

УДК 616.314(02)

Волосовець Т.М.

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика,  
каф. стоматології (зав. – проф. О. В. Павленко)

Т.М. Volosovec

## Етіологічні та патогенетичні аспекти лікування і профілактики запальних та дистрофічно-запальних захворювань тканин пародонту, асоційованих з персистуючою вірусною інфекцією

### Etio-Patogenetic Aspects of Treatments and Prevention Inflammatory and Dystrophic-Inflammatory Diseases of Periodontal Tissues Associated with Persistent Virus Infection

**Резюме** За даними ВООЗ (2004), в усіх вікових групах населення розповсюдженість запальних та дистрофічно-запальних уражень тканин пародонту становить 80-100 %, що призводить до втрати зубів, розвитку хронічних вогнищ інфекції, зниження реактивності організму та іншої патології. Характер локальних патогенетичних механізмів розвитку уражень тканин пародонту є результатом взаємодії різних етіопатогенетичних детермінант.

Серед механізмів альтерації тканин пародонту при його запальних захворюваннях виявляється першочергова роль високоактивного мікробного фактора на тлі зниження загальних і місцевих факторів резистентності організму. При таких станах визначальним етіологічним фактором є умовно-патогенні збудники (опортуністичні інфекції), очевидно частіше – асоціації вірусно-мікробних інфектів.

**Summary** In all age groups of population prevalence of this pathology makes 80 – 100%, that conduces to the loss of teeth, development of chronic hearths of infection, to the decline of reactivity of organism, and other pathology.

The character of local patogenetic process of development of defeats of periodontal tissues is the result of cooperation of different etio-patogenetic determinants. Among the alterative mechanizms of of periodontal tissues at his inflammatory diseases, the primary role has an highe-activ microbe factor on a background the decline of general and local factors of rezistance of organism turns out. At such states conditional-pathogenic exciters (opportunism infections) become an etiologic determinative, obviously more frequent virus-microbe infects associations.

**Ключові слова** запальні, дистрофічно-запальні ураження, тканини пародонту

**Key words** prevention inflammatory and dystrophic-inflammatory diseases, periodontal tissues

Серед хвороб порожнини рота запальні ураження тканин пародонту за частотою та розповсюдженістю займають друге місце серед усіх стоматологічних захворювань.

За даними ВООЗ (2004), в усіх вікових групах населення розповсюдженість цієї патології становить 80-100%, що спричиняє втрату зубів, розвиток хронічних вогнищ інфекції, зниження реактивності організму та інші патології. Характер локальних патогенетичних механізмів розвитку уражень тканин пародонту є підсумком взаємодії різних етіо-патогенетичних детермінант [3, 7, 12].

Серед механізмів альтерації тканин пародонту при його запальних захворюваннях виявляють першочергову роль високоактивного мікробного фактора на тлі зниження загальних і місцевих факторів резистентності організму. При таких станах визначним етіологічним фактором стають умовно-патогенні збудники (опортуністичні інфекції), частіше асоціації вірусно-мікробних інфектів.

Аналізуючи кількісний та якісний склад мікрофлори порожнини рота в нормі, тобто в осіб, що не страждають на патологію тканин пародонту та слизової оболонки порожнини рота,

відзначаємо переважну кількість таких мікроорганізмів як *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus mitis*, *Actinomyces naeslundii*, *Actinomyces viskorus*, *Veillonella parvula*.

При гінгівітах кількісний та якісний склад мікрофлори змінюється. Для неспецифічних запальних процесів слизової оболонки ясен та порожнини рота характерне переважання *Fusobacterium nukleatum*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus*, *Actinomyces*, *Veillonella* [12, 13].

При запальних та дистрофічно-запальних захворюваннях тканин пародонту

донту у якісному складі мікрофлори збільшується кількість анаеробів *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus*, *Acinobacillus actinomycetemcomitans*, *Campylobacter rectus*, *Prevotella intermedia*, *Treponema spp* [12, 13].

Сьогодні, за твердженнями науковців, налічується приблизно 200 видів патогенних для людини мікроорганізмів. Їх співвідношення з організмом-носієм можуть формуватися за наступними моделями: симбіоз — взаємодія між адаптованими один до одного організмами, як правило специфічна, сприятлива для кожного з них; коменсалізм — коли мікроорганізм отримує користь, а організм-носієм, не одержуючи користі, водночас не страждає від контакту з бактерією (так взаємодіє з організмом людини більшість представників нормальної мікрофлори); паразитизм — коли організм-носієм може страждати від бактерій, що викликають захворювання.

Однак, досить велика кількість мікроорганізмів-коменсалів здатна викликати захворювання при певних обставинах. У системі людина / мікроорганізм загальна кількість людських клітин становить 10<sup>13</sup>, а мікробних — 10<sup>14</sup> – 10<sup>15</sup> [7, 8].

Всі мікроорганізми мають виражену здатність прикріплюватися до органічних і неорганічних поверхонь. Природний спосіб життя більшості мікроорганізмів пов'язаний з їх закріпленням на будь-яких субстратах завдяки адгезії.

Адгезія — здатність зчеплення між поверхнями двох різнорідних тіл, що контактують. Вона виникає як результат дії міжмолекулярних сил або сил хімічної взаємодії. Прикріплення бактеріальних клітин до поверхні — це процес, пов'язаний як з фізико-хімічними взаємодіями, так і з біологічною активністю [8].

Виділяють дві групи механізмів адгезії: неспецифічні і специфічні. Неспецифічна адгезія, як правило, зворотна (іноді англ. *docking* — постановка в док). Специфічна адгезія вважається незворотною (англ. *Anchoring* — закорювання).

