

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ МІКРОБІОЛОГІЇ ТА ІМУНОЛОГІЇ ім. І. І. МЕЧНИКОВА
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**

ПАТАЛАХА ОЛЕНА ВАЛЕРІЇВНА

УДК 612.017.1:616.31-08

**ОСОБЛИВОСТІ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ ТА ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ
ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ У ХВОРИХ З ТОКСИЧНИМ
ОПІЇДНИМ ГЕПАТИТОМ**

14.03.08 – імунологія та алергологія

**Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Харків – 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у ДЗ «Луганський державний медичний університет»
МОЗ України (м. Рубіжне)

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор **ЛОСКУТОВА Ірина Володимирівна**, ДЗ «Луганський державний медичний університет» (м.Рубіжне), завідувач кафедри терапії ФПО

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор **ЧЕРНУСЬКИЙ В'ячеслав Григорович**, ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України», провідний науковий співробітник лабораторії протимікробних засобів;

доктор медичних наук, професор **ГОСПОДАРСЬКИЙ Ігор Ярославович**, ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України", завідувач кафедри клінічної імунології, алергології та загального догляду за хворими.

Захист відбудеться « 27 » березня 2019 р. о 12.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.618.01 ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України» за адресою: 61057, м. Харків, вул. Пушкінська, 14-16.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України» (61057, м. Харків, вул. Пушкінська, 14-16).

Автореферат розісланий 25 лютого 2019 року.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради
Д 64.618.01, к. мед. н.

Воронкіна І.А.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Морфологічні зміни в тканинах пародонта у наркозалежних хворих характеризуються прогресуванням запалення, склерозування і атрофією, що обумовлює розвиток генералізованого пародонтиту (ГП). У патогенезі ГП важливе значення мають порушення трофіки тканин, що пов'язано з погіршенням мікроциркуляції, дисбалансом нервової і гормональної регуляції, а також порушеннями системного та локального імунітету (Шодиева Ш.Ш. и соавт., 2015; Kіriani N.V. et al., 2014; Volovuk I., 2016). Одонтогенні процеси у наркозалежних часто перебігають атипично, причому зі зростанням терміну наркотичної залежності посилюються прояви запально-деструктивного процесу в тканинах пародонту (Токмакова С.И. и соавт., 2014; Gurpreet Kaur Saini et al., 2013).

Порушення імунологічної реактивності у хворих, які страждають на наркозалежність, характеризуються пригніченням Т-клітинної ланки імунітету з активацією гуморальної ланки із накопиченням циркулюючих імунних комплексів (ЦК) (Al-Hashimi M. et al., 2013; Nabati S. et al., 2013; Asadikaram G. et al., 2015). Опіодні речовини стимулюють вироблення прозапальних цитокінів (ЦК) гліальними клітинами, що призводить до пошкодження нейронів, підвищення толерантності і створює передумови для формування залежності від опіодів (Woods J.S. et al., 2018). На тлі хронічної інтоксикації наркотичними речовинами в організмі відбувається ряд метаболічних змін, які мають провідну роль в патогенезі багатьох різних за етіологією патологічних станів, в тому числі захворювань порожнини рота, зокрема пародонту (Заболотный и соавт., 2016; Кондюрова Е.В. и соавт., 2016; Hashemipour M.A. et al., 2013).

Застосування наркотичних речовин викликає інтоксикацію організму із порушенням функцій різних органів і систем. Опіодні речовини викликають отруєння організму продуктами розпаду, у зв'язку з чим печінка не справляється зі своїми функціями, і в організмі накопичуються токсичні речовини із розвитком хронічної дисфункції печінки (Королева М.В. и соавт., 2015; Párkányi L. et al., 2018). Перебіг токсичних гепатитів, зокрема опіодного генезу, пов'язаний з порушенням імунної відповіді, що виражається в зниженні фагоцитарної активності лейкоцитів, Т-лімфоцитопенією, дисбалансом співвідношення клітин CD4/CD8 та збільшенням рівня В-лімфоцитів (Алексеева Н.В. и соавт., 2014; Ахметова Д.Б. и соавт., 2013). Мононуклеарні фагоцити приймають участь у деструкції та некрозі гепатоцитів та тканин пародонту при дисфункції неспецифічної резистентності організму у наркозалежних хворих.

Вплив хронічної наркотичної інтоксикації на антигенні структури органів хворих, реакції імунної системи вимагає дослідження особливостей імунологічних та метаболічних зсувів у механізмах формування коморбідної

патології, а саме запально-деструктивного процесу у пародонті при токсичному гепатиті у хворих з опіюдною залежністю. Виходячи з вищезазначеного, нами запропоновано використання у лікуванні наркозалежних хворих препаратів, які мають імуномодулюючі, гепатопротекторні та антиоксидантні властивості, що дозволило збільшити ефективність загальноприйнятої терапії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано відповідно до основного плану науково-дослідних робіт ДЗ «Луганський державний медичний університет» за темами «Розробка оптимальних методів імунокорекції та імунореабілітації у хворих на генералізований пародонтит» (№ держреєстрації 0110U005010) та «Патогенетичні особливості генералізованого пародонтиту у наркозалежних з токсичним гепатитом: оптимізація лікування та реабілітація» (№ держреєстрації 0116U008921). Дисертант є співвиконавцем тем НДР - проводила клінічне обстеження даної категорії хворих та аналізувала результати імунологічного дослідження.

Мета і завдання досліджень. *Мета* - на підставі аналізу імунологічних розладів та вираженості синдрому ендогенної інтоксикації розробити патогенетично обґрунтовану корекцію та медичну реабілітацію у хворих на генералізований пародонтит з токсичним опіюдним гепатитом.

Для досягнення мети були поставлені такі конкретні **завдання**:

1. Вивчити характер змін неспецифічної резистентності за показниками фагоцитарної активності моноцитів (ФАМ) та кількості НК-лімфоцитів при загостренні ГП у хворих з токсичним опіюдним гепатитом.

2. Дослідити стан гуморальної ланки системного імунітету за рівнем ЦК з визначенням їх молекулярного складу у крові хворих на ГП з токсичним гепатитом, в залежності від тривалості наркотичної залежності.

3. Проаналізувати показники ЦК крові за вмістом ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10 та γ -ІFN, а також їхню продукцію в культурах мононуклеарів периферичної крові при загостренні запально-деструктивного процесу у пародонті у хворих з токсичним опіюдним гепатитом.

4. Дослідити стан місцевого імунітету за динамікою ЦК у ротоглотковому секреті (РГС), а також показником хронічної інтоксикації за рівнем середніх молекул (СМ) у змішаній слині при ГП у пацієнтів з токсичним гепатитом опіюдного генезу.

5. Проаналізувати метаболічні порушення при загостренні ГП у хворих на токсичний гепатит, які характеризують інтенсивність ендогенної інтоксикації, рівень перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та активність ферментів системи антиоксидантного захисту (АОЗ).

6. Оцінити вплив комбінації деринату та антралю на стан імунної системи, ЦК крові і РГС, а також на біохімічні показники у хворих із запально-деструктивним процесом у пародонті з токсичним опіюдним гепатитом.

7. Проаналізувати ефективність імунореабілітації хворих з токсичним опіюїдним гепатитом під час нестійкої клінічної ремісії запально-деструктивного процесу у пародонті із використанням комбінації нуклексу та мексидолу.

Об'єкт дослідження – особливості патогенезу та вплив комбінації деринату і антралю, а також нуклексу і мексидолу на імунологічні та біохімічні показники у хворих на ГП з токсичним опіюїдним гепатитом.

Предмет дослідження – показники системного та місцевого імунітету, вираженість синдрому ендогенної інтоксикації (рівня СМ, показників ПОЛ, активність ферментів системи АОЗ), оцінка ефективності імунокорекції та імунореабілітації хворих на ГП в коморбідності з токсичним опіюїдним гепатитом з використанням імуноактивних препаратів в комбінації з метаболічними засобами.

Методи дослідження – клінічні, імунологічні, біохімічні, інструментальні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів Вперше встановлені особливості патогенезу коморбідної патології пародонту (ГП) та токсичного гепатиту опіюїдного генезу. Проаналізовано особливості порушень загального (системного) та місцевого (мукозального) імунітету у хворих на ГП з токсичним гепатитом опіюїдної природи. Встановлена патогенетична значущість імунних порушень для загострення запально-деструктивного процесу у пародонті хворих з токсичним опіюїдним гепатитом, що характеризувалося зниженням кількісних показників неспецифічної резистентності - пригніченням ФАМ та зменшенням НК-клітин, активацією імунокомплексних реакцій із накопиченням ЦК у крові за рахунок токсигенної середньомолекулярної фракції, підвищенням концентрації ЦК (ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10) на фоні недостатності γ -IFN у сироватці крові та ротоглотковому секреті (РГС). Виявлено дисбаланс цитокінової продукції імунокомпетентними клітинами – пригнічення синтезу ІЛ-6 та γ -IFN та активація ІЛ-8 та ІЛ-10 у хворих на токсичний опіюїдний гепатит при загостренні ГП.

