідного рівня; в другій групі, пацієнти якої застосовували «Леквін», через 1 місяць активність каталази та індекс АПІ зростають у 2,0 та 2,4 рази відповідно, та через 6 місяців спостереження залишились на тому ж рівні), підвищити активність місцевого неспецифічного імунітету (у пацієнтів першої групи активність лізоциму через 1 місяць збільшується у 1,7 разів, тоді як через 6 місяців його активність дещо знижується, але переважає вихідні дані у 1,6 разів; у пацієнтів другої групи через 1 місяць вдалося досягти збільшення активності лізоциму у 1,8 разів, через 6 місяців – 1,9 разів, порівнюючи із даними до лікування), знизити ступінь мікробного обсіменіння (застосування «Квертуліну» сприяє зниженню активності уреазы через 1 та 6 місяців у 1,31 та 1,23 рази відповідно у порівнянні із даними до лікування, тобто через 6 місяців відбувається дещо збільшення активності уреазы, тоді як застосування «Леквіну» дозволяє досягти зниження активності уреазы у 1,9 рази через 1 місяць, підтримувати на такому рівні та сприяє подальшому зниженню у 2,7 рази через 6 місяців спостереження) та як наслідок нормалізувати мікробіоценоз порожнини рота, що наочно відображає СД, розрахований за А.П.Левицьким (у пацієнтів першої групи через 1 місяць СД знижений у 2,3 рази у порівнянні із вихідними даними та у 1,98 разів через 6 місяців, тоді як у пацієнтів другої групи через 1

місяць СД знижений у 3,4 рази, а через 6 місяців – у 3,6 рази у порівнянні із даними до лікування).

Підсумовуючи отримані результати біохімічних досліджень ротової рідини пацієнтів із хронічним катаральним гінгівітом та із різними хелікобактер-асоційованими захворюваннями ШКТ – хронічний гастрит та гастродуоденіт, можна сказати наступне. Біохімічні показники ротової рідини такі як вміст білка, вміст маркерів запалення, показники АОС, фактори неспецифічного місцевого імунітету та мікробного обсіменіння ротової порожнини, а також показник орального дисбіозу (ступінь дисбіозу, визначений біохімічним методом) у пацієнтів із хронічним гастродуоденітом, асоційованим із НР, збільшені у порівнянні із пацієнтами із хронічним гастритом типу В та із соматично здоровими пацієнтами. Такі відмінності у біохімічних показниках ротової рідини можна пояснити більшою поширеністю запального процесу в межах ШКТ – уражується слизова оболонка не лише шлунку, а і ДПК.

Зважаючи на очікуваний позитивний ефект після проведеного курсу лікування із застосуванням поліфункціональних фітогелів «Квертулін» та «Леквін», та знаючи про антихелікобактерну дію біофлавоноїду кверцетину, який входить до складу обох гелів, а також звертаючи увагу на їх антидисбіотичну дію, ми вирішили на даному етапі нашої роботи у пацієнтів першої та другої груп із верифікованим діагнозом хронічного гастриту та гастродуоденіту, асоційованих із НР, провести діагностику інфекції НР у ротовій порожнині методом ПЛР та ШУТ.

У пацієнтів першої групи із хелікобактер-асоційованими захворюваннями ШКТ на початку лікування в ротовій порожнині за даними ПЛР НР виявлявся у 52,4% випадків, за даними ШУТ – у 85,7% випадків. Через 1 місяць за даними ПЛР НР виявлявся у 38,1%, за результатами ШУТ – у 61,9% обстежених. Через 3 місяці спостережень за результатами ПЛР оральний НР був виявлений у 30% пацієнтів, а через 6 місяців – лише у 15% пацієнтів. Результати, отримані при проведенні ШУТ, також свідчать про зниження

кількості НР-позитивних випадків. Так, через 3 місяці за результатами ШУТ НР був виявлений у 45% обстежених, через 6 місяців - у 35% пацієнтів.

У пацієнтів другої групи до лікування за даними ПЛР НР виявлявся у 41,7% обстежених, ШУТ був позитивним у 83,3% випадків. Через 1 місяць від початку лікування результати ПЛР свідчили про виявлення бактерії НР у порожнині рота у 25% пацієнтів, а за результатами ШУТ – у 58,3%. Через 3 місяці спостережень за результатами ПЛР оральний НР був виявлений у 16,7% пацієнтів, а через 6 місяців – лише у 9,5% пацієнтів. В свою чергу, за результатами ШУТ через 3 місяці НР виявлявся у 45,8% пацієнтів, а через 6 місяців – лише у 28,6% випадків.

Отже, у пацієнтів цих груп внаслідок застосування мукозoadгезивних поліфункціональних фітогелів відбувається поступове зменшення кількості як орального НР, так і загальної уреазної активності (тобто не відбувається зсуву оральної мікробіоти у бік патогенної та умовно-патогенної мікрофлори, про що свідчать результати ШУТ). Це можна пояснити, по-перше, антидисбіотичною дією поліфункціональних фітогелів «Квертулін» та «Леквін» (завдяки пребіотику інуліну, який входить до їх складу) за рахунок стимуляції росту та розмноження пробіотичної мікрофлори порожнини рота та підвищенню активності неспецифічного місцевого імунітету, а, по-друге, антихелікобактерною активністю кверцетину, який входить до складу обох гелів. Обидва гелі є ефективними, проте застосування фітогелю «Леквін» дозволяє досягти позитивних змін у віддалені терміни спостереження.

Отриманий позитивний ефект від застосування мукозoadгезивних поліфункціональних фітогелів «Квертулін» та «Леквін» здійснюється за рахунок активних компонентів фітогелів, в першу чергу, завдяки біофлавоноїду кверцетину та гепатопротектору лецитину. Біофлавоноїд кверцетин, який є основним компонентом «Квертуліну», проявляє виражену антиоксидантну дію, пригнічуючи утворення активних форм кисню та пероксидів, мембрано- та ангіопротекторну дії, та має протизапальний ефект, зумовлений інгібуванням ферментів запалення (гіалуронідази, фосфоліпази

A2, ліпооксигенази, протеїнкінази С та ін.). Крім того, кверцетин проявляє антимікробну дію, пригнічуючи розмноження умовно-патогенної та патогенної мікрофлори, саме *Helicobacter pylori*, проявляючи антихелікобактерну активність. Лецитин, вбудовується в структуру ушкоджених мембран і відбувається відновлення порушеної бар'єрної функції і цілісності подвійного ліпідного шару клітинних мембран, проявляючи таким чином мембраностабілізуючу та мембранопротекторну функцію, проявляє антиоксидантні властивості, виражений протизапальний ефект, має ангіопротекторну та пролонговану пародонтопротекторну дії. По-друге, ефект фітогелю «Леквін» можна пояснити синергетичною дією кверцетину та лецитину, коли вони одночасно присутні у складі препарату.

Також до складу фітогелів «Квертулін» та «Лецитин» входить пребіотик інουλін, разом з яким кверцетин та лецитин стимулюють місцевий неспецифічний імунітет порожнини рота, сприяють розмноженню індигенної пробіотичної мікрофлори ротової порожнини, що призводить до нормалізації мікробного пейзажу порожнини рота, проявляючи таким чином антидисбіотичну дію. До складу обох фітогелів введений цитрат кальцію, який є найбільш легко засвоюваною формою кальцію та лимонної кислоти, та проявляє пребіотичні, мукозопротекторні та протизапальні властивості, що разом посилює дію інших компонентів.

Таким чином запропоновані мукозoadгезивні фітогелі «Квертулін» та «Леквін» показали свою клінічну ефективність у пацієнтів із ХКГ на тлі хелікобактер-асоційованої патології ШКТ, які наразі проходять курс ерадикаційної терапії. Застосування фітогелів чинить позитивний багатосторонній ефект на тканини порожнини рота в цілому та тканини пародонта зокрема, сприяє ліквідації запального процесу в тканинах пародонта, знижує рівень перекисного окиснення ліпідів і підвищує активність антиоксидантних ферментів. Крім того, вони проявляють імуностимулюючу дію, підвищуючи активність місцевого неспецифічного імунітету ротової порожнини, знижують мікробне обсіменіння ротової порожнини та

нормалізують склад оральної мікробіоти, і як наслідок знижуючи ступінь орального дисбіозу.

Обидва гелі є ефективними, але ефект від застосування фітогелю «Квертулін» короткотривалий, немає стійкої ремісії, тоді як при застосуванні фітогелю «Леквін» спостерігається достовірно більш виражений позитивний ефект, що підтверджується позитивною динамікою клінічних та біохімічних показників, як у найближчі, так і у віддалені періоди спостереження.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування та науково-практичне рішення актуального завдання сучасної стоматології, пов'язаного з підвищенням ефективності лікування хронічного катарального гінгівіту у пацієнтів із хелікобактер-асоційованою патологією шлунково-кишкового тракту, що проходять курс антихелікобактерної терапії.

1. В результаті клінічного обстеження у всіх пацієнтів молодого віку із хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ (хронічний хелікобактерний гастрит та гастродуоденіт) достовірно були виявлені патологічні зміни у тканинах пародонта. Переважаючим діагнозом в 81,4% випадках був хронічний катаральний гінгівіт.

2. За результатами біохімічного аналізу ротової рідини у пацієнтів із поєднаною хелікобактер-асоційованою патологією шлунково-кишкового тракту (хронічним гастритом та гастродуоденітом), у порожнині рота виявлено посилення запальних процесів (активність еластази підвищена на 56,7% та 83,3%), процесів перекисного окиснення ліпідів (вміст МДА збільшений у 1,05 та 1,3 рази), зниження активності системи антиоксидантного захисту (активність каталази знижена на 10% та 57%, індекс АПІ знижений на 38,5% та 29,2%), зниження місцевої неспецифічної резистентності (зниження активності лізоциму в 2,9 та 1,95 разів), та як наслідок розвиток орального дисбіозу (СД у пацієнтів із хронічним гастритом та гастродуоденітом збільшений у 6,8 та 19 разів відповідно).