Доведено, що адгезивність хвороботворних мікроорганізмів часто корелює з їх патогенністю і вірулентністю. Молекулярний механізм бактеріальної адгезії є універсальним для патогенних і коменсальних форм.

На процес адгезії істотно впливають розчинені компоненти біологічних рідин і секретів, з якими патогени частіше контактують до контакту з клітинами-мішенями і котрі за хімічною будовою аналогічні клітинним

рецепторам. Щоб викликати захворювання, вірус, бактерія або найпростіші повинні бути здатними прикріплюватися до поверхні хоча б однієї будь-якої тканини сприйнятливого організму — носія. Нездатні до цього інфекційні агенти «змітаються» з потенційних місць виникнення інфекційних уражень «очисними» механізмами нормальної життєдіяльності організму [9-11].

Фізіологічний обмін мікроорганізму, в тому числі і синтез факторів вірулентності, залежить від того, прикріплений мікроорганізм чи ні (у вигляді планктону).

Серед переважної більшості факторів, що приносять безперечну перевагу прикріплення, можна виділити наступні:

- прикріплення до субстрату, як правило, забезпечує кращі умови доступу до поживних речовин;
- прикріплені бактерії легше, ніж вільноплаваючі утворюють кооперативні структури з іншими видами мікроорганізмів;
- прикріплення і подальше розмноження мікроорганізмів з утворенням мікроколоній і/або плівки забезпечує їм кращі умови існування, пов'язані з протидією механічному усуненню бактерій із макроорганізму;
- у прикріплених бактеріальних колоніях більше можливостей для обміну генетичним матеріалом (плазмідами);
- на прикріплені бактерії менше впливають токсичні препарати, оскільки вони дифундують тільки з однієї доступної для них поверхні і нейтралізуються всією мікробною колонією, а не поодинокі клітиною;
- для анаеробних мікроорганізмів розповсюдження в глибоких шарах колоній (або тканинах) — умова вегетування.

Встановлення взаємодії між патогеном і клітиною-мішенню у результаті бактеріальної адгезії є визначальною ланкою в ході інфекційного процесу [12, 17].

Порівняно з простими колоніями, вищий патогенний потенціал і водночас більшу стійкість до впливу несприятливих факторів має біоплівка.

Біоплівка — це конгломерат колоній мікроорганізмів, занурених у позаклітинний матрикс і прикріплених до поверхні. Мікроколонії займають приблизно 15% від загальної маси біоплівки.

Екстрацелюлярний матрикс складається із екзополісахаридів, виділяється мікробами і виконує важливі функції у життєдіяльності біоплівки. Він становить 85% маси біоплівки. Екстрацелюлярний матрикс є потужним

біологічним клеєм, за допомогою якого біоплівка міцно прикріплюється до поверхні. Крім того, екстрацелюлярний матрикс може бути і поживним субстратом для бактерій [8, 10]. Незважаючи на назву, біоплівка не є однородною субстанцією, вона гетерогенна. Крізь біоплівку проходять водні канали, що несуть поживні речовини і вимивають продукти життєдіяльності мікроорганізмів. Біоплівка переважно локалізується на емаль зубів, коли йдеться про початковий карієс і про поверхню кореня, якщо маємо на увазі патологію пародонту. В ендодонтії йдеться про біоплівку, що прикріплюється до поверхні дентину кореневого каналу.

Біоплівка («біофільм») була описана в 1987 році Nair P. як конгломерат мікробів різної форми, занурений в екстрацелюлярний аморфний матрикс. Зубний наліт є одним із різновидів біоплівки. Оральні стрептококи з високою адгезивністю до тканин порожнини рота за рахунок коадгезії створюють умови для прикріплення мікроорганізмів, не здатних затримуватись на поверхні зубів самостійно. Наявність *P. gingivalis* забезпечує коадгезію оральних стрептококів і *S.aureus*.

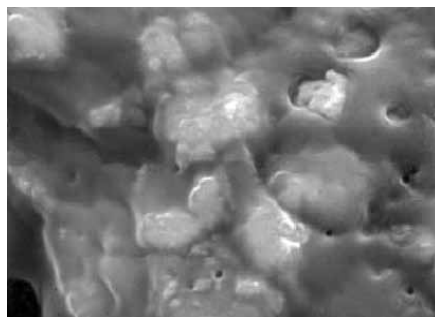
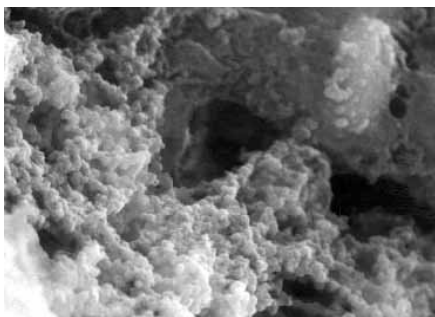
Патогенність окремих видів бактерій також залежить від наявності або відсутності представників інших видів. Так, вірулентність *A. actinomycetemcomitans* при наявності *P. gingivalis* нейтралізується, а в присутності *S. aureus* зростає. Бактеріальна взаємодія *F. nucleatum* з *A. actinomycetemcomitans* призводить до підвищення цитотоксичності.

Аналогічні взаємовідносини виявлені між карієсогенними стрептококами *S.mutans* та *S.sobrinus*. При одночасній наявності цих бактерій ризик карієсу значно зростає [12, 13, 17].