Вперше показана роль синдрому ендогенної інтоксикації (СЕІ), посилення процесів ПОЛ та пригнічення активності ферментів системи АОЗ при загостренні ГП у хворих на токсичний опіюїдний гепатит. Проведено аналіз особливостей імунних порушень та метаболічних розладів в залежності від тривалості використання психотропних препаратів при токсичному гепатиті у хворих на ГП.

Патогенетично обґрунтовано доцільність використання в комплексі лікування осіб з запально-деструктивним процесом у пародонті в коморбідності з токсичним опіюїдним гепатитом імуноактивного засобу з нуклеїнових кислот (деринат) та гепатозахисного засобу (антраль), базуючись на позитивному впливі цих препаратів на динаміку імунологічних та біохімічних показників, що

призводить до скорочення тривалості синдрому ендогенної інтоксикації та швидкого зворотнього розвитку місцевого запального процесу у пародонті. Доведена та патогенетично обґрунтована ефективність проведення імунореабілітації в періоді диспансерного спостереження хворих з високою ймовірністю розвитку загострення запально-деструктивного процесу у пародонті з використанням імуномодуючих (нуклекс) та метаболічних (мексидол) препаратів, що сприяло подовженню тривалості стійкої клініко-імунологічної ремісії ГП у даного контингенту хворих.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено патогенетично обґрунтований підхід до комплексного лікування загострень ГП у хворих на токсичний опіодний гепатит з використанням імуноактивного (деринат) та гепатозахисного (антраль) препаратів. Запропоновано імунореабілітацію пацієнтів з даною патологією із застосуванням комбінації нуклексу та мексидолу, що забезпечувало покращення показників системного імунітету та метаболічного гомеостазу, що сприяло досягненню стійкої клінічної ремісії, зниженню запально-деструктивного процесу у пародонті хворих на токсичний опіодний гепатит.

За матеріалами дисертації отримано 4 патенти України на корисну модель (№115414, №115415, №115416, №121951). Наукові результати, які отримані в дисертації, використовуються у навчальному процесі на кафедрах стоматології, клінічної імунології та алергології у ДЗ «Луганський державний медичний університет» (акт впровадження від 10.10.2018 р.), Донецькому національному медичному університеті ім. М. Горького (м. Краматорськ) (акт впровадження від 11.09.2018 р.), Ужгородському національному університеті (акт впровадження від 20.02.2018 р.), Тернопільському державному медичному університеті ім. І. Я. Горбачевського (акт впровадження від 9.01.2019 р.). Матеріали дисертаційної роботи впроваджені до клінічної практики лікувально-профілактичних закладів Луганської області, м. Києва, м. Ужгорода, м. Харкова, м. Тернополя, м. Краматорська.

Особистий внесок здобувача. Здобувач самостійно провела у повному обсязі клінічні дослідження за темою дисертації, а також вивчила ефективності запропонованих способів лікування та імунореабілітації обстежених пацієнтів. Дисертант безпосередньо брала участь у імунологічному, біохімічному обстеженні хворих, які були під наглядом. Вона здійснила статистичну обробку отриманих результатів, сформулювала висновки та практичні рекомендації, проводила впровадження результатів дослідження в клінічну практику.

Персональний внесок автора у всіх опублікованих із співавторами працях наводиться за текстом дисертації та в авторефераті у списку наукових праць.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації докладалися та обговорювалися на наукових конференціях: VII науково-практичній конференції «Інноваційні технології в стоматології» (Полтава,

2015); науково-практичній конференції за участі міжнародних спеціалістів «Комплексний підхід до реабілітації стоматологічних хворих у сучасних умовах», присвяченої 80-річчю з дня народження професора В.В.Рубенка (Полтава, 2016); науково-практичній конференції «Інноваційні технології в стоматології» (Тернопіль, 2016); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні теоретичні та практичні аспекти в стратегії розвитку народної та нетрадиційної медицини» (Київ, 2016); науково-практичній конференції «Епідеміологія, імунопатогенез, діагностика та лікування хламідіозу і TORCH-інфекцій» (Київ, 2016); міжнародній конференції «Різдвяні читання з імунології та алергології: практична та наукова генеалогія» (Львів, 2017); II міжнародна наукова конференція «World Science in 2016: Results» (Моррисвіль, 2017); науково-практичній конференції з міжнародною участю до 25-річчя ренесансу народної медицини в Україні «Роль і місце народної медицини в комплексній терапії» (Київ, 2017); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Нові досягнення в імунології та алергології» (Київ, 2017); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Особливості коморбідного перебігу захворювань та їх фармакотерапія в клініці внутрішньої медицини» (Чернівці, 2017); Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я» (Полтава, 2017).

Публікації. За результатами дисертації опубліковано 21 наукову працю (4 – одноосібно), серед них 10 статей (8 - у наукових фахових виданнях України, 1 стаття включена до міжнародних наукометричних баз, 1 стаття – у міжнародному виданні), 4 патенти України на корисну модель, 7 тез доповідей на міжнародних науково-практичних конференціях.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 221 сторінці машинопису, в тому числі основний текст на 159 сторінках і включає вступ, 5 розділів, з них 3 розділи власних досліджень, аналіз і узагальнення отриманих результатів, висновки та практичні рекомендації. Список використаних джерел включає 314 посилань (283 - кирилицею та 31 латиницею). Дисертація ілюстрована 35 таблицями та 18 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Було обстежено 90 пацієнтів на ГП, які перебувають на диспансерному спостереженні у нарколога з приводу опіоїдної залежності. Серед обстежених було 17 жінок (18,9%) віком від 21 до 45 років і 73 чоловіків (81,9%) у віці від 21 до 47 років. Всі хворі знаходяться на замісній терапії метадоном протягом від 4 міс. до 2,5 років ((1,2±0,3) років). Залежно від тривалості споживання наркотичних засобів обстежені розподілені на три групи: I - до 2 років (48 осіб), II - від 2 до 4 років (24 особи), III - понад 4-

х років (18 осіб); при цьому в середньому «стаж» опіоїдної залежності складав $(3,9 \pm 1,2)$ років.

У всіх обстежених було діагностовано хронічний ГП другого ступеню в стадії загострення, з яких у 59 осіб (65,5%) пародонтальні кишені були глибиною від 3 мм до 4 мм, з патологічною рухомістю зубів в межах II-III ступенів. У решти обстежених (31 особа) пародонтальні кишені були глибиною 4-6 мм, з вираженими запальними явищами і з мутними жовтуватого відтінку виділеннями. Стан гігієни порожнини рота визначали за допомогою індексу Федорова-Володкіної: у 63 хворих - незадовільний (2,1-2,5 балів), у 5 хворих - поганий (2,6-3,4 балів) і у 22 хворих – задовільний (до 2-х балів). У всіх обстежених відмічалася кровоточивість ясен при фізичному навантаженні (жуванні твердої їжі); 73 пацієнта скаржилися на швидку стомлюваність, дратівливість, у решти - скарги були відсутні.

При постановці на диспансерне спостереження всім пацієнтам проводили клініко-лабораторне та інструментальне обстеження, в яких за даними ультразвукового дослідження (УЗД) органів черевної порожнини та біохімічного дослідження крові, яке характеризує функціональний стан печінки діагностовано токсичний гепатит. Із дослідження виключено: хворі, які інфіковані вірусами гепатитів В та С, а також вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ); хворі з алкогольною інтоксикацією (за даними анамнезу та індексу де Рітиса), хворі із жировою дистрофією печінки. На момент обстеження клінічна картина токсичного гепатиту характеризувалася тривалим перебігом хвороби у фазі помірного загострення (11 осіб) або нестійкої клінічної ремісії (79 осіб).

Групу контролю складала 32 пацієнта на ГП другого ступеня в стадії загострення (віком від 21 до 47 років), які не приймали психотропних засобів і не мали клініко-лабораторних ознак ураження гепатобіліарної системи.