3. У пацієнтів із підтвердженим гастроентерологічним діагнозом хелікобактер-асоційованої патології ШКТ за результатами ПЛР у ротовій порожнині бактерія *Helicobacter pylori* ідентифікується у 45,5% випадків, та у 86% за даними ШУТ. Після проведеного курсу базової терапії ХКГ НР у порожнині рота через 1 місяць за даними ПЛР був виявлений у 27,3% випадків, через 3 місяці – у 35%, через 6 місяців – у 44,4% випадків; за результатами ШУТ через 1 місяць – у 85,3%, через 3 місяці – у 90,3%, через 6 місяців – майже у 100% випадків.

Це свідчить про те, що ШУТ є менш достовірним методом діагностики орального НР, показує загальну уреазну активність та може слугувати непрямим методом діагностики змін у складі оральної мікробіоти, що вказують на зміщення рівноваги у бік патогенної та умовно-патогенної мікрофлори.

4. Результати клініко-лабораторних досліджень дозволяють довести швидке рецидивування ХКГ після курсу антихелікобактерної терапії і свідчать про недостатність базової терапії для лікування ХКГ у даного контингенту пацієнтів. Через 3 місяці у більшості пацієнтів за даними гігієнічних та пародонтальних індексів відбувається достовірне погіршення клінічної ситуації (РМА % збільшується у 1,1 рази через 3 місяці та у 1,5 рази через 6 місяців у порівнянні із даними після лікування та майже досягає вихідного рівня), а біохімічні показники ротової рідини вказують на відсутність стійкого протизапального (у пацієнтів із ХГ та ХГД достовірне підвищення активності еластази у 1,64 та 1,65 разів відповідно, вміст МДА достовірно збільшується у 2,1, рази у порівнянні із даними через 1 місяць, переважаючи аналогічні показники до лікування), антиоксидантного (у пацієнтів із ХГ та ХГД достовірне зниження активності каталази (на 35,3% та 54,2% відповідно) та індексу АПІ (у 3,2 та 4,6 рази відповідно) у порівнянні із даними через 1 місяць) та антимікробного (зниження активності лізоциму у пацієнтів із ХГ та ХГД у 1,67 та 1,75 рази відповідно у порівнянні із даними через 1 місяць) ефекту.

5. Для лікування ХКГ у пацієнтів на тлі хелікобактер-асоційованої патології ШКТ запропоновано схему місцевого лікування із застосуванням мукозоадгезивних поліфункціональних фітогелів «Квертулін» та «Леквін». Аплікації фітогелю «Квертулін» дозволяють знизити активність запального процесу (активність еластази у пацієнтів із ХГ та ХГД знижується на 36% та 44,4% відповідно), підвищити антиоксидантний (відбувається нормалізація активності каталази та індексу АПІ у пацієнтів із ХГ та ХГД) та неспецифічний антимікробний (активність лізоциму у пацієнтів із ХГ та ХГД підвищується у

1,6 разів) захист та як наслідок нормалізувати мікробіоценоз порожнини рота (СД у пацієнтів із ХГ та ХГД знижується у 1,97 та 1,98 разів відповідно), а також сповільнюють ріст НР в порожнині рота (за даними ПЛР обсіменіння порожнини рота НР зменшується у 3,5 рази).

6. Застосування фітогелю «Леквін» сприяє зниженню активності запального процесу, на що вказує зниження активності еластази у хворих на ХГ та ХГД на 60,7% та 63,5% відповідно, підвищенню антиоксидантного (активність каталази та індекс АПІ збільшуються в 1,8 та 2,4 рази відповідно у пацієнтів із ХГД та нормалізуються відповідні показники у пацієнтів із ХГ) та неспецифічного антимікробного (у пацієнтів із ХГ та ХГД активність лізоциму збільшується в 2,32 та 1,9 рази відповідно) захисту та як наслідок нормалізується мікробіоценоз порожнини рота (СД знижується у пацієнтів із ХГ та ХГД у 4,3 та 3,6 рази відповідно), відбувається зменшення хелікобактерної експансії порожнини рота (за даними ПЛР – у 4,4 рази). Застосування «Леквіну» є більш ефективним та має більш довготривалу лікувальну дію.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Пацієнтам із хелікобактер-асоційованою патологією шлунково-кишкового тракту після консультації гастроентеролога та встановлення діагнозу рекомендована консультація лікаря-стоматолога.

2. Рекомендувати пацієнтам із верифікованим діагнозом хелікобактерного гастриту та гастродуоденіту проводити діагностику інфекції *Helicobacter pylori* також і в порожнині рота з метою оптимізації схем лікування.

3. Для профілактики та лікування хронічного катарального гінгівіту у пацієнтів із хелікобактер-асоційованою патологією шлунково-кишкового тракту на тлі антихелікобактерної терапії рекомендовано додатково до базової терапії захворювань пародонта застосування кверцетин- та лецитинвмісного мукозоадгезивних поліфункціональних фітогелів «Квертулін» та «Леквін», які застосовуються у вигляді аплікацій на слизову оболонку порожнини рота об'ємом 0,5мл щоденно двічі на день (вранці та ввечері), після прийому їжі та гігієнічної чистки зубів (після нанесення гелю не пити, не їсти протягом 20-30 хв), впродовж двох тижнів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Цепов Л. М. Межсистемные связи при болезнях пародонта / Л. М. Цепов, А. И. Николаев // Пародонтология. — 2003. — №2. — С.19–24.
2. Горбачёва И.А. Единство системных патогенетических механизмов при заболеваниях внутренних органов, ассоциированных с генерализованным пародонтитом / И.А.Горбачёва, А.И.Кирсанов, Л.Ю.Орехова // Стоматология. — 2004. — № 3. — С.6–11.
3. Карабушина И.В. Влияние ретенционных аппаратов, изготовленных из различных материалов, на ткани полости рта и желудок у больных хроническим гастритом: дис...канд.мед.наук /И.В.Карабушина. — Саратов, 2005. — 156с.
4. Горбачёва И.А. Патогенетическая коморбидность заболеваний внутренних органов и полости рта / И.А.Горбачёва // Пародонтология. — 2008. — № 3 (48). — С.3–5.
5. Лепилин А.В. Патология пародонта при заболеваниях желудочно-кишечного тракта / А.В.Лепилин, О.В.Еремин, Л.Ю.Островская, А.В.Еремин // Пародонтология. — 2008. — №4 (49). — С.10-17.
6. Еремин О.В. Коморбидность болезней пародонта и желудочно-кишечного тракта / О.В.Еремин, А.В.Лепилин, И.В.Козлова [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2009. — Т.5. — №3. — С.393-398.
7. Косюга С.Ю. Особенности проявления *Helicobacter pylori* на слизистой оболочке полости рта / С.Ю.Косюга, С.Э.Варванина // Современные проблемы науки и образования. — 2015. — №1; URL: <http://www.science-education.ru/121-18335>
8. Цепов Л. М. Поражение слизистой оболочки полости рта и языка у лиц с патологией желудочно-кишечного тракта / Л.М.Цепов, Е.Л.Цепова // Вестник Смоленской медицинской академии. — 2011. — №1. — С.76-78.
9. Лукиных Л.М. Болезни полости рта / Л.М.Лукиных [и др.]. — Н.Новгород: НГМА, 2004. — 510с.

10. Данилевський М.Ф. Терапевтична стоматологія: підручник: У 4т. – Т.4. Захворювання слизової оболонки порожнини рота / М.Ф.Данилевський, А.В.Борисенко, М.Ю.Антоненко та ін. – К.: Медицина, 2010. – 640с.
11. Терапевтическая стоматология в 3-х частях: Часть 3: Заболевания слизистой оболочки рта: учебник / Под ред.Г.М.Барера. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 256с.
12. Осипова Ю.Л. Оценка эффективности эрадикационной терапии у больных воспалительными заболеваниями пародонта на фоне хронического геликобактерного гастрита / Ю.Л.Осипова, Н.В.Булкина // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т.7. – №1 (приложение). – С.282-284.
13. Малий М.Ю. Епідеміологія захворювань пародонта: віковий аспект / М.Ю.Малий, М.Ю.Антоненко // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2013. – №4. – С.41-43.
14. Димитрова А.Г. Распространённость и интенсивность заболеваний пародонта у студентов НМУ / А.Г.Димитрова // Современная стоматология. – 2015. – №3. – С.23-25.
15. Холодняк О.В. Поширеність та структура захворювань тканин пародонта в осіб молодого віку / О.В.Холодняк // Клінічна та експериментальна патологія. – 2015. – Т. XIV. – №3(53). – С.159-162.
16. Осипова Ю.Л. Оптимизация комплексной терапии хронического генерализованного катарального гингивита / Ю.Л.Осипова, Н.В.Булкина // Медицинский совет. – 2016. – №19. – С.131-133.
17. Чобанов Р.Э., Мамедов Р.М. Особенности клинического течения и эффективность лечения воспалительных заболеваний пародонта, ассоциированных *Helicobacter pylori* / Р.Э.Чобанов, Р.М.Мамедов // Международный медицинский журнал. – 2009. – №4. – С.80-83.
18. Бойченко О.М., Сідаш Ю.В. Поширеність захворювання тканин пародонта у хворих на ІХС / О.М.Бойченко, Ю.В.Сідаш // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2013. – Т.13. – №3 (43). – С.13-15.