Процес утворення біоплівки досить тривалий. Він має декілька стадій:

- первинне прикріплення;
- незворотне прикріплення;
- дозрівання;
- повне дозрівання;
- розповсюдження.

Всередині біоплівки створюються унікальні умови з точки зору взаємодії між мікроорганізмами: близький контакт дозволяє значно посилити обмін генетичною інформацією, відповідно, утворення резистентних штамів мікроорганізмів проходить набагато швидше, ніж у мікроорганізмів, що знаходяться у вигляді планктону. Між колоніями мікробів виникає своя «мова спілкування» за типом феромонів: сигнальні молекули викликають зміни в поведінці мікроколоній і впливають на швидкість розмноження мікроор-



Вигляд біоплівки на електронно-мікроскопічному знімку  
Tronstad LG, Sunde T. Endodontic topic 2003: 6: 57-77

ганізмів і проявлення тих чи інших фенотипічних властивостей.

Крім того, виникають складні поживні ланцюги, де продукти життєдіяльності одних мікроорганізмів є основою для існування інших. Екстрацелюлярний матрикс захищає мікроорганізми від впливу зовнішніх факторів, до яких належать і наші спроби їх знищення [8, 9].

У порожнині рота пацієнтів, що є вірусноносіями герпесу, є тісна взаємодія між бактеріальною та вірусною флорою. Вона, ймовірно, має двоспрямований зв'язок, з урахуванням активності бактеріальних ферментів та інших чинників, що викликають запалення та зумовлюють включення до розвитку патології герпес вірусів.

Доступні дані літератури підтверджують вірогідну участь вірусу герпесу у розвитку і перебігу різних форм пародонтиту. Віруси герпесу можуть викликати захворювання тканин пародонту безпосередньо – як результат ураження вірусом і його реплікацією в організмі, так і внаслідок опосередкованого впливу віріонів на систему захисту організму [14, 15].

Proesi & Contreras (2000) описали нову інфекційну модель пародонтиту, розвиток якого був пов'язаний з пригніченням загальних та місцевих механізмів імунологічного захисту і паралельним невпинним ростом бляшок з пародонтальними інфекційними агентами.

Серед діагностованих герпес вірусів найчастіше виявляють вірус простого герпесу-1 (57%), вірус Епштейна – Барр типу 1 (79%), цитомегаловірус (86%). Віруси герпесу можуть розмножуватися в тканинах пародонту та слизової оболонки ясен і, як правило, досягають більшої концентрації в над'ясенних тканинах, ніж у під'ясенних ділянках.

Віруси герпесу були виявлені в значно меншій кількості у біотичних пробах нормальних тканин пародонту.

Отже, вірусно-бактеріальна колонізація не тільки спричиняє, але й під-

тримує процеси запалення тканин пародонту [14, 15].

Як свідчать численні клінічні та експериментальні дослідження, у хворих на персистуючу вірусну інфекцію спостерігаються значні порушення у всіх ланках імунної системи (клітинній, гуморальній, системі інтерферону), що призводить до розвитку вторинного вірус-індукованого імунодефіциту і прогресування хвороби. Проведені клінічні дослідження вказують на те, що запальні захворювання тканин пародонту, асоційовані з персистуючою вірусною інфекцією, без профілактичного та поточного лікування противірусними препаратами протікають досить важко і можуть провокувати маніфестні прояви вірусної інфекції у порожнині рота. Крім того, будь-яке втручання, що супроводжується порушенням цілісності слизової оболонки порожнини рота, у вірусноносіїв може викликати рецидив вірусної інфекції, що значно подовжує терміни лікування [1-3].

При безсимптомному вірусноносії вірусні гени включаються до геному клітини людини і залишаються неактивними протягом досить тривалого часу. Віруси, потрапляючи до організму людини зі зниженою відпирністю до інфекції, спочатку фіксуються на епітеліальних клітинах слизових оболонок, проникають у них, розмножуються протягом інкубаційного періоду, а потім розносяться з кров'ю і дисемінуються в органах.

Вірус Епштейна-Барр, цитомегаловірус і їх поєднання значною мірою пов'язані із загостренням запальних процесів у тканинах пародонту. Цитомегаловірус, що знаходиться у тканинах пародонту, має особливо тісні співвідношення з *P. gingivalis* і *Dialister pneumosintes*. Значна кореляція також була виявлена у *P. gingivalis*, *D. pneumosintes* і *P. Gingivalis-D. Pneumosintes* – коінфекції та загостренням пародонтиту.

Крім того, запальні ураження пародонту, що містять активну цитомега-

ловірусну інфекцію, як правило, більш схильні до рясного інфікування *Acinobacillus actinomycetemcomitans*, ніж ділянки тканин пародонту, де цитомегаловірусна інфекція знаходиться в неактивному стані.

Здатність *A. actinomycetemcomitans* до колонізації тканин пародонту, що містять цитомегаловірус-інфіковані епітеліальні клітини, може частково пояснити вплив хвороби на організм [13-15].

Крім того, *A. actinomycetemcomitans* можуть перешкоджати проліферації епітеліальної мембрани за допомогою цитолетальних токсинів. Спричинене цитомегаловірусом пошкодження тканин пародонту, виділення противірусних прозапальних цитокінів, індуковане бактеріями ушкодження епітелію, може призводити до вторгнення *Acinobacillus actinomycetemcomitans* та руйнування пародонтального прикріплення і альвеолярної кістки.