Лікування всіх хворих на ГП включало професійну гігієну ротової порожнини, патогенетичну терапію (антисептичні, антимікробні, протизапальні та ранозагоюючі препарати) в комплексі з фізіотерапевтичними методами. Обстежені пацієнти із запально-деструктивним процесом у пародонті в коморбідності з токсичним опіоїдним гепатитом були розподілені на дві групи, що рандомізовані за статтю, віком, тривалістю наркотичної залежності, частотою попередніх загострень ГП: основну (43 особи) та зіставлення (47 осіб). Хворим основної групи додатково призначали комбінацію деринату та антралю. Антраль використовували по 1 таблетці (0,2 г) двічі на добу протягом 1 місяця та зрошували слизову оболонку ротової порожнини (СО РП) 0,25% розчином деринату по 10,0 мл двічі на добу протягом 14 днів (до 2016 року). В періоді диспансерного спостереження 82 хворим призначали курс імунореабілітації, в ході якого рекомендована ретельна гігієна РП за допомогою лікувально-профілактичних зубних паст та фармакологічний комплекс. Хворі першої групи (із стадією нестійкої клінічної ремісії запально-

деструктивного процесу у пародонті – 38 пацієнтів) отримували мексидол по 1 таблетці (0,125 г) двічі на добу протягом 30 днів в комбінації з нуклексом по 1 капсулі (0,25 г) двічі на добу після їжі протягом 20 діб. В другій групі пацієнти (з клінічною ремісією ГП – 44 пацієнти) приймали адаптогени та полівітаміни групи В та С у середньотерапевтичних дозах протягом 20-30 днів.

Лабораторні засоби дослідження включали клінічний аналіз крові, сечі та визначення функціональних проб печінки. Для сонографічної оцінки стану гепатобіліарної системи проводили УЗД органів черевної порожнини з використанням апарату «HONDA HS-2000» (Японія). Усім хворим проводили ортопантомограму з використанням апарату «Veriavieweros 3D MORITA» (Японія).

При виконанні дисертаційної роботи поряд із загальноклінічними, інструментальними та лабораторними методами дослідження, використовувалися також спеціальні імунологічні та біохімічні методи. Імунологічне дослідження полягало у вивченні показників гуморальної ланки імунітету та стану неспецифічної резистентності. Концентрацію ЦК у сироватці крові вивчали методом преципітації в розчині поліетиленгліколя (ПЕГ) з молекулярною масою 6000 D. Молекулярний склад ЦК з виділенням фракцій велико-, середньо- та дрібномолекулярних імунних комплексів визначали шляхом диференційованої преципітації у 2,0%, 3,5% та 6% розчинах ПЕГ (Фролов В.М. и соавт., 1986). ФАМ досліджували чашечковим методом (Фролов В.М. и соавт., 1990); в якості тест-об'єкту використовували живу добову культуру *Staph. aureus* (штам 505). Підраховували показники ФАМ: фагоцитарне число (ФЧ), фагоцитарний індекс (ФІ), індекс атракції (ІА) і індекс перетравлення (ІП). Кількість НК-лімфоцитів проводили за допомогою методу непрямой імуофлюоресценції після їх специфічного з'єднання з моноклональними антитілами (МКАТ) до CD16+ НВЦ «МедБиоСпектр» (Москва, РФ). Визначали вміст інтерлейкінів (ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10) та γ -ІFN у сироватці крові та РГС на лабораторному оснащенні «Immunochem 2100» (НТІ, США), з використанням наборів виробництва «ProCon» (СПб, РФ) та НПВ „Диагностические системы” (Н. Новгород, РФ). Визначення спонтанної і стимульованої продукції цитокінів клітинами крові проводили з використанням наборів реагентів «Цитокин-Стимул-Бест» («Вектор Бест», РФ).

Для оцінки вираженості СЕІ вивчали концентрацію СМ у сироватці крові та РГС (Николайчик В.В. и соавт., 1991). Інтенсивність пероксидації ліпідів оцінювали за вмістом у крові продуктів ПОЛ – малонового діальдегіду (МДА) та дієнових кон'югатів (ДК), рівень яких вивчали спектрофотометрично та показник перекисного гемолізу еритроцитів (ПГЕ). Активність ферментів системи АОЗ – каталази (КТ), супероксиддисмутази (СОД) та глутатіонпероксидази (ГПО) досліджували спектрофотометрично.

Диспансерне обстеження хворих, які були під наглядом, проводили протягом 6 місяців: до початку і після завершення лікування, через 3-4 місяці (до і після імунореабілітації) із здійсненням імунологічного моніторингу.

Для визначення референтної норми імунологічних та біохімічних показників було обстежено 20 практично здорових людей молодого віку (донори), які постійно мешкають в Луганській області.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою одно- і багатofакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica). При аналізі результатів використано перевірку нормальності розподілу випадкової величини, критерій Ст'юдента для визначення можливих меж похибки (у вигляді $M \pm m$, де M – середнє значення показника, m – стандартна похибка середнього значення), кореляційний аналіз (r).

Отримані результати та їх обговорення. Імунологічне дослідження виявило порушення неспецифічної резистентності та гуморальної ланки системного імунітету у хворих із загостренням ГП при наявності токсичного опіоїдного гепатиту, більш вираженими, ніж у хворих без обтяженого наркологічного анамнезу. В обстежених хворих виявлялося зниження всіх індексів ФАМ: ФІ - в 1,09 рази, що складало у середньому $(18,1 \pm 0,6)\%$; $P > 0,05$), а ФЧ, ІА та ІІІ – в 1,23 рази і дорівнювало $2,6 \pm 0,12$, $(7,4 \pm 0,2)\%$ та $(15,3 \pm 0,2)\%$ ($P < 0,05$) відповідно. Рівень клітин з фенотипом CD16+ дорівнював $(9,4 \pm 0,3)\%$, тобто знижувався у відсотковому відношенні в середньому в 1,76 рази ($P > 0,001$) порівняно з контролем, а при абсолютному вирахуванні – в 1,67 рази ($P < 0,001$). Загальний рівень ЦІК у сироватці крові обстежених з коморбідною патологією печінки та пародонту на фоні зловживання наркотичними середниками був в 1,25 рази вище контролю (при контролі $(3,08 \pm 0,03)$ г/л; $P < 0,001$). Причому збільшення відбувалося за рахунок середньомолекулярної та дрібномолекулярної фракцій: в 1,11 рази (при контролі $(35,4 \pm 1,0)\%$; $P < 0,01$) та 1,12 рази (при контролі $(26,0 \pm 0,6)\%$; $P < 0,01$) відповідно; тоді як вміст великомолекулярних ЦІК - зменшувався в 1,20 рази (при контролі $(38,6 \pm 0,6)\%$, $P < 0,01$). Концентрація всіх фракцій ЦІК в обстежених хворих зростала: середньомолекулярна – в 1,39 рази ($(1,51 \pm 0,07)$ г/л; $P < 0,001$), дрібномолекулярна – в 1,44 рази ($(1,15 \pm 0,04)$ г/л; $P < 0,001$) та великомолекулярна – в 1,04 рази ($(1,24 \pm 0,01)$ г/л; $P < 0,05$).

Проведено аналіз зміни імунологічних показників у хворих з токсичним опіоїдним гепатитом при загостренні ГП в залежності від «стажу» використання психоактивних середників. У пацієнтів І-ї групи показник ФІ був нижче контролю в 1,19 рази ($P < 0,001$), ФЧ – в 1,37 рази ($P < 0,001$) та ІІІ – в 1,09 рази ($P < 0,05$). Однак, ІА залишався в межах контрольного значення ($P > 0,05$). У ІІ-й групі ФІ дорівнював $(19,5 \pm 0,4)\%$ тобто відповідав аналогічному показнику у хворих на ГП без шкідливої звички; решта показників, які характеризують

стан макрофагально-фагоцитуючої системи (МФС), зменшувалася: ІІ – в 1,18 рази ($P < 0,001$), ІА – в 1,21 рази ($P < 0,001$) та ФЧ – в 1,54 рази ($P < 0,001$) відносно контрольного значення. У пацієнтів ІІ-ї групи вивчені показники ФАМ були мінімальними: ФІ - $(14,6 \pm 0,4)\%$ ($P < 0,001$), ФЧ - $2,3 \pm 0,23$ ($P < 0,001$), ІА – $(5,7 \pm 0,31)\%$ ($P < 0,001$) та ІІ - $(11,8 \pm 0,31)\%$ ($P < 0,001$). У хворих з тривалістю наркозалежності до 2-х років при загостренні запально-деструктивного процесу у пародонті клітин з фенотипом CD16+ було менше контролю в 1,53 рази ($P < 0,001$). По мірі збільшення тривалості опіоїдної залежності вміст популяції НК-лімфоцитів поступово зменшувався: в ІІ-й групі – в 1,81 рази ($P < 0,001$) та в ІІІ-й – в 2,66 рази ($P < 0,001$). Кількість CD16+ в абсолютному обчисленні була менше контролю в 1,39 рази ($P < 0,001$) у пацієнтів із коротким анамнезом наркотичної залежності, зі «стажем» 2-4 роки – в 1,79 рази ($P < 0,001$), а з тривалим (залежність понад 4-х років) – в 2,78 рази ($P < 0,001$) (табл. 1).