19. Антоненко М.Ю. Оптимізація передопераційної підготовки в комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит / М.Ю.Антоненко, Н.А.Зелінська, О.А.Значкова [та ін.] // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2016. – №2. – С.8-11.
20. Манащук Н.В. Взаємозв'язок патології пародонта та шлунково-кишкового тракту / Н.В.Манащук, Н.В. Чорній, В.В.Шманько // Клінічна стоматологія. – 2011. – №1-2. – С.23-27.
21. Драгомирецька М.С. Розповсюдженість зубно-щелепних деформацій і захворювань тканин пародонта в дорослих у різні вікові періоди / М.С.Драгомирецька, Б.М.Мірчук, О.В.Деньга // Український стоматологічний альманах. – 2010. – №1 (2). – С.51-57.
22. Терапевтическая стоматология: учебник: в 3-х ч. / Под ред. Г.М.Барера. – М.:ГЭОТАР-Медиа, 2008. – Ч.2 – Болезни пародонта. – 224с.: 236 ил.
23. Цепов Л.М. Роль микрофлоры в возникновении воспалительных заболеваний пародонта / Л.М.Цепов, Н.А.Голева // Пародонтология. – 2009. – №1 (50). – С.7-12.
24. Кузенко Є.В. Запальні захворювання пародонта: патогенез та морфогенез: монографія / Є.В.Кузенко, А.М.Романюк. – Суми: Сумський державний університет, 2016. – 137с.
25. Цепов Л.М. Диагностика, лечение и профилактика заболеваний пародонта / Л.М.Цепов, А.И.Николаев, Е.А.Михеева . - 3-е изд., испр. и доп. — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — 272 с.: ил.
26. Арутюнов С.Д. Заболевания пародонта и «системные болезни»: известное прошлое, многообещающее будущее / С.Д.Арутюнов, Н.В.Плескановская, А.В.Наумов [и др.] // Пародонтология. – 2009. – №1(50). – С.3-6.
27. Косенко К.Н. Риск развития и особенности течения заболеваний пародонта у больных с мочекаменной болезнью /К.Н.Косенко, Л.В.Гончарук // Вісник стоматології. – 2006. – №3. – С.28-32.

28. Булкина Н.В. Клинические и иммуноморфологические особенности течения хронического генерализованного пародонтита на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Н.В.Булкина, Ю.Л.Осипова // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – №5. – С.213-216.

29. Бойцанюк С.І. Особливості клінічного перебігу захворювань пародонта у хворих із різною супутньою патологією / С.І.Бойцанюк, М.С.Залізник, Н.В.Чорній [та ін.] // *Клінічна стоматологія*. – 2016. – №2. – С.14-19.

30. Кильмухаметова Ю.Х. Заболевания пародонта на фоне соматических патологий / Ю.Х.Кильмухаметова, В.М.Батиг, И.И.Абрамчук // *Молодой учёный*. – 2017. – №26 (100). – С.57-62.

31. Сурмаев Э.В. Особенности диагностики и пародонтологического лечения пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*: дис... на соискание учен. степени канд.мед.наук / Э.В.Сурмаев. – М., 2004.

32. Арутюнов С.Д. Состояние тканей пародонта у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori* / С.Д.Арутюнов, И.В.Маев, Н.В Романенко // *Российский стоматологический журнал*. – 2004. – №5. – С.8-9.

33. Гончарук Л.В. Взаимосвязь воспалительных заболеваний пародонта и соматической патологии / Л.В.Гончарук, К.Н.Косенко, С.Ф.Гончарук // *Современная стоматология*. – 2011. – №1. – С.37-40.

34. Лукина Г.И. Морфофункциональные особенности слизистой оболочки полости рта у больных с заболеваниями органов пищеварения: автореф. дис... на соискание учен.степени канд.мед.наук / Г.И.Лукина. – М., 2011. – 45с.

35. Мкртчян З.Г. Методы и средства эрадикации *Helicobacter pylori* в ротовой полости / З.Г.Мкртчян // *Новый армянский медицинский журнал*. – 2011. – Т.5. – №3. – С.41-45.

36. Чуйкин С.В. Оптимизация лечения гингивита и пародонтита у больных с язвенной болезнью желудка, ассоциированной с *Helicobacter pylori* инфекцией / С.В.Чуйкин, Т.В.Баширова // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – №6. https://elibrary.ru/download/elibrary_17388296_13316171.pdf

37. Проданчук А.І. Захворювання пародонта і соматична патологія / А.І.Проданчук, І.Д.Кіюн, М.О.Кройтер // Буковинський медичний журнал. – 2012. – Т.16. – №2 (62). – С.164-168.

38. Швець І.Є. Лікування генералізованого пародонтиту у хворих на хронічні запальні процеси шлунково-кишкового тракту з використанням мінеральної води курорту Моршин: дис... на здобуття ступеня канд. мед. наук / І.Є.Швець. – Львів, 2015. – 177 с.

39. Шкитин В.А. Роль *Helicobacter pylori* в патологии человека / В.А.Шкитин, А.И.Шпирна, Г.Н.Старовойтов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2002. – №2. – Т.4. – С.128-145.

40. Аруин Л.И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л.И.Аруин, Л.Л.Капуллер, В.А.Исаков. – М., «Триада-Х», 1998. – 496с.

41. Пиманов С.И. Эзофагит, гастрит и язвенная болезнь. – Медицинская книнга, Н.Новгород: Изд-во НГМА, 2000. – 378с.

42. Ткач С. М. Инфекция *H. pylori* как основная причина желудочного канцерогенеза // Здоров'я України. — 2009. — № 1. — С. 32-33.

43. Передерій В.Г., Ткач С.М. Основи внутрішньої медицини. Том 1. / Підручник для студентів вищих навчальних закладів. – Вінниця: Нова Книга, 2009. – 640с.:іл.

44. Григорьев П.Я., Яковенко А.В. Клиническая гастроэнтерология: Учебник для студентов медицинских вузов, врачей и курсантов учреждений последипломного образования. – М.: Медицинское информационное агентство, 2001. – 704с.

45. Маев И.В. Инфекция *Helicobacter pylori*: [монография] / И.В.Маев, А.А.Самсонов, Д.Н.Андреев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 256с.
46. Аруин Л.И. Хронический гастрит / Л.И.Аруин, П.Я.Григорьев, В.А.Исаков, Э.П.Яковенко. – Амстердам,1993. – 362с.
47. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Гастроэнтерология. Национальное руководство / В.Т.Ивашкин, Т.Л.Лапина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 704с.
48. Ахмедов В.А. Практическая гастроэнтерология: Руководство для врачей. – ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. – 416с.
49. Скрыпник И.Н.Современная антихеликобактерная терапия: успехи и пути преодоления неудач / И.Н.Скрыпник // Здоров'я України. – 2014. – С.21.
50. Цитопротекция и канцеропревенция в гастроэнтерологии: слово ведущим экспертам (по материалам VIII Украинской гастроэнтерологической недели) // Здоров'я України. Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія. – 2015. – №4(38). – С.28-29.
51. Shimoyama T. Helicobacter pylori in oral ulcerations / T.Shimoyama, N.Horie, T.Kato, [et al.]// J Oral Sci.– 2000. – Vol.42(4). – P.225-9.
52. Helicobacter pylori transiently in the mouth may participate in the transmission of infection / D.G.Silva, E.M.B. Tinoco, G.A.Rocha [et al.] // Mem Inst Oswaldo Cruz. – 2010. – Vol. 105(5). – P.657-660.
53. Momtaz H. Study of Helicobacter pylori genotype status in saliva, dental plaques, stool and gastric biopsy samples / H.Momtaz, N.Souod, H.Dabiri, M.Sarshar // World Journal of Gastroenterology –2012. – Vol.18. – Issue 17. – P.2105–11.
54. Testerman T.L.Beyond the stomach: An updated view of Helicobacter pylori pathogenesis, diagnosis and treatment / T.LTesterman, J.Morris // World Journal of Gastroenterology. – 2014. – №20 (36). – P.12781-12808.
55. Shahnawaz K. Association of Helicobacter pylori Infection in Dental Plaque and Gastric Infections / K.Shahnawaz, H.Tabassum, K.Shahnawaz // International Journal of Scientific Study. – 2015. – Vol.3. – Issue 2. – P.64-67.

56. Gomes C.C. Recurrent aphthous stomatitis and *Helicobacter pylori* / C.C.Gomes, R.S.Gomez, L.G.Zina, F.R.Amaral // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. – 2016. – Vol.21 (2). – P.e187-91.

57. Yee J.K.C. Are the view of *Helicobacter pylori* colonized in the oral cavity an illusion? / J.K.C. Yee // *Experimental & Molecular Medicine*. – 2017. – Vol.49. – P.e397; doi:10.1038/emm.2017.225

58. Krzyzek P. Oral *Helicobacter pylori*: Interactions with host and microbial flora of the oral cavity / P.Krzyzek, G.Gosciniak // *Dent Med Probl*. – 2018. – Vol.55 (1). – P.75-82.

59. Афанасенкова Т.Е. Достижение длительной ремиссии у пациентов, страдающих хроническим эрозивным гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori* / Т.Е.Афанасенкова // *Научные исследования: от теории к практике. Медицинские науки*. – 2015. – Т.1. – №2 (3). – С.115-119.

60. Цимбалистов А.В. Влияние стоматологического статуса больных язвенной болезнью на инфицированность полости рта и слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* / А.В.Цимбалистов, Н.С.Робакидзе // *Институт стоматологии*. – 2000. – №3. – С.16-18.

61. Базилян Э.А. Сравнение инвазивных и неинвазивных методов выявления *Helicobacter pylori* в желудке и полости рта у больных с кислотозависимыми заболеваниями / Э.А.Базилян, И.В.Маев, Е.Н.Николаева [и др.] // *РЖГТК*. – 2008. – №4. – С.32-37.

62. De La Garza-Ramos M.A. Prevalence of *Helicobacter pylori* in saliva and dental plaque related to periodontal disease and gastritis // M.A. De La Garza-Ramos, R.A.Elizondo-Pereo, B.Pereyra-Alferez [et al.] // *African Journal of Microbiology Research*. – 2013. – Vol.7(21). – P.2505-2509.

63. Gonzalez-Salazour F. Dental plaque of children as probable *Helicobacter pylori* reservoir / F.Gonzalez-Salazour, J.G.Gerardo-Aviles, J. Castro Garza [et al.] // *African Journal of Microbiology Research*. – 2014. – Vol.8(35). – P.3220-3229/

64. Adler I. Helicobacter pylori and oral pathology: relationship with the gastric infection / I.Adler, A.Muino, S.Aguas [et al.] // World Journal of Gastroenterology. – 2014. – Vol.20(29). – P.9922-35.