Цитомегаловірус має здатність підвищувати тропність *A. actinomycetemcomitans* до епітеліальних клітин дна зубо-ясенних кишень і клітин HeLa. Проте, переважна більшість ділянок тканин пародонту, де відсутнє загострення при наявності хронічних пародонтитів і які мають низьку вірогідність прогресування захворювання, показують наявність прихованої, а не активної цитомегаловірусної інфекції [12, 14]. Hochman та ін. вказують на виявлені антитіла до вірусу Епштейна-Барр, у 32%, а до цитомегаловірусу – у 71% зразків проб ясенної рідини з пародонтальних кишень.

Антитіла проти вірусів герпесу у хворих на запальні та дистрофічно-запальні захворювання тканин пародонту переважно представлені імуноглобуліном А (IgA) у пробах ясенної рідини з пародонтальних кишень і імуноглобуліном G (IgG) у сироватці крові.

Ці дані свідчать про локальний синтез антитіл клітинами плазми, а не пасивну трансудацію у кровеносне русло, отже, є ще одним показником тісних зв'язків між герпесвірусною інфекцією та запальними і запально-деструктивними захворюваннями пародонту.

Геноми вірусу Епштейна-Барр та цитомегаловірусу відзначаються значним поліморфізмом і різняться патогенністю. Вірус Епштейна-Барр характеризується значнішою генотипною мінливістю, ніж було визнано раніше. У пацієнтів з гінгівітом або нормальним пародонтом виявлено цитомегаловірус генотипу gB-I у 57-59% і цитомегаловірус генотипу gB-II

у 47-49 %. Пацієнти, які є носіями асоціації вірусів типу Епштейна-Барр і цитомегаловірусу генотипу gB-II, як правило, мають більшу глибину пародонтальних кишень і вираженішу втрату пародонтального прикріплення [6, 15, 16].

Ураження тканин пародонту герпесвірусами є складним процесом і здійснюється шляхом прямої вірусної інфекції та реплікації, або через вірусно індуквані зміни імунного захисту. На ранніх стадіях захворювання в організмі носія герпесвірусної інфекції можуть протікати переважно процеси цитопатогенної дії, тоді як більшість клінічних проявів у імунокомпетентних осіб є вторинними відносно клітинної або гуморальної імунної відповіді.

Віруси герпесу можуть безпосередньо впливати на цитопатичні фіброласти, кератиноцити, клітини ендотелію та запальні клітини, в тому числі поліморфноядерні лейкоцити, лімфоцити, макрофаги і, можливо, кісткові клітини. Вірус Епштейна-Барр та цитомегаловірус можуть також інфікувати і змінювати функції моноцитів, макрофагів і лімфоцитів у ділянках ураженого пародонту.

Можливо, в результаті герпесвірусного інфікування тканин пародонту, уражені ділянки містять менше життєздатних клітин, проте збільшується кількість Т-лімфоцитів супресорних і В-лімфоцитів (ефект вірусу Епштейна-Барр) порівняно з хронічними формами пародонтитів або тканинами здорового пародонту.

Герпесвірусна інфекція у тканинах пародонту може призвести до підвищеної патогенності мікрофлори пародонтальних кишень. Вірусні білки, що проходять через клітинні мембрани, у цьому випадку виступають як будівельний матеріал для нових геномів вірусу.

Віруси герпесу можуть викликати порушення хемотаксису, фагоцитарної та бактерицидної діяльності поліморфноядерних лейкоцитів, які мають ключове значення для усунення пародонтопатогенних бактерій.

Маніфестація вірусу Епштейна-Барр також може стимулювати активне утворення антинейтрофільних антитіл, нейтропенію, і поліклональну стимуляцію проліферації і диференціювання В-лімфоцитів. Антигени вірусів і бактерій є безпосередньою або опосередкованою причиною запальних та запально-деструктивних захворювань тканин пародонту [11, 14]. Деякі дослідження показали, що у пацієнтів, що хворіють на пародонтит, відбувається активація Т-клітинної

імунної реакції. Специфічна відповідь лімфоцитів є реакцією на антигенні подразники і підтримується складним каскадом реакцій, пов'язаних з виділенням цитокінів, хемокінів та інших запальних медіаторів. Баланс прозапальних і протизапальних цитокінів знаходиться під контролем різних популяцій лімфоцитів, і відіграє вирішальну роль у патогенезі пародонтиту. Клінічні прояви герпетичної інфекції не тільки виникають на тлі існуючого імунодефіциту, але й поглиблюють уже існуючі розлади імунної системи організму – носія [11, 16]. Водночас, показники місцевого неспецифічного гуморального захисту у пацієнтів із запальними захворюваннями тканин пародонту, асоційованими з персистою вірусною інфекцією (Slg A, Ig A, Ig G і лізоциму змішаної слини), суттєво знижені відносно норми (у понад 2 рази). ВПГ безпосередньо пошкоджують клітини імунної системи (лімфоцити, макрофаги та природні кілери). Синтезуючи білки-супресори та химерні білки, вони пригнічують реакції імунної відповіді: можуть блокувати дію інтерферону, порушувати розпізнавання інфікованих клітин та ін. Окрім того, висока мутаційна активність вірусного генома сприяє уникненню ним контролю імунної системи організму.

При цьому пародонтопатогенна мікрофлора відіграє роль пускового механізму в активації системи макрофагів пародонту та індукванню ними каскаду прозапальних цитокінів, найважливішими із яких є Інтерлейкін-1 (ІЛ-1) та фактор некрозу пухлин альфа (ФНО- $\alpha$ ). ІЛ-1, як автостимулятор постійно підвищує ступінь своєї продуктивності [4, 5].