Активация гуморальної ланки імунної системи перебувала в певній залежності від тривалості наркотичного «стажу». У І-й групі обстежених рівень ЦК зростав в 1,26 рази стосовно до групи контролю ($P < 0,001$), у ІІ-й групі - в 1,17 рази ($P < 0,01$) та ІІІ-й групі – в 1,34 рази ($P < 0,001$). Концентрація середньомолекулярних імунних комплексів у крові збільшувалася відносно контролю: у І-й групі – в 1,37 рази ($P < 0,001$), у ІІ-й групі – в 1,29 рази ($P < 0,01$) та в ІІІ-й групі – в 1,54 рази ($P < 0,001$). Вміст дрібномолекулярних ЦК в абсолютному обчисленні в І групі обстежених хворих був вище контрольного значення в 1,43 рази ($P < 0,001$), у ІІ групі – в 1,21 рази ($P < 0,05$) та ІІІ групі – в 1,46 рази ($P < 0,001$). Кількість великомолекулярних ЦК у сироватці крові в І-й групі дорівнювала $(1,24 \pm 0,02)$ г/л, в ІІ-й групі – $(1,21 \pm 0,02)$ г/л та ІІІ-й групі – $(1,27 \pm 0,04)$ г/л, тобто кратність зростання складала 1,04 рази ($P < 0,05$), 1,01 рази ($P > 0,05$) та 1,07 рази ($P < 0,05$) відповідно (табл. 1).

Отже, кореляція між порушеннями вродженого та гуморального імунітету зі «стажем наркотизації» свідчить про наявність імуносупресорного ефекту психоактивних середників із пригніченням імунореактивності організму при загостренні запально-деструктивного процесу у пародонті у хворих з токсичним гепатитом.

При обстеженні хворих з токсичним опіоїдним гепатитом при загостренні ГП виявлено різноспрямовані зміни концентрації прозапальних ЦК (ІІ-6, ІІ-8 та γ -IFN) у сироватці крові, які корелювали з тривалістю наркозалежності (табл. 1). Рівень сироваткового ІІ-6 у хворих з токсичним гепатитом в період загострення ГП зростав відносно контролю в середньому в 1,37 рази (до $82,8 \pm 4,5$) пг/мл; $P < 0,001$).

У пацієнтів І-ї групи його вміст невірогідно відрізнявся від аналогічного показника контрольної групи (в 1,14 рази; $P > 0,05$); тоді як зі зростанням тривалості наркозалежності рівень ІІ-6 поступово збільшувався: у ІІ-й групі - в 1,24 рази ($P < 0,01$) та ІІІ-й групі – в 1,51 рази ($P < 0,001$).

Імунологічні показники при загостренні ГП у наркозалежних з токсичним гепатитом в залежності від тривалості наркозалежності (M±m)

Імунологічні показники	Група контролю (n=32)	Групи наркозалежних хворих (n=90)		
		I група (n=48)	II група (n=24)	III група (n=18)
ФАМ:				
ФІ, %	19,7±0,5	16,6±0,3***	19,5±0,4	14,6±0,4***
ФЧ	3,7±0,11	2,7±0,14***	2,4±0,26***	2,3±0,23***
ІА, %	9,1±0,34	9,2±0,2	7,5±0,23***	5,7±0,31***
ІІІ, %	18,8±0,29	17,2±0,25*	15,9±0,46***	11,8±0,31***
CD16+, %	16,5±1,7	10,8±0,4***	9,1±0,5***	6,2±0,4***
абс.	0,25±0,01	0,18±0,01***	0,14±0,01***	0,09±0,01***
ЦК заг., г/л	3,08±0,11	3,87±0,02***	3,59±0,03**	4,12±0,04***
велико-молекулярні, %	38,6±0,6	32,0±0,9	33,7±0,8	30,8±0,7
г/л	1,19±0,02	1,24±0,02*	1,21±0,02	1,27±0,04*
середньо-молекулярні, %	35,4±1,0	38,5±1,2	39,3±1,1	40,8±1,1
г/л	1,09±0,02	1,49±0,01***	1,41±0,02**	1,68±0,05***
дрібно-молекулярні, %	26,0±0,6	29,5±0,7	27,0±0,7	28,4±0,7
г/л	0,80±0,02	1,14±0,01***	0,97±0,01*	1,17±0,04***
ІІ-6 сив., пг/мл	60,6±5,2	69,3±5,3	75,3±5,8**	91,3±6,6***
ІІ-8 сив., пг/мл	16,6±2,5	43,7±5,0***	34,5±4,1***	23,9±3,0*
γ-ІFN сив., пг/мл	29,6±2,7	17,7±2,0**	10,3±1,4***	6,8±0,9***
ІІ-10 сив., пг/мл	12,4±1,7	15,7±2,0	25,8±3,2***	40,3±5,6***
ІІ-6 РГС, пг/мл	38,3±3,0	39,7±2,8	59,3±4,6*	64,1±5,8***
ІІ-8 РГС, пг/мл	19,5±3,7	21,0±3,5	31,7±4,1*	37,3±3,0***
γ-ІFN РГС, пг/мл	0,85±0,17	0,54±0,2	0,37±0,15*	0,21±0,11**
ІІ-10 РГС, пг/мл	9,4±0,7	14,6±1,2***	19,0±2,0***	29,3±2,6***

Примітка: вірогідність розбіжностей відносно контролю: *- при P<0,05, ** - при P<0,01, *** - при P<0,001.

Вміст сироваткового ІІ-8 у цього контингенту хворих був вище контролю в 1,73 рази ((28,7±3,3) пг/мл; P<0,001). Рівень ІІ-8 у І-й групі був вище показника групи контролю у середньому в 2,63 рази (P<0,001), у ІІ-й – вдвічі (P<0,001), а в ІІІ-й групі його вміст був мінімальний ((23,9±3,0) пг/мл; P<0,05). Концентрація сироваткового γ-ІFN щодо контрольної групи зменшувалася в 2,35 рази і складала у середньому (12,6±1,8) пг/мл (P<0,001). У І-й групі хворих вміст γ-ІFN був менше контрольної групи 1,67 рази (P<0,001), у ІІ-й – в 2,87 рази (P<0,001) та у ІІІ-й – в 4,35 рази (P<0,001). Рівень протизапального ЦК (ІІ-10) у сироватці крові пацієнтів з токсичним опіоїдним гепатитом в період загострення запально-деструктивного процесу у пародонті збільшувався

стосовно контролю в 2,20 рази ($P < 0,001$), що складало $(27,3 \pm 2,0)$ пг/мл. У I-й групі обстежених рівень IL-10 мав лише тенденцію до збільшення ($P > 0,1$), тоді як у II-й та III-й групах його вміст зростав у 2,08 рази ($P < 0,01$) та 3,25 рази ($P < 0,01$) відповідно (табл. 1). Баланс між опозиційними ЦК (γ -IFN і IL-10) в обстежених хворих суттєво порушувався, тому індекс γ -IFN/IL-10 суттєво зменшувався (у 5,2 рази; $P < 0,001$) щодо значення групи контролю ($2,39 \pm 0,09$). Індекс IL-6/IL-10 був менше контрольного значення в 1,61 рази (при контролі $4,89 \pm 0,09$; $P < 0,01$), що свідчило про індукцію інфекційного запалення та сприяло формуванню системної запальної відповіді. Таким чином, зі зростанням «стажу» наркоманії у хворих з запально-деструктивним процесом у пародонті та токсичним гепатитом спостерігалось зростання прозапальних та протизапального ЦК на тлі недостатності γ -IFN, що свідчить про переважання Th-2 типу імунної відповіді та зміну опірності організму.

Дослідження продукції IL-6 продемонстрували, що спонтанна продукція ЦК у хворих з токсичним опіоїдним гепатитом в період загострення ГП мала тенденцію до зниження, але невірогідно відрізнялась від групи контролю: $(9,0 \pm 1,0)$ пг/мл проти $(10,3 \pm 1,5)$ пг/мл; $P > 0,05$), тоді як його індукована продукція достовірно знижувалася (в 1,57 рази; $P < 0,05$) і складала $(42,1 \pm 2,3)$ пг/мл. Синтез *in vitro* хемокіну (IL-8) клітинами крові в обстежених пацієнтів показала зростання спонтанної продукції ЦК у 1,61 рази (при контролі $42,7 \pm 1,8$) пг/мл; $P < 0,01$), а його індукована продукція зменшувалася в 1,51 рази (при контролі $70,3 \pm 3,4$) пг/мл; $P < 0,05$). Проведені дослідження виявили зниження базальної продукції γ -IFN в 1,87 рази порівняно з групою контролю (при контролі $38,1 \pm 2,4$) пг/мл; $P < 0,01$) та більш суттєвіше пригнічення його стимульованої продукції (в 2,68 рази; при контролі $66,4 \pm 2,2$) пг/мл; $P < 0,001$). Аналіз синтезу IL-10 в обстежених пацієнтів встановив зростання його спонтанної продукції майже удвічі (при контролі $78,1 \pm 4,3$) пг/мл; $P < 0,01$) та стимульованої – втричі (при контролі $143,1 \pm 8,9$) пг/мл; $P < 0,001$). Значна активація продукції протизапального IL-10 супроводжується достовірним зниженням продукції прозапальних ЦК (IL-6, γ -IFN) у хворих із загостренням ГП в коморбідності із токсичного гепатиту опіоїдного генезу свідчить про прогресування патологічного процесу в пародонті, оскільки вказує на активацію Th2-клітин та гальмує проліферативну відповідь Т-клітин на антигени і мітогени.