65. Афанасенкова Т.Е. Надо ли проводить эрадикацию Helicobacter pylori в ротовой полости при хроническом эрозивном гастрите / Т.Е.Афанасенкова, В.С.Дукова, Т.Н.Янковая // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2014. – Т.13. – №3. – С.73-76.

66. Сойхер М.Г. Совершенствование диагностики и комплексного лечения больных с Helicobacter pylori-ассоциированной патологией желудочно-кишечного тракта : автореф. дис... на соискание учен. степени канд.мед.наук / М.Г.Сойхер. – Ставрополь, 1998. – 23с.

67. Борисенко А.В. Взаимосвязь микрофлоры пародонтальных карманов с течением генерализованного пародонтита у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / А.В.Борисенко, Ю.Г.Коленко, О.В.Линовицкая // Современная стоматология. – 2002. – №1. – С.39-42.

68. Робакидзе Н.С. Состояние полости рта у Helicobacter pylori-инфицированных больных при различных вариантах течения язвенной болезни: автореф. дис... на соискание учен. степени канд.мед.наук / Н.С.Сойхер. – Санкт-Петербург, 2000. – 21с.

69. Мосеева М.В. Helicobacter pylori в развитии кариеса зубов / М.В.Мосеева, Е.В.Белова, Я.М.Вахрушев // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – №2. – С.19-21.

70. Орлова Е.С. Повышение эффективности местного лечения хронических воспалительных заболеваний слизистой оболочки рта, ассоциированных с Helicobacter pylori-инфекцией / Е.С.Орлова, С.В.Чуйкин, Г.М.Акмалова, А.В.Брагин // Медицинская наука и образование Урала. – 2015. – №2. – Вып.1. – С.22-25.

71. Беліков О.Б. Причини втрати зубів у хворих на кислотозалежні захворювання шлунково-кишкового тракту (огляд літератури) / О.Б.Беліков,

О.І.Рощук // Науковий вісник Міжнародного гуманітарного університету. – 2013. – №5. – С.4-7.

72. Електронний документ «Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Диспепсія», 2012.

73. Електронний документ «Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки», 2014.

74. Дугина В.В. Изучение новых путей оптимизации эрадикации *Helicobacter pylori* у больных с хронической дуоденальной язвой / В.В.Дугина, Н.С.Хрулева // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – Т.5. – №2. – С.200-203.

75. Маев И.В. Побочные эффекты антихеликобактерной терапии в лечении пациентов с заболеваниями пародонта / И.В.Маев, Р.А.Айвазова, А.А.Самсонов, Н.Г.Андреев // Фарматека. – 2012. – №11(244). – С.63-67.

76. Бабак О.Я. Антихеликобактерная терапия: акцент на пробиотики / О.Я.Бабак, А.Д.Башкирова // Український терапевтичний журнал. – 2015. – №1. – С.91-94.

77. Левицкий А.П., Волянский Ю.Л., Скидан К.В. Пребиотики и проблема дисбактериоза. – Харьков, ЭДЕНА, 2008. – 100с.

78. Томилина Т.В. Развитие дисбиоза в десне крыс, получавших линкомицин / Т.В.Томилина // Український стоматологічний альманах. – 2013. – №5. – С.9-11.

79. Левицкий А.П. Пародонтопротекторное действие квертулина при экспериментальном иммунодефиците / А.П.Левицкий, Т.В.Томилина, И.И.Соколова // Вісник стоматології. – 2013. – №2. – С.2-6.

80. Воронкова Г.В. Лікувально-профілактична дія мукозального гелю «Симбітер» на ясна щурів з експериментальним дисбіозом / Г.В.Воронкова, Л.В.Смаглюк, А.П. Левицький // Вісник проблем біології та медицини. – 2013. – №1. – С.234-237.

81. Поліщук Т.В. Алгоритм використання пре- і пробіотику для корекції локального дисбіозу при хронічному генералізованому катаральному гінгівіті в дітей /Т.В.Поліщук, П.М.Скрипников // Український стоматологічний альманах. – 2013. – №3. – С.85-91.
82. Левицкий А.П. Применение антидисбиотических средств в стоматологии / А.П.Левицкий // Вісник стоматології. – 2014. – №3. – С.89-92.
83. Глазунов О.А. Применение биофлавоноидов для лечения заболеваний тканей пародонта при метаболическом синдроме (экспериментальные исследования) / О.А.Глазунов // Український стоматологічний альманах. – 2015. – №1. – С.5-10.
84. Rasmussen L.T. et al. Helicobacter pylori detection in gastric biopsies, saliva and dental plaque of Brazilian dyspeptic patients // Mem Inst Oswaldo Cruz. – 2010. – Vol.105(3). – P.326-330.
85. Salama N.R. Life in the human stomach: persistence strategies of the bacterial pathogen Helicobacter pylori / N.R.Salama, M.L.Hartung, A.Muller // Nature reviews. Microbiology. – 2013. – Vol.11. – P.385-399.
86. Brennan D.E. Molecular detection of Helicobacter pylori antibiotic resistance in stool vs biopsy samples / D.E.Brennan, J.Omorogbe, M.Hussey [et al.] //World J Gastroenterol. – 2016. – Vol.22(41). – P.9214-9221.
87. Chitsazi M.T. Helicobacter pylori in the dental plaque: Is it of diagnostic value for gastric infection? / M.T.Chitsazi, E.Fattahi, R.M.Z.Farahani, Fattahi Sh. // Med Oral Patol Oral Cir Bucal. – 2006. – Vol.11. – P.E325-8.
88. Khalifa M.M. Helicobacter pylori: a poor man's gut pathogen? / M.M.Khalifa, R.R.Sharaf, R.K. Aziz // Gut Pathogens. – 2010. – Vol. 2. – 2. <http://www.gutpathogens.com/content/2/1/2>
89. Brown L.M. Helicobacter pylori: epidemiology and routes of transmission / Brown L.M. // Epidemiol Rev. – 2000. – №22 (2). – P.283-297.
90. Авраменко А.А, Гоженко А.И., Гойдык В.С. Язвенная болезнь (очерки клинической патофизиологии) [монография] // А.А.Авраменко, А.И.Гоженко, В.С.Гойдык. – Одесса, 2008. – 304с.

91. Eusebi L.H. Epidemiology of *Helicobacter pylori* Infection / L.H.Eusebi, R.M.Zagari, F.Bazzoli // *Helicobacter*. – 2014. – Vol. 19 (1). – P.1-5.
92. Hooi J.K.Y. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis / J.K.Y.Hooi, W.Y.Lai, W.K.Ng, M.M.Y.Suen // *Gastroenterology*. – 2017. – Vol.153. – P.420-429.
93. Tonkic A. Epidemiology and Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection / A.Tonkic, M.Tonkic, P.Lehours, F. Megraud // *Helicobacter*. – 2012. – Vol.17. – Issue s1. – P.1-8.
94. Харченко Н.В. Сучасні можливості застосування препаратів вісмуту у хворих із гастродуоденальною патологією / Н.В.Харченко, І.Я.Лопух, І.А.Коруля, К.В.Баранніков // *Гастроентерологія*. – 2013. – №1(47). – С.48-53.
95. Коваленко О.М. Дуоденогастральний рефлюкс та його взаємозв'язок з інфекцією *Helicobacter pylori* / О.М.Коваленко, А.В.Саленко, Ю.С.Бреславець // *Гастроентерологія*. – 2015. – №3(57). – С.15-17.
96. Goh K.L. Epidemiology of *Helicobacter pylori* Infection and Public Health / K.L.Goh, W.-Kh.Chan, S.Shiota, Y.Yamaoka // *Helicobacter*. – 2011. – Vol.16(01). – P.1-9.
97. Bauer B. The human gastric pathogen *Helicobacter pylori* and its association with gastric cancer and ulcer disease / B.Bauer, T.F.Mayer // Hindawi Publishing Corporation. *Ulcers*. –2011. – Article ID 340157, 23 pages.
98. Рахманин Ю.А. Распространённость и пути трансмиссии пилорической хеликобактерной инфекции. I. Трансмиссия от человека к человеку / Ю.А.Рахманин, С.В.Герман // *Гигиена и санитария*. – 2014. – №4. – 10-13.
99. Percival S.L. Transmission of *Helicobacter pylori* and the role of water and biofilms / S.L.Percival, J.G.Thomas // *Journal of Water and Health*. – 2009. – №3 (7). – P.469-477.

100. Vale F.F. Transmission pathway of *Helicobacter pylori*: Does food play a role in rural and urban areas / F.F.Vale, J.M.B.Vitor // International Journal of Food Microbiology. – 2010. – Vol.138 (1-2). – P.1-12.
101. Garcia A. Biofilm and *Helicobacter pylori*: From environment to human host / A.Garcia, M.J.Salas-Jara, C.Herrera, C.Gonzalez // World Journal of Gastroenterology. – 2014. – Vol.20 (19). – P.5632-5638.
102. Calvet X. Diagnosis and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection / X.Calvet, M.J.Ramirez Lazaro, F.Megraud // Helicobacter. – 2013. – №1. – P.5-11. doi: 10.1111/hel.12071
103. Mamishi S. Intrafamilial transmission of *Helicobacter pylori*: genotyping of faecal samples / S.Mamishi, H.Eshaghi, S.Mahmoudi [et al.] // Br J Biomed Sci. – 2016. – Vol.73 (1). – P.38-43.
104. Сучасні концепції підходів до інфекції *Helicobacter pylori* – звіт консенсусу Маастрихт 2 – 2000 // Медицина світу. Спеціальний випуск «Педіатрія». – 2001.
105. Payão S.L.M. *Helicobacter pylori* and its reservoirs: A correlation with the gastric infection / S.L.M.Payão, L.T. Rasmussen // World J Gastrointest Pharmacol Ther. – 2016. – Vol.7(1). – P.126-132.
106. Каньовська Л.В. *Helicobacter pylori* як актуальна проблема сучасної гастроентерології (огляд літератури) / Л.В.Каньовська, А.В.Каушанська // Молодий вчений. – 2016. – №2 (29). – С.156-160.
107. Cellini R. Dynamic colonization of *Helicobacter pylori* in human gastric mucosa / R.Cellini, R.Grande, E.Di Campi [et al.] // Scand J Gastroenterol . – 2008. – №43. – P.178-185.
108. Cammarota G. Biofilm demolition and antibiotic treatment to eradicate resistant *Helicobacter pylori*: a clinical trial / G. Cammarota, G.Branca, F.Ardito [et al.] // Clin Gastroenterol Hepatol . – 2010. – №8. – P.817-820.