При масовому потрапленні мікробних агентів до організму ці цитокіни виявляють високу прозапальну активність, що призводить до стимуляції остеокластів та резорбції кісткової тканини альвеолярного відростка.

При дослідженні ясенної рідини хворих на запальні та деструктивно-запальні захворювання тканин пародонту спостерігалось значне (у 4 рази) підвищення вмісту ІЛ-1 та меншою мірою ФНО- $\alpha$ .

Концентрація Інтерлейкіну-4 (ІЛ-4), який є протизапальним цитокіном і відіграє важливу роль у розвитку запалення в тканинах пародонту у хворих на запальні та дистрофічно-запальні захворювання пародонту, знижена в 2 рази порівняно з пацієнтами зі здоровими тканинами пародонту. В осіб зі здоровими тканинами пародонту вміст ІЛ-4 перевищував рівень інших цитокінів у 3 рази. Тому відсут-

ність у локальній імунній відповіді ІЛ-4 є несприятливою прогностичною ознакою. Необхідно зазначити, що концентрація інтерлейкінів у ясенній рідині вища, ніж у слині [3, 5].

Для асоційованих з ВПГ уражень пародонту характерне різке пригнічення функції Т – хелперів при збереженні або наростанні активності Т – супресорів. При цьому спостерігається різке зниження співвідношення CD4/CD8. Основу противірусного захисту становлять Т – кілери і NK – клітини. Роль нейтралізуючих противірусних антитіл при захисті організму незначна. Їх наявність в організмі має діагностичне значення для підтвердження факту інфікування цитомегаловірусом (ЦМВ) і загрози розвитку цитомегалії. Відразу після інфікування можна виявити вірусспецифічні імуноглобуліни М (IgM), що зберігаються протягом 3-4 місяців. Вірусспецифічні імуноглобуліни G (IgG) зберігаються протягом всього життя.

При реактивації клінічних проявів герпесвірусної інфекції знову починає виявлятися вірусспецифічний Ig M, а співвідношення CD4/CD8 знижується. При різкому пригніченні активності NK – клітин можливе швидке поширення вірусів із кров'ю та лімфою у різні органи і тканини, генералізація інфекції та виникнення септичних станів [3, 5].

Хронічна персистоюча вірусна інфекція може провокувати розвиток аутоімунних станів (антифосфоліпідний синдром, аутоімунний тиреоїдит, аутоімунні васкуліти та ін.). Крім того, при інтеграції вірусу в генетичний апарат клітини можлива неопластична трансформація клітини.

Терапевтична корекція імунних порушень повинна бути спрямована саме на ці ланцюги імунної відповіді організму людини.

Захворювання пародонту, асоційовані з персистою вірусно-бактеріальною інфекцією, важко піддаються лікуванню та ведуть до значного зниження функціональних можливостей зубощелепної системи в цілому. Для них характерний тривалий період відновлення та подальшої реабілітації.

Однією із важливих складових лікування запальних захворювань тканин пародонту є усунення подразнюючих факторів, що включає повне усунення зубних відкладень. Ця маніпуляція здебільшого потребує знеболення як аплікаційного, так і ін'єкційного, особливо при необхідності проведення кюретажу пародонтальних кишень.

У хворих на генералізований пародонтит, що є носіями вірусу простого герпесу, такі втручання можуть ви-

кликати рецидив клінічного прояву вірусного захворювання, особливо на тлі зниження імунітету. Так, на слизовій оболонці порожнини рота в ділянці травматичного ураження можуть з'явитися характерні пухирці, які досить швидко руйнуються з утворенням ерозій та афт. За даними Американської та Ізраїльської асоціацій стоматологів, які підтверджуються нашими клінічними спостереженнями, такі ускладнення виникають у вірусноносіїв у 75% випадків [4, 6, 12, 14]. Необхідно зазначити, що на вірус простого герпесу, цитомегеловірус та вірус Епштейн-Барр, які знаходяться в неактивному стані, протівірусна терапія не діє. Протівірусні препарати активно впливають на вірусні чинники лише в період безпосередньої активації вірусу в організмі носія, тому призначати препарати протівірусної дії, наприклад, похідні ацикловіру для профілактики маніфестних проявів герпесвірусної інфекції, недоцільно. Дуже актуальним є впровадження в практичну діяльність профілактичних заходів для запобігання рецидивам клінічних проявів вірусних захворювань у вірусноносіїв під час проведення стоматологічних втручань. З цією метою необхідно проводити ретельний анамнез хворих при первинному візиті до стоматолога на предмет виявлення вірусноносійства відносно герпесвірусів, навіть якщо при первинному огляді такі пацієнти не мають клінічних проявів герпетичної інфекції у порожнині рота. Під час первинного візиту, крім анамнезу, потрібно провести огляд порожнини рота, клінічну оцінку стану ясен та слизової оболонки порожнини рота, кількісну оцінку зубного нальоту та зубного каменю (індекс гігієни Greene – Wermillion), визначити інтенсивність запально-деструктивного процесу в момент дослідження (пародонтальний індекс – ПІ) та інтенсивність кровоточивості ясен (індекс кровоточивості Muhlemann – Son) і порівняльну оцінку стану тканин пародонту (індекс ПМА) [1, 2, 3, 6]. Кількість фармакологічних препаратів, що нормалізують стан імунобіологічної резистентності, протівірусної спрямованості та протизапальних засобів, що застосовуються при лікуванні запальних та дистрофічно-запальних захворювань тканин пародонту, асоційованих з персистою вірусною інфекцією, досить обмежена, їх комплексне застосування необґрунтоване і носить емпіричний характер. Тому подальший пошук нових схем терапії, особливо місцевої та загальної дії, для лікування уражень

пародонту має велике практичне значення.