Враховуючи залежність продукції ЦК від процесу пероксидації ліпідів, можна припустити, що зниження концентрації γ -IFN у сироватці крові пов'язано з метаболічними порушеннями в клітинних мембранах та накопиченням у крові продуктів вільнорадикального окислення та СМ. Концентрація СМ у сироватці крові у наркозалежних з токсичним опіоїдним гепатитом при загостренні ГП збільшувалася до $(2,17 \pm 0,13)$ г/л, тобто в 2,80 рази ($P < 0,001$) вище групи контролю. У обстежених хворих відмічалось

підвищення концентрації продуктів ПОЛ у крові: МДА – в 1,51 рази ($P < 0,001$) і дорівнювало ($7,1 \pm 0,22$) мкмоль/л; ДК – у 1,36 рази ($P < 0,001$), що складало ($10,1 \pm 0,12$) ммоль/л. Показник ПГЕ зростав у 1,92 рази стосовно контролю, що дорівнювало ($9,2 \pm 0,27$)% ($P < 0,001$).

У періоді загострення запально-деструктивного процесу у пародонті у хворих з токсичним гепатитом опіоїдного генезу мало місце пригнічення активності ферментів системи АОЗ. Показник КТ складав у середньому (281 ± 13) МО/мгНв, СОД – ($18,7 \pm 0,7$) МО/мгНв та ГПО – ($2,4 \pm 0,1$) МО/мгНв, тобто ці значення були менше аналогічних показників групи контролю в 1,10 рази ($P < 0,05$), у 1,29 рази ($P < 0,01$) та 1,13 рази ($P < 0,05$) відповідно. Слабкість антиоксидантного захисту є однією з причин прогресування запального процесу у пародонті, що дає підставу для призначення в якості засобів метаболічної корекції препаратів з антиоксидантною активністю.

У результаті проведених досліджень встановлено різноспрямовані зміни концентрації ЦК у РГС при загостренні ГП у хворих з токсичним опіоїдним гепатитом: зростання ІЛ-6, ІЛ-8 та ІЛ-10 на фоні зниження γ -IFN. Вміст ІЛ-6 у змішаній слині в обстежених хворих був вище групи контролю в 4,06 рази (при контролі ($3,5 \pm 0,9$) пг/мл; $P < 0,01$); рівень ІЛ-8 – у 1,52 рази (при контролі ($19,5 \pm 3,7$) пг/мл; $P > 0,05$); вміст ІЛ-10 – у 2,04 рази (при контролі ($9,4 \pm 0,3$) пг/мл; $P < 0,001$). Встановлено зменшення рівня γ -IFN у РГС в 4,04 рази (при контролі ($0,85 \pm 0,17$) пг/мл; $P < 0,01$). Виявлені порушення корелювали із тривалістю наркотичного анамнезу (табл. 1). У хворих з коротким «стажем» наркозалежності рівень ІЛ-6 у змішаній слині залишався в межах контрольного значення ($P > 0,1$), тоді як зі збільшенням тривалості наркотичного анамнезу рівень прозапального ЦК збільшувався: у II-й групі – в 1,49 рази ($P < 0,05$) та III-й – у 1,61 рази ($P < 0,001$). Концентрація ІЛ-8 у РГС при короткому анамнезу (I група) не відрізнялася від її концентрації в контрольній групі ($21,0 \pm 3,5$) пг/мл, при контролі ($19,5 \pm 3,7$) пг/мл; $P > 0,05$), а у II-й та III-й групах його рівень поступово збільшувався (в 1,63 рази, $P < 0,05$ та 1,91 рази, $P < 0,01$ відповідно). Рівень γ -IFN у змішаній слині хворих I-ї групи зменшувався відносно групи контролю в 1,54 рази ($P > 0,05$), у II-й групі – в 2,30 рази ($P < 0,05$) і III-й – у 4,05 рази ($P < 0,01$). Концентрація ІЛ-10 у РГС зростала в 1,55 рази ($P < 0,001$), у 2,02 рази ($P < 0,001$) та в 3,12 рази ($P < 0,001$) відповідно (табл. 1). Дослідження співвідношення прозапальних до протизапальних ЦК у РГС у хворих з токсичним опіоїдним гепатитом показали їх зменшення відносно групи контролю. Так, індекс ІЛ-6/ІЛ-10 зменшувався в 1,46 рази (при контролі $4,07 \pm 0,31$; $P < 0,001$); індекс γ -IFN/ІЛ-10 знижувався більш суттєво (4,5 рази, при контролі $0,09 \pm 0,01$; $P < 0,001$). Отже, отримані результати свідчать про порушення системної взаємодії імунних клітин, що може служити фундаментом для обтяження запальних процесів, зокрема у пародонті, при яких розвиваються різні види ускладнень.

При загостренні ГП у наркозалежних хворих з токсичним гепатитом рівень СМ у РГС складав у середньому ($0,55 \pm 0,04$) г/л, що було в 1,62 рази вище контролю ($P < 0,05$). Отже, внаслідок накопичення в організмі (біологічних рідинах) токсикантів ендogenous та екзогенного походження при недостатності функції натуральної детоксикації (функція печінки) у хворих з токсичним гепатитом відбувається прогресування запально-деструктивного процесу у пародонті, що потребує використання відповідного лікування.

Проведення лікування загострення запально-деструктивного процесу у пародонті в осіб з токсичним опіюїдним гепатитом із застосуванням комбінації антралю та деринату призвело до поліпшення імунологічних та біохімічних показників, що проявилось зникненням проявів синдрому імунотоксикозу та СЕІ, покращенням функції неспецифічної резистентності та поліпшенням активності системи АОЗ (табл. 2).

В основній групі, після завершення лікування, показники ФІ, ФЧ та ІА досягали нижньої межі норми ($25,4 \pm 1,3$), $3,5 \pm 0,09$ та ($11,0 \pm 0,28$)% відповідно, тоді як ІП залишався менше референтної норми в 1,23 рази ($P < 0,05$). У групі зіставлення зберігалось вірогідне зниження значення ФАМ відносно референтної норми: ФІ - в 1,29 рази ($P < 0,01$), ФЧ – в 1,33 рази ($P < 0,01$), ІА – в 1,20 рази ($P < 0,05$) та ІП – в 1,40 рази ($P < 0,01$). Рівень НК-клітин у відносному та абсолютному обчисленні у пацієнтів основної групи, які використовували додатково антраль та деринат, збільшувався. Так, відносний рівень клітин з фенотипом CD16+ досягав норми, хоча їх кількість залишалася дещо менше норми (в 1,76 рази; $P < 0,001$). В групі зіставлення, незважаючи на збільшення рівня CD16-клітин до ($10,7 \pm 0,4$)% ($P > 0,1$ щодо норми), кількість клітин цієї популяції залишалася вірогідно зменшеною ($0,18 \pm 0,02$) Г/л; $P < 0,01$) відповідно до норми. Однак, у 9,3% випадків основної групи та у 14,9% пацієнтів групи зіставлення показники неспецифічної резистентності практично залишалися на початковому рівні, переважно це були хворі із тривалим «стажем» наркозалежності.

Загальна концентрація ЦІК у сироватці крові пацієнтів основної групи зменшилася в 1,80 рази ($P < 0,001$) і досягала верхньої межі норми ($2,12 \pm 0,07$) г/л; $P > 0,05$). Водночас спостерігалось відновлення фракційного складу ЦІК: середньо- та дрібномолекулярні імунні комплекси знизилися в 2,06 рази ($P < 0,001$), а великомолекулярні ЦІК досягали верхньої межі норми. У групі зіставлення загальний рівень ЦІК у крові, а також вміст патогенних (середньо- та дрібномолекулярних) фракцій після завершення загальноприйнятого лікування зменшувалися повільніше (в 1,48 рази, $P < 0,001$; в 1,61 рази, $P < 0,001$; в 1,58 рази, $P < 0,001$ відповідно).

При цьому необхідно відмітити, що загальний вміст ЦІК у сироватці крові в групі зіставлення при повторному дослідженні був вище норми в 1,39 рази ($P < 0,001$). Кількість різномолекулярних імунних комплексів після

завершення загальноприйнятого лікування, також залишалася вище норми: середньомолекулярної – в 1,58 рази ($P < 0,001$), дрібномолекулярної – в 1,60 рази ($P < 0,001$) та великомолекулярної – в 1,15 рази ($P < 0,05$) (табл. 2).