109. Yonezawa H. Assessment of *in vitro* biofilm formation by *Helicobacter pylori* / H.Yonezawa, T.Osaki, S.Kurata [et al.] // Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2010. – Vol.25(1). – P.s90-94.

110. Yonezawa H. Biofilm Formation by *Helicobacter pylori* and Its Involvement for Antibiotic Resistance / H.Yonezawa, T.Osaki, S.Kamiya // BioMed Research International . – 2015. –

111. Жуховицкий В.Г. Биопленка *Helicobacter pylori* in vitro и in vivo / В.Г.Жуховицкий, Т.А.Смирнова, Н.В.Шевлягина [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – Вып.141. – №5. – С.14-19.

112. Миленин Д.О. Микробная биоплёнка *Helicobacter pylori* и её роль в патогенезе язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / Д.О.Миленин // Фарматека. – 2010. – №20. – С.20-24.

113. Исаева Г.Ш. Микробиота, биоплёнки и *Helicobacter pylori* при заболеваниях гастродуоденальной зоны / Г.Ш.Исаева, В.Б.Зиатдинов // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т.95. – №5. – С.762-768.

114. Колеснікова О.В. Інфекція *Helicobacter pylori* – лише гастроентерологічна проблема? / О.В.Колеснікова, Т.Є.Козирєва // Сучасна гастроентерологія. – 2014. – №6(80). – С.137-141.

115. Атаман О.В. Патолофізіологія у двох томах: Підруч. для студ. вищ. мед. навч. закл. IVр. акред. Т.2: Патолофізіологія органів і систем / О. В. Атаман. - 2 - е вид., стереот. - Вінниця: Нова книга, 2017. - 448 с.

116. Файзуллина Р.А., Абдуллина Е.В. Факторы патогенности и вирулентности *Helicobacter pylori* и их роль в развитии хеликобактер-ассоциированной гастродуоденальной патологии / Р.А.Файзуллина, Е.В.Абдуллина // Практическая медицина. Гастроэнтерология. – 2011. – №1(49). – С.74-78.

117. Костюк О.В. Фактори патогенності *H.pylori*: генотипові основи та фенотипові прояви / О.В.Костюк // Профілактична медицина. – 2012. – №2(18). – С.65-70.

118. Томків З.В. Сучасний погляд на інфекцію *Helicobacter pylori* (огляд літератури) / З.В.Томків, Ю.С.Коржинський // Буковинський медичний вісник. – 2011. – Т.15. – №3 (59). – С.118-123.

119. Васильев Ю.В. Патогенетические аспекты *Helicobacter pylori* / Ю.В.Васильев // Международный медицинский журнал. – 2007. – №1. – С.53-64.

120. Ast J. Incidence of Genotypes of *Helicobacter Pylori* in Oropharyngeal SCC / J.Ast, J.Rotnag, E.Pavlik [et al.]// International Journal of Research in Science. – 2015. –Vol.1(3).

121. Кириллов В.А. Антилизозимная активность *Helicobacter pylori* / В.А.Кириллов, О.Б.Дронова // Физиология и патология пищеварения: материалы 18-я Всерос. науч. конф. с междунар. участием, 4-6 сент., 2002г. – Геленджик,2002. – С.78-79.

122. Павлов О.Н. Реакция иммунной системы слизистой оболочки на *Helicobacter pylori* / О.Н.Павлов // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2012. – №3. – С.41-47.

123. Осадчук М.А. Показатели пролиферации и апоптоза в патогенезе и прогнозировании течения заболеваний желудка, ассоциированных с *H.pylori* / М.А.Осадчук, Н.Ю.Коган, И.М.Кветной // РЖГГК. – 2007. – №4. – С.20-23

124. Булкина Н.В. Некоторые механизмы возникновения и прогрессирования воспалительных заболеваний пародонта у больных с сочетанной патологией желудочно-кишечного тракта / Н.В.Булкина, М.А.Осадчук // Пародонтология. – 2007. – №1 (42). – С.15-19.

125. Нейзберг Д.М. Роль эктопических очагов *Helicobacter pylori* при хроническом генерализованном пародонтите / Д.М.Нейзберг, И.Ю.Стюф // Пародонтология. – 2011. – №2(59). – С.9-13.

126. Miyabayashi H. Influence of oral *Helicobacter pylori* on the success of eradication therapy against gastric *Helicobacter pylori* / H.Miyabayashi, K.Furihata, T.Shimizu [et al.] // *Helicobacter*. – 2000. – Vol.5. – P. 30–37.

127. Yee J.K.C. Helicobacter pylori colonization of the oral cavity: A milestone discovery / J.K.C.Yee // World Journal of Gastroenterology. – 2016. – Vol.22(2). – P.641-648.

128. Островская Л.Ю. Эрадикация Helicobacter pylori в ротовой полости в профилактике рецидивов язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Л.Ю.Островская // Успехи современного естествознания. Материалы конференций. – 2005. – №7. – С.42.

129. Jia C.L. Effect of dental plaque control on infection of Helicobacter pylori in gastric mucosa / C.L.Jia, G.S.Jiang, C.H. Li, C.R.Li // Tex Dent J . – 2012. – №129 (10). – P.1069-1073.

130. Wang X.M. Oral Helicobacter pylori, its relationship to successful eradication of gastric H.pylori and saliva culture confirmation / X.M.Wang, K.C.Yee, N.Hazeki-Taylor [et al.] // Journal of physiology and pharmacology. – 2014. – Vol. 65(4). – P.559-566.

131. Yee J.K.C. Oral H.pylori Infection / J.K.C.Yee, X.M.Wang // JSM Gastroenterology and Hepatology. – 2016. – №4 (2). – P.1060.

132. Goll R. Helicobacter pylori stimulates a mixed adaptive immune response with a strong T-regulatory component in human gastric mucosa / R.Goll, F.Gruber, T.Olsen [et al.] // Helicobacter. – 2007. – № 12/3. – P.185-192.

133. Ogaya Y. Detection of Helicobacter pylori DNA in inflamed dental pulp specimens from Japanese children and adolescents / Y.Ogaya, R.Nomura, Y.Watanabe, K.Nakano // Journal of Medical Microbiology. – 2015. – Vol.64. – P.117–123.

134. Veiga N. Oral and gastric Helicobacter pylori: effects and associations / N.Veiga, C.Pereira, C.Resende [et al.] // PLoS ONE. – 2015. – Vol.10 (5). – P. e0126923. DOI: 10.1371/journal.pone.0126923

135. Panahi O. Helicobacter pylori & Oral cavity inflammation / O.Panahi, S.Rezaei, M.Marzi, M.Asghari // JPCS. – 2011. – Vol.2. – P.13-15.

136. Irani S. Detection of *Helicobacter pylori* in Oral Lesions / S.Irani, A.M.Esfahani, F.B.Zerehpash // *Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects*. – 2013. – Vol.7. – №4. – P.230-237.
137. Iamaroon A. Detection of *Helicobacter pylori* in recurrent aphthous ulceration by nested PCR / A.Iamaroon, S.Chaimano, S.Linpisarn [et al.]// *Journal of Oral Science*. – 2003. – Vol.45. – №2. – P.107-110.
138. Sayed A.A. Oral Cavity as an Extragastric Reservoir of *Helicobacter pylori* / A.A.Sayed, P.S.Anand, K.P.Kamath [et al.]// *Gastroenterology*. – 2014. ID 261369.
139. Lingling Z. Review of Research on the Relationship between Oral *Helicobacter pylori* and *H.pylori* infection / Z.Lingling // *Infection International*. – 2016. – Vol.5 (1). – P.5-10.
140. Berroteran A. Detection of *Helicobacter pylori* DNA in the oral cavity and gastroduodenal system of a Venezuelan population / A.Berroteran, M.Perrone, M.Correnti [et al.] // *J. Med. Microbiol.* — 2002. – Vol.51. – P.764–770.
141. Борисенко А.В., Линовицкая О.В. Роль микробных ассоциаций и *H. pylori* в развитии генерализованного пародонтита / А.В.Борисенко, О.В. Линовицкая // *Современная стоматология* — 2000. — №3. — С. 40-42.
142. Мосеева М.В. *Helicobacter pylori* в свете патогенеза межорганных связей при гастроэнтерологических заболеваниях / М.В.Мосеева, В.Ю.Хитров, Е.В.Белова // *Практическая медицина. Гастроэнтерология*. – 2011. – №1(49). – С.79-81.
143. Peng L. A Cross-Sectional Survey of Dental Caries, Oral Hygiene, and *Helicobacter pylori* Infection in Adults / L.Peng, Y.Ji, H.Shufang, D.Tianzheng [et al.] // *Asia Pac J Public Health*. – 2013. – Vol. 25(4). – P.49S-56S. doi: 10.1177/1010539513495555.
144. Dayanathi A.R. *Helicobacter pylori* and its role in oral diseases: A note on pathogenesis / A.R.Dayanathi, J.Sunitha, A.Ramamoorthy [et al.] // *Journal of Indian Academy of Dental Specialist Researchers*. – 2014. – Vol.1. – Issue 2. – P. 62-64.