Особливу увагу необхідно приділяти профілактиці катарального гінгівіту у дітей і підлітків, що зумовлено його можливим переходом в інші форми гінгівіту і агресивного пародонтиту, особливо на тлі хронічного інфікування вірусом герпесу і Епштейн-Барр. У рекомендаціях ВООЗ запропонована програма профілактики, яка складається з санітарної освіти, гігієни порожнини рота, роз'яснення значення правильного чищення зубів для попередження патології; раціонального харчування та здорового способу життя; обов'язкового періодичного огляду лікарем порожнини рота [5].

Одним зі способів вирішення цього завдання є призначення імуномодуючих препаратів перед плановим лікуванням захворювань пародонту у таких пацієнтів. Для того, щоб не призначати велику кількість фармакологічних препаратів одночасно, рекомендується застосовувати препарати комплексної дії.

Одним з таких препаратів є протезлазид, який застосовується як профілактичний, так і імуномодуючий препарат [1, 5]. Він містить флавоноїдні глікозиди. Основним механізмом його протівірусної дії є блокування вірус-специфічних ферментів тимідинкінази і ДНК-полімерази у вірусінфікованих клітинах. Це призводить до зниження або повного блокування реплікації вірусів. Засіб має інтерферогенну активність відносно  $\alpha$ - і  $\gamma$ -ІФН, імуномодуючу, антиоксидантну та апоптозомодуючу дію. Хворих, що брали участь у нашому дослідженні, проведеному на базі кафедри стоматології Інституту стоматології Національної медичної академії післядипломної освіти, поділили на 3 групи:

I група – хворі, у яких рецидив маніфестних проявів вірусної інфекції спостерігався частіше, ніж 2 рази на рік;  
II група – прояви інфекції раз на 2-3 роки;

III група – хворі, які не мали клінічних проявів герпесвірусної інфекції.

Подальше лікування цих груп пацієнтів провели із застосуванням препарату протезлазид як профілактичного та імуномодуючого препарату. Рекомендована схема лікування запальних та дистрофічно-запальних захворювань тканин пародонту (симптоматичний гінгівіт, пародонтит початкового та I ступеня), асоційованих з персистою вірусною інфекцією із застосуванням препарату протезлазид.

1. Призначення протівірусного препарату для профілактики маніфестних проявів вірусної інфекції у порожнині рота при проведенні стоматологічних маніпуляцій (протезлазид – 5 крапель 3 рази на день протягом тижня внутрішньо).

2. Обробка слизової оболонки порожнини рота (СОПР) розчином антисептика (хлоргексидин 2% або 0,5% р-н етонію).

3. Усунення місцевих подразників (зняття зубних відкладень, ревізія пародонтальних кишень).

4. Антибактеріальна терапія пародонтальних кишень (аплікації розчинів хлоргексидину, 1% водний розчин йодінолу, 1-2% розчин димексиду для промивання пародонтальних кишень) та місцеве застосування протезлазиду у вигляді аплікацій (36 крапель розвести в 10 мл дистильованої води або фізіологічного розчину) протягом 10-14 днів (залежно від тяжкості протікання захворювання).

5. Протизапальне лікування: 0,5% водний розчин мефенамату натрію у вигляді аплікацій та інстиляцій, при відсутності ексудативних процесів – мазь Мефенат у вигляді аплікацій та інстиляцій під тверднучу пов'язку.

6. Репаративне лікування (внутрішньо – кларитин або цетрин (по 1 таблетці 2 рази на день протягом 5-7 днів). Місцево – мазь Мефенат (комплексна дія: знеболююча, протизапальна, антибактеріальна і репаративна) або Солкосерил – дентальний гель у вигляді аплікацій. Можна під тверднучу пов'язку.

7. Вітамінотерапія (аевіт, 30% токоферолу ацетат, кверцетин у гранулах (для аплікацій 2 г розчинити в 10 мл теплої води) у вигляді аплікацій.

8. Імунокорегуюча терапія: протезлазид – починаючи з 2 тижня лікування протягом 2 тижнів по 10 крапель 3 рази на день внутрішньо, 4-й тиждень – по 8 крапель 3 рази на день протягом тижня. Кверцетин: внутрішньо – по 1 г 3 рази на день. Гранули розчинити в ¼ склянки води і приймати за 30 хв до прийому їжі внутрішньо протягом 5-10 днів.

9. Місцево – аплікації протезлазиду і кверцетину в гранулах на слизову оболонку ясен та інстиляція в пародонтальні кишень.

При клінічному обстеженні після проведеної терапії спостерігали прогресуюче зменшення гіперемії та набряку слизової оболонки альвеолярного відростка. Епітелізація уражених поверхонь наступала через  $4,2 \pm 0,3$  дні після початку лікування, а повне видужання – через  $6,6 \pm 0,39$  дні.

Поява свіжих висипів спостерігалась

тільки у 9% хворих I групи та 2% хворих II групи. Кількість CD4+ та CD8+ достовірно підвищувалась ( $p < 0,01$ ), показники фагоцитозу, які до лікування були достовірно знижені, після проведеної терапії підвищилися. Рівень В-лімфоцитів, підвищений до лікування, знижувався на 10% ( $p < 0,01$ ). Концентрація імуноглобулінів G і A достовірно підвищувалась ( $p < 0,05$ ), а рівень імуноглобуліну M, достовірно підвищений до лікування, знижувався ( $p < 0,05$ ).