Таблиця 2

Динаміка імунологічних показників у наркозалежних з токсичним гепатитом в лікуванні загострення ГП ($M \pm m$)

Імунологічні показники	Референтна норма	Основна група (n=43)		Група зіставлення (n=47)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ФАМ:					
ФІ, %	28,0±1,5	16,9±0,3	24,7±1,0	17,1±0,5	21,7±0,9
ФЧ	4,0±0,08	2,5±0,14	3,5±0,09	2,6±0,11	3,0±0,11**
ІА, %	12,0±0,6	8,1±0,22	11,0±0,28	7,9±0,25	10,0±0,3***
ІП, %	26,5±0,9	15,6±0,25	21,5±0,4	15,9±0,31	18,9±0,5***
CD16+ %	12,4±2,5	9,3±0,4	12,0±0,3	9,5±0,4	10,7±0,4**
абс.	0,37±0,04	0,15±0,01	0,21±0,03	0,14±0,02	0,18±0,02
ЦК заг., г/л	1,88±0,11	3,82±0,03	2,12±0,07	3,85±0,04	2,61±0,09***
велико-молекулярні, %	45,5±0,11	32,9±1,0	41,6±0,9	32,7±0,9	38,0±1,4***
г/л	0,86±0,05	1,26±0,05	0,88±0,03	1,26±0,02	0,99±0,05***
середньо-молекулярні, %	31,5±1,5	39,6±0,7	34,2±0,8	39,0±0,8	35,8±1,1*
г/л	0,59±0,03	1,51±0,01	0,73±0,02	1,50±0,02	0,93±0,04***
дрібно-молекулярні, %	23,0±1,3	27,5±0,9	24,4±0,4***	28,3±1,0	26,2±1,0*
г/л	0,43±0,02	1,05±0,04	0,51±0,01***	1,09±0,02	0,69±0,03***
ІЛ-6 сив., пг/мл	37,4±4,6	81,9±3,8	47,2±2,8	83,7±4,7	55,6±3,0***
ІЛ-8 сив., пг/мл	11,3±1,4	37,8±3,0	14,5±2,0	35,6±3,1	19,8±2,2***
γ-ІFN сив., пг/мл	12,4±1,7	11,8±1,6	16,8±1,4	13,4±1,2	14,0±1,0
ІЛ-10 сив., пг/мл	9,3±1,1	26,3±2,1	14,0±1,2***	28,3±3,4	19,4±1,7***
ІЛ-6 РГС, пг/мл	4,2±0,9	0,19±0,09	0,45±0,10*	0,22±0,10	0,30±0,11
ІЛ-8 РГС, пг/мл	19,5±2,8	54,0±4,8	18,7±2,6***	52,9±5,1	32,3±2,9*
γ-ІFN РГС, пг/мл	0,42±0,11	28,8±2,2	12,7±1,0*	30,6±2,3	20,3±2,0*
ІЛ-10 РГС, пг/мл	7,5±0,9	19,8±0,7	15,0±0,5	18,6±0,6	16,3±0,9

Примітка: достовірність різниці між показником в основній групі та в групі зіставлення після лікування: * – $P < 0,05$, ** – $P < 0,01$, *** – $P < 0,001$.

Таким чином, застосування комбінації антралю та деринату в терапії загострення ГП у хворих з токсичним гепатитом опіоїдного генезу зумовлює імуномодуючий ефект – відновлює неспецифічну резистентність організму за рахунок зростання показників ФАМ та популяції НК-лімфоцитів, а також призводить до зменшення рівня ЦК переважно за рахунок пониження рівня патогенних середньо- та дрібномолекулярних фракцій імунних комплексів, що свідчить про зменшення активності імунокомплексних реакцій.

Застосування в комплексному лікуванні загострення ГП у хворих з токсичним опіоїдним гепатитом комбінації антралю та деринату (основна група) сприяло поліпшенню цитокінового статусу (рівня ЦК у сироватці крові та РГС) (табл. 2). При повторному дослідженні рівень сироваткового ІЛ-6 знижувався в 1,74 рази ($P < 0,01$), хоча залишався вище референтної норми в 1,26 рази ($P < 0,05$). Концентрація ІЛ-8 зменшувалася в 2,61 рази ($P < 0,001$), досягаючи верхньої межі норми ($P > 0,05$). Вміст ІЛ-10 у сироватці крові зменшувався у середньому в 1,88 рази ($P < 0,001$), однак залишався вище референтної норми в півтора рази ($P < 0,001$). У хворих групи зіставлення, пацієнти якої отримували загальноприйняте лікування, вміст сироваткових ЦК зменшувався повільніше: ІЛ-6 – у 1,51 рази ($P < 0,001$), ІЛ-8 – в 1,80 рази ($P < 0,001$), однак їхній вміст був вище референтної норми майже в півтори рази ($P < 0,001$) та 1,75 рази ($P < 0,001$) відповідно. Кратність зниження ІЛ-10 в ході традиційного лікування дорівнювала 1,29 рази ($(35,7 \pm 3,1)$ пг/мл; $P < 0,05$) і була вище референтної норми в 1,91 рази ($P < 0,01$). Рівень сироваткового γ -IFN після завершення лікування збільшувався в обох групах хворих. При чому, в основній групі, хворі якої отримували комбінацію деринату та антралю, його концентрація була вищою (в 1,20 рази; $P = 0,01$), ніж в групі зіставлення.

Застосування деринату для зрошування ротової порожнини при лікуванні гострого запально-деструктивного процесу у пародонті у пацієнтів з токсичним опіоїдним гепатитом в комбінації з антралем довело його ефективність, що покращувало показники ЦК у РГС (табл. 2). При повторному дослідженні рівень ІЛ-6 у РГС знижувався в обох групах: в основній – в 2,95 рази ($P < 0,001$), в групі зіставлення – в 1,67 рази ($P < 0,001$). Концентрація ІЛ-8 у РГС хворих основної групи зменшувалася в 2,27 рази ($P < 0,05$), в групі зіставлення – в 1,51 рази ($P < 0,05$). При цьому вміст прозапальних ЦК у РГС залишався вище референтної норми в обох групах. В основній групі концентрація ІЛ-6 була вище норми майже удвічі ($P < 0,01$) та ІЛ-8 – в 1,51 рази ($P < 0,05$); в групі зіставлення вивчені ЦК залишалися вище референтної норми в 3,36 рази ($P < 0,01$) та 2,42 рази ($P < 0,01$) відповідно. Рівень ІЛ-10 у змішаній слинні на момент повторного дослідження був менше початкового значення в 1,32 рази ($P > 0,05$) і групі зіставлення – в 1,14 рази ($P > 0,05$); однак зберігався невірогідно вище референтного значення в 1,11 рази ($P > 0,1$) та 1,21 рази ($P > 0,05$) відповідно. У хворих основної групи, після завершення використання

імуноактивного препарату деринат, встановлено зростання рівня γ -IFN у змішаній слині в 2,37 рази ($P < 0,05$), із досягненням нижньої межі норми ($(0,45 \pm 0,10)$ пг/мл, при нормі $(0,69 \pm 0,11)$ пг/мл; $P > 0,1$). У групі зіставлення рівень вивченого ЦК у РГС мав лише тенденцію до збільшення (в 1,36 рази; $P > 0,05$), залишаючись менше норми в 2,30 рази ($P < 0,01$) (табл. 2).

Після завершення лікування із використанням комбінації антралю та деринату встановлено зменшення вираженості СЕІ, що проявлялося меншим рівнем СМ у сироватці крові і РГС, а також зниженням активації процесів ПОЛ на фоні посилення АОЗ у хворих з токсичним гепатитом опіїдного генезу при загасненні запально-деструктивного процесу у пародонті. Концентрація СМ у крові хворих основної групи знизилась у 2,83 рази ($P < 0,001$), складаючи у середньому $(0,78 \pm 0,07)$ г/л (при нормі $(0,52 \pm 0,05)$ г/л; $P < 0,05$). В основній групі спостерігалось зниження рівня СМ у РГС до $(0,20 \pm 0,05)$ г/л ($P < 0,001$), однак залишалось вище норми в 1,54 рази (при нормі $(0,13 \pm 0,01)$ г/л; $P < 0,01$). Встановлено поступове зниження вмісту у крові продуктів ПОЛ: МДА – до $(6,5 \pm 0,13)$ мкмоль/л (при нормі $(3,6 \pm 0,15)$ мкмоль/л; $P < 0,01$), ДК – до $(6,5 \pm 0,13)$ мкмоль/л (при нормі $(6,2 \pm 0,12)$ мкмоль/л; $P < 0,05$). Показник ПГЕ у хворих основної групи в ході імунокорекції зменшився в середньому в 2,39 рази відносно початкового значення ($P < 0,001$) та складав у середньому $(3,8 \pm 0,19)\%$, хоча залишався вірогідно вище норми (при нормі $(3,5 \pm 0,15)\%$; $P < 0,05$). У пацієнтів, які додатково використовували комбінацію антралю та деринату, активність СОД зростала до $(26,4 \pm 1,3)$ МО мг/Нб ($P < 0,001$), КТ - до (352 ± 18) МО мг/Нб ($P < 0,001$), ГПО - до $(2,8 \pm 0,1)$ МО мг/Нб ($P < 0,001$), при чому рівень ферментів АОЗ невірогідно відрізнявся від норми. У групі зіставлення, пацієнти якої отримували лише загальноприйняте лікування, показники СЕІ вірогідно відрізнялися як від норми, так і від аналогічних показників основної групи. Аналогічна динаміка спостерігалася щодо активності антиоксидантних ферментів (їх рівень залишався суттєво нижче норми). Отже, застосування гепатозахисного препарату антраль в комбінації з імуноактивним засобом деринат сприяло послабленню наслідків дії гепатотоксинів (опіїдних середників) з активацією репаративних процесів у гепатоцитах, а також позитивно впливало на клініко-біохімічні показники у хворих на токсичний гепатит в комплексі лікування загострення ГП.