145. Gulseren D. The relationship between recurrent aphthous stomatitis, and periodontal disease and *Helicobacter pylori* infection / D.Gulseren, A.Karaduman, D.Kutsal, R.M.Nohutcu // *Clin Oral Investig* . – 2016. – №20(8). – P.2055-2066.
146. Чобанов Р.Э. Пародонтальные карманы как биотопы накопления и жизнедеятельности *Helicobacter pylori* / Р.Э.Чобанов, Р.М.Мамедов // *Сибирский медицинский журнал*. – 2008. – №7. – С.72-73.
147. Kazanowska-Dygdala M. The presence of *Helicobacter pylori* in oral cavities of patients with leukoplakia and oral lichen planus / M.Kazanowska-Dygdala, I.Dus, M.Radwan-Oczko // *J Appl Oral Sci*. – 2016. – Vol. 24 (1). – P.18-23.
148. Сарсенбаева А.С., Игнатова Г.Л., Воротникова С.В. Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori*: Учебное пособие. – Челябинск, 2005. – 50с.
149. Шамсутдинова Р.А. Инфицирование *Helicobacter pylori*: методы диагностики. / Р.А.Шамсутдинова, А.Я.Чепурных, Е.А.Савиных [и др.] // *Вятский медицинский вестник*. – 2012. – №4. – С.61-68.
150. Сміян О.І. Сучасний погляд на діагностику *Helicobacter pylori* та порівняльний аналіз результатів дослідження / О.І.Сміян, О.П.Мощич, Т.П.Бинда, К.О.Сміян // *Вісник СумДУ. Серія «Медицина»*. – 2011. – №2. – С.101-107.
151. World Gastroenterology Organization Global Guideline: *Helicobacter pylori* in developing countries // *Journal of Digestive Diseases*. – 2011. – №12. – P.319-326. DOI: 10.1111/j.1751-2980.2011.00529.x
152. Бунова С.С. Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori*: современное состояние вопроса / С.С.Бунова, Л.Б.Рыбкина, И.А.Бакалов [и др.] // *Молодой учёный*. – 2012. – №12. – С.540-543.
153. Wang Y.K. Giagnosis of *Helicobacter pylori*: current options and developments / Y.K.Wang, F.C.Kuo, C.J. Liu [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2015. – №21(40). – P.11221-11235.

154. Фадеенко Г.Д., Никифорова Я.В. Методы диагностики *Helicobacter pylori*: современные возможности в 2010 году / Г.Д.Фадеенко, Я.В.Никифорова // Здоров'я України. – 2010. – №2. – С.8-10.

155. Методы диагностики хеликобактериоза: учеб.пособие / И.Г.Акопян, Н.В.Барышникова, Т.М.Григорян [и др.]; под ред.А.В.Козлова, В.П.Новиковой. – СПб.: «Издательство «Диалект», 2008. – 88с., ил.

156. Хомерики С.Г., Касьяненко В.И. Лабораторная диагностика инфекции *Helicobacter Pylori* / С.Г.Хомерики, В.И.Касьяненко. – С.Петербург: ООО «АМА», 2011. – 110с.

157. Лазебник Л.Б. *Helicobacter pylori*: распространённость, диагностика, лечение / Л.Б.Лазебник, Ю.В.Васильев, П.Л.Щербаков [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – №2. – С.3-7.

158. Новицкий А.О. Оптимізація мікробіологічного виявлення *Helicobacter pylori*: дис...на здобуття ступеня канд.мед.наук / А.О.Новицкий. – Вінниця, 2015. – 156с.

159. Дехнич Н.Н. Диагностика *Helicobacter pylori*-инфекции / Н.Н.Дехнич, И.А.Эденштейн // Вестник Смоленской медицинской академии. – 2009. – №1. – С.89-93.

160. Саторов С. *Helicobacter pylori* и хеликобактериоз: монография / С.Саторов. – Новосибирск: Издательство ЦРНС, 2015. – 96с.

161. Lopes A.I. *Helicobacter pylori* infection – recent developments in diagnosis / A.I.Lopes, F.F.Vale, M.Oleastro // World Journal of Gastroenterology. – 2014. – №20 (28). – P.9299-9313.

162. Степанов Ю.М. Маастрихтский консенсус-5: аналитический обзор положений / Ю.М.Степанов, И.А.Будзак // Гастроэнтерология. – 2017. – №1. – Т.51. – С.36-45.

163. Брагин Е.А. Динамика *Helicobacter pilori* –статуса полости рта среди врачей-стоматологов и членов их семей / Е.А.Брагин // Клиническая стоматология. – 2002. – №2. – С.35-37.

164. Палій І.Г. Стандарти діагностики та лікування кислотозалежних і *Helicobacter pylori*-асоційованих захворювань / І.Г.Палій // Український медичний часопис. – 2017. – №3 (119). – V/VI. – С.90-95.

165. Тарасенко Л.А. Хронический *Helicobacter pylori* ассоциированный гастрит и его роль в развитии рака желудка / Л.А.Тарсенко, С.В.Шиманец, В.С.Дударев [и др.] // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2015. – Т.14. – №1. – С.80-86.

166. Маев И.В. Что мы знаем о хроническом гастрите / И.В.Маев, А.А.Самсонов, Н.Г.Андреев, С.А.Кочетов // Фарматека. – 2011. – №10. – С.10-17.

167. Соломенцева Т.А. Хроническое воспаление в желудке – путь к канцерогенезу / Т.А.Соломенцева // Сучасна гастроентерологія. – 2013. – №5 (73). – С.126-130.

168. Мосина Л.М. Иммуно-секреторные параллели при хроническом гастрите / Л.М.Мосина, М.А.Стенина, Л.В.Матвеева // Медицинский альманах. – 2013. – №1 (25). – С.28-31.

169. Маев И.В. Принципы диагностики и рациональной фармакотерапии хронического гастрита / И.В.Маев, Н.Н. Голубев // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – №1 (57). – С.64-70.

170. Шухтина И.Н. К вопросу о естественных причинах формирования внутриклеточного «депо» хеликобактерной инфекции у больных хроническим гастритом типа В / И.Н.Шухтина, А.И.Гоженко, А.А.Авраменко // Актуальные проблемы транспортной медицины. –2010. – №2 (20). – С. 119-122.

171. Маев И.В. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori*: положения консенсуса Маастрихт V / И.В.Маев, Д.Н.Андреев, Д.Т. Дичева [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2017. – №2. – С. 85-94.

172. Абдулхаков Р.А. От Маастрихта I до Маастрихта IV. Эволюция эрадикационной терапии / Р.А.Абдулхаков, С.Р.Абдулхаков // Практическая медицина. Гастроэнтерология. – 2012. – №3(58). – С. 7-10.

173. Саблин О.А. Первичная резистентность *Helicobacter pylori* к антибиотикам в Санкт-Петербурге / О.А.Саблин, Н.В.Михайлов, М.В.Юрин [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – №8. – С.18-23.

174. Цуканов В.В. Эрадикация *Helicobacter pylori* / В.В.Цуканов, Э.В.Каспаров, А.В.Васютин, Ю.Л.Тонких // Медицинский совет. – 2015. – №13. – С.26-28.

175. Пиманов С.И. Рекомендации Маастрихт V/ Флорентийского консенсуса по лечению хеликобактерной инфекции / С.И.Пиманов, Е.В.Макаренко // Consilium medicum. Гастроэнтерология. – 2017. – С.19-28.

176. Пиманов С.И. Оптимизированные эрадикационные протоколы: рекомендации американской коллегии гастроэнтерологов, Маастрихт V/ Флорентийского и Торонтского консенсусов / С.И.Пиманов, Е.В. Макаренко // Медицинский совет. – 2017. – №15. – С.10-17.

177. Исаков В.А., Доморадский И.В. Хеликобактериоз. – М.:Медпрактика, 2003. – 412с.

178. Руссиянов В.В. Осложнения антихеликобактерной терапии у больных с заболеваниями желудка, ассоциированными с *Helicobacter pylori* / В.В.Руссиянов // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2014. – Т.13. – № 3. – С.77-80.

179. Лоранская И.Д. Проблемы лечения хеликобактерной инфекции / И.Д.Лоранская, Л.Г.Ракитская, Л.Д.Мамедова // Русский медицинский журнал. – 2013. – №31. – С.1638-1642.

180. Машарова А.А. Пути профилактики кишечного дисбиоза у больных после антихеликобактерной терапии / А.А.Машарова, Е.Ю.Ерёмина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – №8. – С.108-111.

181. Камалова А.А. Обоснование и результаты применения пробиотиков при гастродуоденальной патологии / А.А.Камалова // Гастроэнтерология. – 2011. – №1(49). – С.86-88.

182. Лукиных Л.М. Особенности лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, до и после эрадикации / Л.М.Лукиных, С.Ю.Косюга, С.Э. Енгулатова // Российская стоматология. – 2015. – №2. – С.42-45.

183. Исаева Н.С. Дисбиоз порожнини рота та методи його дослідження / Н.С.Исаева, І.І.Якубова, О.В.Крижалко, Г.І.Овчиннікова // Фітотерапія. Часопис. – 2010. – №2. – С.47-51.

184. Журочко Е.М. Диагностика и лечение деструктивных форм периодонтита у больных на фоне дисбиоза полости рта / Е.М.Журочко, Н.И.Чепурова, Л.Н.Россаханова // Вісник стоматології – 2010. – №4. – С.15-17.

185. Иванова Л.А. Диагностика дисбиоза и пути коррекции микробного состава полости рта: автореф. дис... на соискание учен.степени канд.мед.наук / Л.А.Иванова. – Пермь, 2010. – 25с.

186. Макаренко М.В. Роль микроэкологии полости рта в этиопатогенезе воспалительных заболеваний пародонта у лиц молодого возраста / М.В.Макаренко, И.В.Ковач // Современная стоматология. – 2014. – №3 (72). – С.28-33.

187. Мазур И.П. Системные антибактериальные препараты в пародонтологии / И.П.Мазур, М.В.Слободяник // Современная стоматология. – 2017. – №1. – С.18-22.

188. Успенский О.Е. Снижение неспецифического иммунитета и повышение дисбиоза и воспаления в слизистой оболочке полости рта крыс, получавших антихеликобактерную терапию, и их нормализацию под влиянием кверцетина / О.Е.Успенский, К.В.Скидан // Вісник стоматології. – 2015. – №1. – С.21-24.

189. Томилина Т.В. Кверцетин повышает неспецифический иммунитет и снижает дисбиоз и воспаление в пародонте крыс, получавших антихеликобактерную терапию / Т.В.Томилина // Вісник стоматології. – 2015. – №1. – С. 24-27.