Через півроку, під час планового лікування, кількість рецидивів у хворих I групи знизилась з 75% до 34%, у хворих II групи з 31% до 8%. Отже, для запобігання рецидивам проявів персистоючої вірусної інфекції на слизовій оболонці порожнини рота доцільно застосовувати препарати комплексної дії, які мають не тільки протівірусну спрямованість, але й м'який імуномодулюючий ефект.

У практичній пародонтології для стандартних схем терапії застосовується досить великий спектр фармакологічних препаратів без урахування соматичної патології пацієнтів. Часто призначення цих препаратів викликає загострення основного захворювання або має віддалені побічні ефекти, особливо при підвищеній токсичності препаратів, довготривалому прийомі у великих дозах.

Значну перспективу для лікування запальних та дистрофічно-запальних захворювань тканин мають препарати антигомотоксичної терапії [2].

Завданнями антигомотоксичної терапії запальних та дистрофічно-запальних захворювань тканин пародонту, асоційованих з персистоючою вірусною інфекцією, є:

- дренаж
- імуномодуляція
- протизапальна дія
- відновлення енергетичного балансу
- комплексна протівірусна дія.

Антигомотоксичні лікарські препарати є комплексними біологічними засобами, які ініціюють, активізують і регулюють захисні механізми організму, відновлюють процеси саморегуляції і детоксикації. Розрізняють комплексні препарати, нозоди і каталізатори. При складанні схеми лікування є базисні і додаткові засоби.

Враховуючи безпечність, добру переносність антигомотоксичних препаратів, доведену ефективність у ряді міжнародних, мультицентричних, подвійних сліпих плацебоконтрольованих досліджень, практично 70-річний позитивний клінічний досвід, ці засоби щораз частіше застосовуються у практичній стоматології. Препарати

випускають у різних формах: краплі, таблетки, спреї, свічки, мазі, розчини в ампулах для парентерального введення, останні можна застосовувати також у вигляді питних ампул.

Особливе місце в лікуванні займають т. зв. дренажні засоби такі як Лімфоміозот. Лімфоміозот є препаратом вибору при порушенні дренажної функції лімфатичної системи, якій відводиться найважливіше значення в патогенезі багатьох захворювань (хвороби носоглотки, патології порожнистих органів та захворювання слизової оболонки порожнини рота і тканин пародонту).

Широке застосування в сучасній клініці мають комплексні препарати (спеціальні, композитні та гомакорди).

Так, Мукоза композитум показана при захворюваннях слизових оболонок різної локалізації, зокрема, в терапії захворювань слизової оболонки порожнини рота, органів дихання і шлунково-кишкового тракту.

Ехінацея композитум С широко застосовується при лікуванні гострих і хронічних запальних і гнійно-запальних процесів будь-якої локалізації, вона має універсальну імуномодулюючу, протимікробну, протівірусну і протизапальну дію.

Траумель С також широко застосовується для передопераційної підготовки пацієнта, попередження кровотеч, зниження больового синдрому (збільшення порогу больової чутливості) і сприятливого загоєння післяопераційних ран.

Енгістол, враховуючи його здатність до активації неспецифічних захисних сил організму, є провідним протівірусним засобом.

Включення до схем лікування захворювань тканин пародонту, асоційованих з персистоючою вірусною інфекцією, препаратів антигомотоксичної дії дозволяє знизити кількість застосованих препаратів та зменшити побічну дію терапії на організм пацієнта. Звичайно, що застосування антигомотоксичних препаратів у самостійного лікування не забезпечує ефективних результатів і потребує включення до лікувальних схем препаратів антибактеріальної дії (антисептиків, антибіотиків).

Для лікування пацієнтів наступної клінічної групи з 46 пацієнтів була запропонована схема, що поряд з препаратами традиційної терапії включала і антигомотоксичні препарати.

**Рекомендована схема лікування запальних і дистрофічно-запальних захворювань тканин пародонту (симптоматичний гінгівіт,**

**пародонтит початкового та I ступеня), асоційованих з персистоючою вірусною інфекцією із застосуванням препаратів антигомотоксичної дії.**

1. Призначення протівірусного препарату для профілактики маніфестних проявів вірусної інфекції у порожнині рота при проведенні стоматологічних маніпуляцій (Енгістол – по 1 таблетці під язик 3 рази на день протягом тижня). У гострих випадках – кожні 15 хв протягом перших 2 год. При поліпшенні стану перехід на звичайне дозування (по 1 таблетці під язик 3 рази на день протягом тижня).

2. Обробка СОПР розчином антисептиків (хлоргексидин 2% або 0,5% р-н етонію).

3. Усунення місцевих подразників (зняття зубних відкладень, ревізія пародонтальних кишень).

4. Антибактеріальна терапія пародонтальних кишень (аплікації розчинів хлоргексидину, 1% водний розчин йодинолу, 1-2% р-р димексиду для промивання пародонтальних кишень) з місцевим застосуванням Лімфоміозоту (10 сублінгвальних крапель розчинити у 5-15 мл води) у вигляді аплікацій.

5. Протизапальне лікування: Траумель С у вигляді ін'єкцій під слизову оболонку сегментарно по 1 ампулі (2,2 мл) 1-2 рази на тиждень. При неможливості ін'єкційного введення – у вигляді аплікацій і інстиляцій, на слизову оболонку. При відсутності ексудації – мазь Траумель С у вигляді аплікацій і інстиляцій під твердну пов'язку або введення методом фонорозу.