Динамічний аналіз показав, що у наркозалежних з токсичним гепатитом через 2-3 місяці після закінчення лікування загострення ГП у частини обстежених (38 пацієнтів) імунні показники мали тенденцію до погіршення, що в клінічному аспекті проявлялося нестійкою ремісією запально-деструктивного процесу у пародонті та наявністю астено-депресивного синдрому. Тому означеній групі хворих було призначено курс імунореабілітації (перша група), решта обстежених використовувала загальнозміцнюючі засоби (друга група). В обох групах обстежених спостерігалось зниження показників ФАМ, зростання

концентрації ЦК, підвищення рівня СМ у сироватці крові та РГС, однак у першій групі ці порушення були більш виражені. Застосування курсу імунореабілітації у хворих із токсичним опіюїдним гепатитом в періоді нестійкої клінічної ремісії ГП сприяло покращенню імунологічних показників, які характеризують стан МФС та вираженість імунокомплексних реакцій. Аналіз показників ФАМ після завершення імунореабілітації із застосуванням комбінації нуклексу та мексидолу показав, що ФІ, ІА та ІІ досягали нижньої межі норми – $(26,7 \pm 0,9)\%$, $(11,4 \pm 0,3)\%$ та $(25,1 \pm 0,5)\%$ відповідно. Рівень ЦК у сироватці крові досягав $(2,07 \pm 0,11)$ г/л (при нормі $(1,88 \pm 0,11)$ г/л; $P > 0,1$), зі зменшенням дисбалансу різномолекулярного складу. Отже, зменшення концентрації ЦК у крові та відновлення показників ФАМ в ході імунореабілітації свідчить про загаснення запального процесу та про ефективність терапії ГП у хворих з коморбідною патологією печінки опіюїдного генезу. У 81,6 % обстежених І-ї підгрупи відзначалася позитивна динаміка не лише імунологічних показників, а й зменшення вираженості СЕІ (поступове зменшення вмісту СМ у сироватці крові та РГС). У пацієнтів ІІ-ї підгрупи після завершення курсу медичної реабілітації залишалися певні порушення індексів ФАМ (нижче норми) та високий вміст ЦК та СМ у сироватці крові.

При диспансерному спостереженні протягом 6 місяців після завершення курсу медичної імунореабілітації повноцінна клінічна ремісія ГП у наркозалежних з токсичним гепатитом І-ї підгрупи відмічалася у 11 хворих (28,9 %), у більшості (21 особа – 55,3 %) обстежених цієї підгрупи ремісія тривала 3-5 міс., у решти – менше 3-х місяців. У ІІ-ї підгрупі максимальна тривалість ремісії запально-деструктивного процесу у пародонті не перевищувала 3-х міс. (14 осіб – 31,8 %), у решти – не більше 1-2 місяців.

Таким чином, отримані результати застосування імуноактивних препаратів (деринату та нуклексу) в комбінації із засобами з антиоксидантними властивостями (антралем та мексидолом) в комплексному лікуванні запально-деструктивного процесу у пародонті у наркозалежних з токсичним гепатитом викликає більш тривалий клінічний ефект, що підтверджується стабільністю імунологічного статусу.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та практичне вирішення актуальної наукової задачі у галузі імунології та алергології, що полягає у виявленні особливостей патогенетичних (імунологічних та метаболічних) механізмів розвитку генералізованого пародонтиту (ГП) у хворих з токсичним опіюїдним гепатитом, підвищення ефективності лікування хворих із коморбідною патологією шляхом застосування комбінації сучасних імуноактивних препаратів рибонуклеїнових кислот (деринату та нуклексу), а також засобів з антиоксидантною активністю (антралю та мексидолу).

1. Для хворих з токсичним опіоїдним гепатитом на фоні загострення ГП характерно пригнічення функціональної активності макрофагально-фагоцитуючої системи - зниження показників ФАМ (ФЧ, ІА та ІІ – в 1,23 рази; $P < 0,05$), а також зменшення кількості НК-лімфоцитів (в 1,79 рази; $P < 0,01$) відносно хворих на ГП без ураження гепатобіліарної системи. Найбільш виражені порушення неспецифічної резистентності спостерігалися у хворих з мінімальним (до 2-х років) та тривалим «стажем» (більше 4-х років) наркотичної залежності.

2. В період загострення запально-деструктивного процесу у пародонті хворих з токсичним опіоїдним гепатитом відмічалось накопичення у крові ЦК (кратність зростання в 1,25 рази; $P < 0,001$), переважно за рахунок підвищення вмісту патогенних середньомолекулярних (в 1,39 рази; $P < 0,001$) та дрібномолекулярних (в 1,44 рази; $P < 0,001$) імунних комплексів, що корелювало з тривалістю наркотичної залежності.

3. В обстежених хворих в гострій період ГП при токсичному гепатиті опіоїдного генезу спостерігалися зміни концентрації ЦК у сироватці крові: зростання ІІ-6 (в 1,37 рази; $P < 0,001$), ІІ-8 (в 1,73 рази; $P < 0,001$) та ІІ-10 (в 2,20 рази; $P < 0,001$) на тлі суттєвого зменшення γ -ІFN (в 2,35 рази; $P < 0,001$). Встановлено пригнічення спонтанної та індукованої продукції ЦК (ІІ-6 та γ -ІFN), на фоні зростання спонтанної продукції ІІ-8, що характеризує наявність системного запального процесу. Високий рівень продукції імунотоксичними клітинами ІІ-10 в обстежених хворих свідчить про нестабільність процесів у печінці та провокує прогресування запально-деструктивного процесу у пародонті. При короткій тривалості наркозалежності (до 2-х років) відмічалось зростання ІІ-6 в 1,04 рази ($P > 0,05$), ІІ-8 – в 1,08 рази ($P > 0,05$), ІІ-10 – в 1,55 рази ($P < 0,001$) та зменшення γ -ІFN – в 1,57 рази ($P > 0,05$); при наркозалежності від 2-х до 4-х років спостерігалось подальше зростання ІІ-6 в 1,55 рази ($P < 0,05$), ІІ-8 – в 1,63 рази ($P < 0,05$) та ІІ-10 – в 2,02 рази ($P < 0,001$) із поступовим зменшенням γ -ІFN – в 2,30 рази ($P < 0,05$); у пацієнтів із тривалим анамнезом наркозалежності (понад 4-х років) виявлено максимальне зростання ІІ-6 (в 1,67 рази; $P < 0,001$), ІІ-8 (в 1,91 рази; $P < 0,001$) та ІІ-10 (в 3,11 рази; $P < 0,001$) на фоні мінімального рівня γ -ІFN (в 4,04 рази від референтного значення; $P < 0,01$).

4. Для загострення запально-деструктивного процесу у пародонті у хворих в коморбідності з токсичним опіоїдним гепатитом характерна наявність біохімічного синдрому ендогенної інтоксикації, що проявляється підвищенням концентрації СМ (в 1,39 рази; $P < 0,001$) у сироватці крові на тлі активації процесів ліпопероксидації (зростання вмісту ДК – в 1,36 рази та МДА – в 1,51 рази; $P < 0,001$) та пригнічення функціональних спроможностей ферментної ланки (КТ – в 1,10, $P < 0,05$; СОД – в 1,29 рази, $P < 0,01$; ГПО – в 1,3 рази, $P < 0,05$) системи АОЗ; виявлено зростання показника ПГЕ в 1,92 рази ($P < 0,001$).