190. Левицкий А.П. Лечебное действие антидисбиотического препарата «Квертулидон» на состояние тканей полости рта крыс при антихеликобактерной терапии / А.П.Левицкий, О.А.Макаренко, И.А.Селиванская, В.С.Иванов, А.В.Николаева, Т.В.Томилина // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2015. – №2 (40). – С.137-143.

191. Шухтина И.Н. Развитие дисбиоза и воспаления в организме крыс, получавших антихеликобактерную терапию и их профилактика антидисбиотическим препаратом «Квертулидон» / И.Н.Шухтина, А.А.Петренко, О.Е.Успенский [и др.] // Journal of Education, Health and Sport. – 2015. – №5 (11). – С.227-237.

192. Борисенко А.В. Влияние факторов риска остеопороза на состояние тканей пародонта у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями / А.В.Борисенко, Ю.Г.Коленко, Н.Н.Ткачук // Стоматология. Эстетика. Инновации. – 2017. – Т.1. – №1. – С.61-68.

193. Юдина Н.А. Эпидемиологические исследования взаимосвязи распространённости болезней периодонта и сердечно-сосудистой патологии среди взрослого населения Республики Беларусь / Н.А.Юдина // Вестник стоматологии. Спец.выпуск. – 2005. – №2. – С.26-29.

194. Грудянов А.И. Заболевания пародонта. – М.: Издательство «Медицинское информационное агентство», 2009. – 336 с.: ил.

195. Булкина Н.В. Оценка эффективности лечения воспалительных заболеваний пародонта на фоне хронического холецистита с применением комбинированного действия бегущего переменного магнитного поля и низкоинтенсивного лазерного излучения / Н.В.Булкина, А.Ю.Кропотина, Н.А.Вулах, Ю.Л.Осипова [и др.]// Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т.7. – №1(приложение). – С.223-226.

196. Заболотний Т.Д. Загострення генералізованого пародонтиту як стресова реакція у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки, ускладнену кровотечею / Т.Д.Заболотний, Х.Б.Матвійчук, О.В.Шамлян // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – №3. – Т.2 (111). – С.350-354.

197. Шилівський І.В. Сучасні погляди на етіологію та патогенез запальних захворювань пародонта, їх зв'язок із патологією сечовидільної системи (огляд літератури та власні дослідження) / І.В.Шилівський, О.М.Немеш, З.М. Гонта // Буковинський медичний вісник. – 2016. – Т.20. – №1(77). – С.224-227.

198. Белоклицкая Г.Ф. Новые механизмы патогенеза генерализованного пародонтита при кардиоваскулярной патологии / Г.Ф.Белоклицкая, О.В.Копчак // Стоматология. Эстетика. Инновации. – 2017. – Т.1. – №1. – С.22-31.

199. Микляев С.В. Изучение качества жизни у пациентов, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями пародонта / С.В.Микляев, О.М.Леонова, В.К.Глазьев [и др.] // Вестник Тамбовского университета. Серия Естественные и технические науки. – 2017. – Т.22. – Вып.1. – С.187-192.

200. Ярова С.П. Особенности распространения и течения воспалительно-дистрофических процессов в пародонте на фоне заболеваний желудочно-кишечного тракта / С.П.Ярова, В.С.Алексеева // Український стоматологічний альманах. – 2014. – №2. – С.105-108.

201. Мюллер Х.-П. Пародонтология / Пер.с нем.; Под ред.проф.А.М.Политун. – Львов:Галдент, 2004. – 256с., 241 рис., 33 табл.

202. Вольф Г.Ф., Ратейчак Э.М., Ратейчак К.Пародонтология / Пер.с нем.; Под ред.проф.Г.М.Барера. – М.:МЕДпресс-информ,2008. – 548с.

203. Борисенко А.В. Заболевания пародонта:учеб.пособие /А.В.Борисенко. – К.:ВСИ «Медицина», 2013. – 456с.

204. Мащенко И.С. Иммунологические и гормональные аспекты патогенеза генерализованного пародонтита / И.С.Мащенко // Вестник стоматологии. Специальный выпуск. – 2003. – №1. – С.22-25.

205. Булкина Н.В. Коморбидность заболеваний пародонта и соматической патологии / Н.В.Булкина, А.П.Ведяева, Е.А.Савина // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2012. – №3. – С.110-115.

206. Матвійків Т.І. Оцінка показників імунітету ротової порожнини, про- та протизапальних цитокінів у хворих на хронічний генералізований пародонтит на тлі системної антибактеріальної терапії супутнього захворювання / Т.І.Матвійків, В.І.Герелюк // Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». Актуальні питання сучасної медицини. – 2013. – Т.13. – №3(43). – С. 54-58.

207. Быков И.М. Изменение показателей неспецифической защиты в ротовой жидкости при сахарном диабете 2-го типа и ишемической болезни сердца у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом / И.М.Быков, Н.В.Лапина, Т.В.Гайворонская [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2014. – №3. – С.27-29.

208. Булкина Н.В. Патогенетическая взаимосвязь и взаимовлияние воспалительных заболеваний пародонта с патологией сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта / Н.В.Булкина // Институт стоматологии. – 2010. – №2. – С.27-28.

209. Проданчук А.И. Заболевания пародонта и соматическая патология / А.И.Проданчук// Молодой учёный. – 2015. – №6 (86). – С.290-293.

210. Рябоконт Е.Н. Патоморфологические изменения в эпителии пародонтальных карманов у больных генерализованным пародонтитом сочетанным с язвенной болезнью / Е.Н.Рябоконт, И.И.Соколова, В.В.Олейничук // Вісник проблем біології та медицини. – 2013. – Вип.4. – Т.1(104). – С.342-346.

211. Гажва С.И., Еремеев А.Ф., Заплутанова Д.А. Проблема коморбидных заболеваний в стоматологии / С.И.Гажва, А.Ф.Еремеев, Д.А.Заплутанова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6.; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=23147>

212. Бабеня А.А. Особенности проявления стоматологической патологии у лиц с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (обзор литературы) / А.А.Бабеня // Інновації в стоматології. – 2015. – №1. – С.72-75.

213. Абрамова Е.С. Пути повышения эффективности эрадикационной терапии у больных язвенной болезнью в поликлинических условиях: автореф. дис. ...на соискание учен. степени канд.мед.наук / Е.С.Абрамова. – Смоленск, 2012. – 18с.

214. Янушевич О.О. Комплексное обследование пациентов с сочетанной хеликобактерной патологией желудочно-кишечного тракта, пародонта и слизистой оболочки рта / О.О.Янушевич, И.В.Маев, Р.А.Айвазова [и др.] // Здоровье и образование в XXI веке. – 2013. – Т.15. – №1-4. – С.61-63.

215. Хайкин М.Б. Клинические и морфофункциональные особенности течения воспалительных заболеваний пародонта у больных с гастродуоденальными язвами / М.Б.Хайкин, С.В.Дмитриенко, М.А.Осадчук // Вестник СамГУ-Естественнонаучная серия. – 2006. – №6/2 (46). – С.153-158.

216. Осадчук М.А. Особенности лечения пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, сочетанной с воспалительными заболеваниями пародонта / М.А.Осадчук, Л.Ю.Островская, Е.А.Исламова // Вестник ВолГМУ. – 2009. – Вып.1 (29). – С.76-80.

217. Баширова Т.В. Оптимизация лечения гингивита и пародонтита у больных с язвенной болезнью желудка, ассоциированной с *Helicobacter pylori* инфекцией: автореф. дис... на соискание учен.степени канд.мед.наук /Т.В.Баширова. –Уфа,2012. – 24с.

218. Рябоконт Е.Н. Особенности лечения генерализованного пародонтита, сочетанного с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / Е.Н.Рябоконт // Український стоматологічний альманах. – 2013. – №6. – С.38-42.

219. Мацко Н.В. Хелікобактерна інфекція у розвитку і перебігу захворювань тканин пародонта при гастродуоденальних виразках / Н.В.Мацко, Ю.І.Бондаренко // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – 2013. – №2. – С.137-139.

220. Косюга С.Ю. Состояние местного иммунитета полости рта у лиц с заболеваниями слизистой оболочки и разной степенью обсеменённости

желудка *Helicobacter pylori* до и после лечения / С.Ю.Косюга, В.И.Ашкинази, С.Э.Варванина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – №4 (159). – С.63-67.

221. Косюга С.Ю. Эффективность комплексного лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта у лиц со средней степенью обсемененности желудка *Helicobacter pylori* / С.Ю.Косюга, С.Э.Варванина // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №6 URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=22755>

222. Айвазова Р.А. Эффективность эрадикационной терапии в лечении заболеваний пародонта у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*: дис... на соискание учен.степени канд.мед.наук / Р.А.Айвазова. – М., 2007. – 144 с.

223. Хайкин М.Б. Современные клинико-инструментальные и морфофункциональные аспекты течения воспалительных заболеваний пародонта у больных с гастропатиями, вызванными приёмом нестероидных противовоспалительных препаратов / М.Б.Хайкин, М.А.Осадчук // Вестник ВолГМУ. – 2010. – №1(33). – С.41-44.

224. Бельмер С.В. Дисбактериоз кишечника как осложнение антибактериальной терапии / С.В.Бельмер // Детские инфекции. – 2010. – №6(2). – С.44-48.

225. Бельмер С.В. Пробиотическая коррекция антибиотик-ассоциированного дисбактериоза кишечника у детей: клинические наблюдения / С.В.Бельмер, Н. Е.Щиголева, А.И.Хавкин и [др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2007. – №6 (3). – С.89-93.

226. Сергиенко Е.И. Дисбактериоз кишечника / Е.И.Сергиенко, Т.Д.Звягинцева // Ліки України. – 2011. – №1 (147). – С.36-42.

227. Левицкий А.П. Активность лизоцима в печени и дисбиоз толстой кишки после экспериментальной антибиотикотерапии / А.П.Левицкий, О.А.Макаренко, А.В.Майкова [и др.] // Scientific Journal «ScienceRise:Biological Science». – 2017. – №5(8). – С.7-11.