6. Репаративне лікування (внутрішньо – Лімфоміозот (по 10 крапель 3 разів на день під язик. При необхідності розчинити у 5-15 мл води), Мукоза композитум – по 1 амп. (2,2 мл) 1-2 рази на тиждень у вигляді питних ампул. Місцево – мазь Траумель С (комплексна дія: знеболююча, протизапальна, антиексудативна, імуномодулююча і репаративна) у вигляді аплікацій. Можна під твердну пов'язку.

7. Імунокорегуюча терапія: Ехінацея композитум С по 1 амп. (2,2 мл) 2-3 рази на тиждень у вигляді питних ампул протягом 2-3 тижнів. Місцево – мазь Траумель С (комплексна дія: знеболююча, протизапальна, антиексудативна, імуномодулююча і репаративна) у вигляді аплікацій і інстиляцій.

При клінічному обстеженні після проведеної терапії хворих із запальними ураженнями пародонту на 3-4 день

після початку лікування спостерігали прогресуюче зменшення гіперемії та набряку слизової оболонки альвеолярного відростка. Епітелізація уражених поверхонь настає через  $4,8 \pm 0,5$  дні після початку лікування, а повне видужання — через  $6,9 \pm 0,54$  дні.

Поява свіжих висипів була тільки у 7% хворих, з рецидивом маніфестних проявів вірусної інфекції частіше, ніж 2 рази на рік та 3% хворих з рецидивом маніфестних проявів вірусної інфекції раз на 2-3 роки. Кількість CD4+ та CD8+ достовірно підвищується, показники фагоцитозу,

які до лікування були достовірно знижені, після проведеної терапії підвищуються. Рівень В-лімфоцитів, підвищений до лікування, знижується на 12%. Концентрація імуноглобулінів G і А підвищується, а рівень імуноглобуліну М, достовірно підвищений до лікування, знижується.

## Література

1. Волосовець Т.М. Клінічні прояви герпесвірусної інфекції в порожнині рота у хворих на запальні захворювання тканин пародонта, асоційовані з персистуючою вірусною інфекцією, що виникають після стоматологічних втручань, їх профілактика, попередження рецидивів / Т.М. Волосовець // Матеріали XIII конгресу Світової федерації українських лікарських товариств. — Львів, 2010. — С. 543 – 544.
2. Волосовець Т.М. Особливості лікування запальних і дистрофічно-запальних захворювань тканин пародонту (симптоматичний гінгівіт, пародонти початкового, I ступеня), асоційованих з персистуючою вірусною інфекцією / Т.М. Волосовець // Матеріали XIII конгресу Світової федерації українських лікарських товариств. — Львів, 2010. — С. 545 – 546.
3. Господарський І.Я. Лікування герпесвірусної та цитомегаловірусної інфекцій: сьогодення і перспективи / І.Я. Господарський, Х.О. Господарська // Ліки України, 2006, № 105. — С. 22 – 25.
4. Ткач С.М. Значение слизистых оболочек организма в норме и при формировании патологических процессов / С.М. Ткач. // Тези доповідей міжнародного симпозіуму Можливості корекції функціонально-структурних порушень слизових оболонок організму. — 2008. — С. 16 – 18.
5. Юлиш Е.И. Врожденные и приобретенные TORCH-инфекции у детей / Е.И. Юлиш, А.П. Волосовець, Т.Н. Волосовець. — Донецк : Регина. — 2006. — 226 с.
6. Marton IJ, Kiss C. Protective and destructive immune reactions in apical periodontitis. — *Oral Microbiol Immunol*, 2000 : 15 : 139 – 150.
7. John W. Distel, John F. Hatton, Jane Gillespie. Biofilm formation in medicated Root Canals. — *JOE*, 2008, Vol. 34, No.11. — s. 689-693.
8. Hall-Stoodley L, Costerton JW, Stoodley P. Bacterial biofilms: from the environment to infectious disease. — *Nature Reviews Microbiology*, 2004; 2 : 95 — 108.
9. Herten M., Schwarz F., Becker J. Clinical and microbiologic findings that may contribute to dental implant failure. — *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2008; 5 : 31 – 8.
10. Fuxe A, Costerton JW, Stewart PS. Stoodley survival strategies of infectious Biofilms. — *Trend Microbiol*, 2005; 13 : 34–40.
11. Siqueira JFJR, Rocas IN. Bacterial pathogenesis and mediators of apical Periodontitis. — *Braz. Dent. J*, 2007; 18 : 267 – 80.
12. Slots J. Herpesviral–bacterial synergy in the pathogenesis of human periodontitis. — *Curr Opin Infect Dis*, 2007, № 20. — s. 278 – 283.
13. Slots J. Oral viral infections of adults. — *Periodontol*, 2000, 2009, № 49, s. 60 – 86.
14. Slots J. Herpesviral–bacterial interactions in periodontal diseases. — *Periodontol* 2000, 2010, № 52, s. 117 – 140.
15. Slots J, Saygun I, Sabeti M, Kubar A. Epstein–Barr virus in oral diseases. — *J Periodontal Res*, 2006, № 41. — s. 235 – 244.
16. Silva T A; Garlet G P; Fukada S Y; Silva J S; Cunha F Q. Chemokines in Oral Inflammatory Diseases : Apical Periodontitis and Periodontal diseases. — *J Dent Res* 2007; 86(4) : 306 – 319.
17. Willershausen et al. Association between Chronic Dental Infection and Acute Myocardial Infarction. *JOE* — Volume 35, Number 5, May 2009.