228. Циммерман Я.С. Эубиоз и дисбиоз желудочно-кишечного тракта: мифы и реалии / Я.С.Циммерман // Клиническая медицина. – 2013. – №1. – С.4-11.
229. Сабельникова Е.А. Клинические аспекты дисбактериоза кишечника / Е.А.Сабельникова // Клиническая фармакология. – 2011. – №3. – С.111-116.
230. Бондаренко В.М. Дисбактериоз. – М.: Медицина, 1994. – 334с.
231. Шептулин А.А. Синдром избыточного роста бактерий и «дисбактериоз кишечника»: их место в современной гастроэнтерологии / А.А.Шептулин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 1999. – №9 (3). – С.51—53.
232. Минушкин О.Н. Дисбактериоз кишечника: современное состояние проблемы / О.Н.Минушкин // Consilium medicum. – 2004. – №9 (7). – С.59—64.
233. Степанян М.Ю. Дисбиоз кишечника у детей раннего возраста и возможности его коррекции / М.Ю.Степанян, Е.В.Комарова // Педиатрическая фармакология. – 2016. – №6. – Т.13. – С.592-596.
234. Циммерман Я. С. Дисбиоз («дисбактериоз») кишечника и/или «синдром избыточного бактериального роста» / Я.С.Циммерман // Клиническая медицина. – 2005. – №4. – С.14—22.
235. Кривущев Б.И. Дисбактериоз и пробиотики / Б.И.Кривущев // На допомогу педіатру. – 2010. – №3(24). – С.75-79
236. Левицкий А.П. Дисбиотические аспекты патогенеза, профилактики и лечения стоматологических заболеваний / А.П.Левицкий, А.К.Николишин, Е.П.Ступак [и др.] // Проблеми екології та медицини. – 2011. – Т.15. – №3-4 (додаток 1). – С.105-106.
237. Савичук Н.О. Дисбиоз и воспаление в комплексной терапии хронического генерализованного катарального гингивита у детей школьного возраста / Н.О.Савичук, О.А.Марченко // Современная стоматология. – 2015. – №3. – С.46-50.

238. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.]. – К.: ГФЦ, 2007. – 23 с.

239. Налётов А.В. Дисбиотические изменения кишечника и эффективность их коррекции у пациентов с хронической гастродуоденальной патологией / А.В.Налётов // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2015. – №1. – С.48-53.

240. Урсова Н.И. терапевтический потенциал современных пробиотиков / Н.И.Урсова // Педиатрическая фармакология. – 2013. – Т.10. – №2. – С.46-56.

241. Бельмер С.В. Пребиотики, инулин и детское питание / С.В.Бельмер, Т.В.Гасилина // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – №9 (3). – С.121-125.

242. Орел Р. Кишечная микрофлора и пребиотики / Р.Орел // Педиатрическая фармакология. – 2011. – Т.8. – №2. – С.91-92.

243. Левицкий А.П. Мукозо-адгезивные гели с кверцетином – эффективная лекарственная форма для коррекции метаболических нарушений / А.П.Левицкий, О.А.Макаренко, А.В. Майкова, Т.В.Гладкий// Вісник ОНУ. Біологія. – 2017. – Т.22. – Вип.2 (41). – С.79-87.

244. Patel A. Clinical application of probiotics in the treatment of *Helicobacter pylori* – a brief review / A.Patel, N.Shah, J.B.Prajapati // Journal of Microbiology, Immunology and Infection. – 2014. – Vol.47(5). – P.429-437.

245. Корниенко Е.А. Пробиотики в лечении инфекции *Helicobacter pylori* / Е.А.Корниенко, С.Н.Минина // Медицинский совет. – 2015. – №14. – С.69-72.

246. Zhang M.M. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: A systematic review and meta-analysis / M.M.Zhang, W.Qian, Y.Y.Qin, J.He, Y.H.Zhou // World Journal of Gastroenterology. – 2015. – Vol.21 (14). – P.4345-4357.

247. Grgov S. Can probiotics improve efficiency and safety profile of triple *Helicobacter pylori* eradication therapy? A prospective randomized study / S.Grgov, T.Tasic, B.Radovanovic-Dinic, D.Benedeto-Stojanov // *Vojnosanit Pregl.* – 2016. – Vol.73(11). – P.1044-1049.

248. Chen L. The impact of *Helicobacter pylori* infection, eradication therapy and probiotic supplementation on gut microenvironment homeostasis: An open-label, randomized clinical trial / L.Chen, W.Xu, A.Lee [at al.] // *EBioMedicine.* – 2018. – Vol.35. – P. 87–96.

249. Song H.Y. What Roles Do Probiotics Play in the Eradication of *Helicobacter pylori*? Current Knowledge and Ongoing Research / H.Y.Song, L.Zhou, D.Y.Liu, X.J.Yao, Y.Li // *Gastroenterology Research and Practice.* – 2018. doi: 10.1155/2018/9379480

250. Дев'яткіна Н. М. Стоматологічні гелі як сучасна лікарська форма для лікування й профілактики інфекційно-запальних захворювань порожнини рота / Н. М.Дев'яткіна, О. М. Важнича, Т. О. Петрушанко, Т. О. Дев'яткіна // *Український стоматологічний альманах.* – 2010. – №3. – С.3-7.

251. Левицкий А.П. Применение мукозальных гелей в стоматологии. Методические рекомендации / А.П.Левицкий, О.А.Макаренко, И.А.Селиванская [и др.]. – Одесса: КП «Одеська міська друкарня», 2012. – 20 с.

252. Романовська І.І. Мукозoadгезивний гель з іммобілізованими лізоцимом і кверцетином / І.І. Романовська, А.П. Левицький, С.С. Декіна, А.М. Овсепян // *Мікробіологія і біотехнологія.* – 2015. – №3. – С.30-40.

253. González-Segovia R. Effect of the flavonoid quercetin on inflammation and lipid peroxidation induced by *Helicobacter pylori* in gastric mucosa of guinea pig / R.González-Segovia, J.L.Quintanar, E.Salinas [et al.] // *Journal of Gastroenterology.* –2008. – Vol.43. – P.441-447.

254. Терещенко С. Ю. Диагностика хронической инфекции *Helicobacter pylori* у детей / С. Ю. Терещенко, И. А. Ольховский // *Клиническая лабораторная диагностика.* – 2014. – № 2. – С. 48-53.

255. Стоматологічна профілактика у дітей (навчальний посібник) / Л.А.Хоменко, В.І.Шматко, О.І.Остапко [та ін.]. – К.:КДО, 1993. – 192с.
256. Мащенко И.С. Болезни пародонта / И.С.Мащенко. – Днепропетровск: КОЛО, 2003. – 272с.
257. Куцевляк В.Ф. Індексна оцінка пародонтального статусу / В.Ф.Куцевляк, Ю.В.Лахтін: навч.посібник. – 2-ге вид., перероб. і доп. – Суми: видавничо-виробниче підприємство «Мрія», 2015. – 104с.
258. Ендоскопія травного каналу / В.Й.Кімакович, В.І.Нікішаєв, І.М.Тумак [та ін.]; За редакцією В.Й.Кімаковича і В.І. Нікішаєва. – Львів: Видавництво «Медицина Світу», 2008. – 208с., іл.
259. Пальцев М.А. Стандартные технологические процедуры при морфологическом исследовании биопсийного и операционного материала: Руководство / М.А.Пальцев, П.Г.Мальков, Г.А.Франк // Архив патологии. – 2011. – Т.73. – Приложение. – 114 с.
260. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: методические рекомендации / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.]. – Одесса: КП ОГТ, 2010. – 16 с.
261. Левицкий А. П. Методы определения активности эластазы и ее ингибиторов: методические рекомендации / А. П. Левицкий, А. В. Стефанов. – К.: ГФЦ, 2002. – 15 с.
262. Левицкий А. П. Лизоцим вместо антибиотиков / А. П. Левицкий. – Одесса: КП ОГТ, 2005. – 74 с.
263. Protein measurement soith Folin phenol reagent / O. N. Lowry, N. J. Rosebrongt, A. L. Parr [et al.] // J. Biol. Chem. – 1951. – v. 193. – P. 265-275.
264. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на хронічний гастрит. Наказ МОЗ України від 13.06.2005 №271, м.Київ.
265. Протоколи надання стоматологічної допомоги / За ред. канд.мед.н. Ю.З.Опанасюка . – К.: ТОВ Видавничо-інформаційний центр «Світ сучасної стоматології», 2005. – 507 с.

266. Харенко Е.А. Мукоадгезивные лекарственные формы (обзор) / Е.А.Харенко, Н.И.Ларионова, Н.Б.Дёмина // Химико-фармацевтический журнал. – 2009. – Т.43. – №4. – С.21-29.

267. Квертулин: витамин Р, пребиотик, гепатопротектор / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.]. – Одесса: КП ОГТ, 2012. – 20 с.

268. Патент на корисну модель № 108596. Антидисбіотичний засіб «Леквін» / А. П. Левицький, О. А. Макаренко, І. О. Селіванська [та ін.]. – № u 201512750 від 23.12.2015; Опубл. 25.07.2016. Бюл. № 14.

269. Демьяненко С.А Применение лецитиновых гепатопротекторов в стоматологии / С.А.Демьяненко. – Симферополь, 2010. – 52 с.

270. Лапач О. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / О. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.

271. Hu Z. Effect of Helicobacter pylori infection on chronic periodontitis by the change of microecology and inflammation / Z.Hu, Y.Zhang, Z.Li, [et al.] // Oncotarget. – 2016. – Vol.7(41). – P.66700-66712.

272. Gebara E.C.Persistence of Helicobacter pylori in the oral cavity after systemic eradication therapy / E.C. Gebara, C.M.Faria, C.Pannuti [et al.] // J Clin Periodontol. – 2006 – Vol.33(5). – P.329-333.

273. Седлецька А.О. Обґрунтування застосування лецитину в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту в осіб похилого віку: афтореф.дис.на здобуття вченого ступеня канд.мед.наук /А.О.Седлецька. – Одеса, 2005. – 16с.