5. При токсичному гепатиті опіоїдного генезу у хворих з клінічними проявами загострення ГП спостерігалось пригнічення місцевого імунітету - недостатність синтезу γ -IFN (в 4,04 рази; $P < 0,01$) на фоні активації IL-6 (в 4,06 рази; $P < 0,01$), IL-8 (в 1,52 рази; $P > 0,05$) та IL-10 (в 2,04 рази; $P < 0,001$) у РГС, що свідчило про недостатність антимікробної активності макрофагів та активацію гуморальних факторів. Найбільш виражені зміни вивчених імунологічних показників відмічалися у пацієнтів із тривалим терміном наркозалежності. Зареєстровано збільшення концентрації СМ (в 1,74 рази; $P < 0,01$) у змішаній слині, що характеризує вираженість токсичної аутоагресії в обстежених хворих з опіоїдною залежністю.

6. Застосування імунокорекції (деринат) в комбінації з гепатопротектором з антиоксидантними властивостями (антраль) при загостренні ГП в коморбідності з токсичним опіоїдним гепатитом сприяє покращенню імунологічних показників: зменшення рівня ЦК у крові в 1,80 рази ($P < 0,001$) із нормалізацією їх молекулярного складу; збільшення індексів ФАМ (ФІ – в 1,46 рази, ФЧ – в 1,40 рази, ІА – в 1,36 рази та ІІ – в 1,38 рази; $P < 0,001$); зростання кількості НК-лімфоцитів в 1,40 рази ($P < 0,001$). Спостерігалось відновлення цитокинового профілю у сироватці крові, а саме зменшення вмісту IL-6 – в 1,74 рази ($P < 0,001$), IL-8 – в 2,61 ($P < 0,001$) та IL-10 – в 1,88 рази ($P < 0,001$) із зростанням рівню γ -IFN – в 1,42 рази ($P < 0,01$) та РГС: в 2,89 рази ($P < 0,001$), в 2,27 рази ($P < 0,001$), в 1,32 рази ($P > 0,05$) і в 2,37 рази ($P < 0,01$) відповідно.

У обстежених хворих, які використовували запропонований комплекс імунокорекції відмічалось покращення біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки, ліквідувались прояви СЕІ: зменшення концентрації СМ у крові та змішаній слині (в 2,8 рази; $P < 0,001$), знижувалась активність ліпопероксидації (ДК – в 1,52 рази, $P < 0,01$; МДА – в 1,64 рази, $P < 0,01$ та ПГЕ – в 2,4 рази, $P < 0,001$) на фоні відновлення спроможності системи АОЗ (КТ – в 1,21 рази, СОД – в 1,39 рази та ГПО – в 1,22 рази; $P < 0,05$)

7. Проведення імунореабілітації у хворих з токсичним опіоїдним гепатитом при нестійкій ремісії запально-деструктивного процесу у пародонті з використанням імуноактивного (нуклекс) та метаболічного (мексидол) засобів позитивно впливає на імунологічні показники: нормалізація рівня ЦК у сироватці крові (до $(2,07 \pm 0,11)$ г/л; $P > 0,05$ щодо норми), відновлення показників ФАМ (ФІ – $(26,7 \pm 0,9)\%$; ФЧ - $3,8 \pm 0,08$; ІА – $(11,4 \pm 0,3)\%$ та ІІ - $(25,1 \pm 0,6)\%$; $P > 0,05$ щодо норми) та біохімічні показники: зменшення рівня СМ у сироватці крові та РГС (в 1,72 рази та 2,13 рази відповідно; $P > 0,1$ щодо норми), що сприяє збільшенню тривалості стійкої ремісії запально-деструктивного процесу у пародонті.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для своєчасного виявлення загострення ГП у хворих з токсичним опіоїдним гепатитом рекомендується проведення імунологічного моніторингу, який включає дослідження: вмісту ЦК (< 4,0 г/л) із вивченням середньомолекулярної фракції (<1,50 г/л), ІІ ФАМ (> 15,0%), рівня СМ у РГС (<0,4 г/л).

2. У комплексному лікуванні загострення ГП у хворих з токсичним гепатитом опіоїдного генезу рекомендується застосування комбінації імуноактивних препаратів з рибонуклеїнових кислот (деринат) та засобів з антиоксидантною активністю (антраль). Антраль використовували по 1 таблетці (0,2 г) двічі на добу протягом 1 місяця та зрошування слизової оболонки ротової порожнини по 10,0 мл 0,25% розчином деринату двічі на добу протягом 14 днів.

3. У періоді диспансерного спостереження хворих з токсичним опіоїдним гепатитом для профілактики загострення запально-деструктивного процесу у пародонті доцільне використання імунотропного (нуклекс) в комбінації з метаболічним (мексидол) препаратами: нуклекс по 1 капсулі (0,25 г) двічі на добу після їжі протягом 20 днів та мексидол по 1 таблетці (0,125 г) двічі на добу протягом 30 днів.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Паталаха О. В., Лоскутова І. В. Комплексне лікування генералізованого пародонтиту у хворих з токсичним гепатитом на фоні опійної залежності. *Хірургія Донбасу*. 2016. Т. 5, № 2. С. 47–57. (здобувачем проаналізовано лабораторні показники після закінчення комплексного лікування наркозалежних хворих із захворюваннями пародонту).

2. Паталаха О. В., Лоскутова І. В. Гігієнічний стан ротової порожнини у хворих на генералізований пародонтит з опійною залежністю. *Український стоматологічний альманах*. 2016. № 3, Т. 2. С. 20–23. (здобувачем проведено клінічне дослідження стану ротової порожнини у наркозалежних хворих на генералізований пародонтит).

3. Паталаха О. В., Лоскутова І. В. Стан неспецифічної резистентності у хворих з опійною залежністю з токсичним гепатитом при загостренні генералізованого пародонтиту. *Український журнал екстремальної медицини ім. Г. О. Можаяєва*. 2016. Т. 17, № 4. С. 76–83. (здобувачем досліджено імунологічні показники фагоцитарної активності моноцитів та рівню натуральних кілерів у даного контингенту хворих)

4. Паталаха О. В., Лоскутова І. В. Ефективність профілактичного лікування генералізованого пародонтиту в осіб з опійною залежністю та токсичним гепатитом. *Хірургія Донбасу*. 2016. Т. 5, № 4. С. 28–35. (здобувачем визначено проведено профілактичне лікування загострення генералізованого пародонтиту у наркозалежних хворих).

5. Паталаха О. В. Зміни фракційного складу циркулюючих імунних комплексів у крові наркозалежних із генералізованим пародонтитом та токсичним гепатитом. *Український журнал екстремальної медицини ім. Г. О. Можсаєва*. 2016. Т. 17, № 3. С. 105–110.

6. Лоскутова І. В., Паталаха О. В. Імунокорекція в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту у наркозалежних з токсичним гепатитом. *Фітотерапія*. 2017. № 3. С. 39–44 (*здобувачем проведено клінічне обстеження хворих із коморбідною патологією та проаналізована ефективність імунокорекції*).

7. Patalakha O. V., Loskutova I. V., Loskutov A. L. Endogenous intoxication syndrome in drug addicts with generalized paradontitis against the background of toxic hepatitis. *Znanstvena misel*. 2017. № 11. P. 72–77 (*Участь здобувача полягає в проведенні лікування хворих, статистичній обробці даних, написанні статті*).

8. Паталаха О. В., Лоскутова І. В. Ефективність імунокорекції запальних процесів у пародонті у хворих з токсичним гепатитом при опійній залежності. *Фітотерапія*. 2018. № 1. С. 12–19 (*здобувачем проведено клінічне обстеження хворих із коморбідною патологією та проаналізована ефективність імунокорекції*).

9. Паталаха О. В., Лоскутова І. В. Комплексне лікування генералізованого пародонтиту в наркозалежних хворих на токсичний гепатит. *Вісник наукових досліджень*. 2018. № 2 (91). С. 103–109 (*здобувачем було проведено лікування хворих на генералізований пародонтит та проаналізовані отримані результати*).

10. Patalacha E. V. The role of endogenous intoxication syndrome and the activity of the antioxidant system in the survival of generalized paradontitis in nuclear disease patients with toxic hepatitis. *Клінічна стоматологія*. 2018. № 4. С. 98–112.

11. Спосіб корекції імунних порушень при генералізованому пародонтиті у наркозалежних : патент 115414 Україна: МПК (2017.01), А61К 31/00, А61К 31/711 (2006.01), А61Р 1/02 (2006.01), А61Р 37/00. № 201611997 / Лоскутова І. В., Паталаха О. В. ; заявл. 25.11.16. ; опубл. 10.04.17. Бюл. № 7. 4 с.

12. Спосіб профілактики рецидиву генералізованого пародонтиту у наркозалежних з токсичним гепатитом : патент 115415 Україна: МПК (2017.01), А61К 31/00, А61К 31/737 (2006.01), А61Р 1/02 (2006.01). № 201611998/ Лоскутова І. В., Паталаха О. В., Лоскутов А. Л. ; заявл. 25.11.16 ; опубл. 10.04.17. Бюл. № 7. 4 с.

13. Спосіб лікування генералізованого пародонтиту у наркозалежних з токсичним гепатитом : патент 115416 Україна: МПК (2017.01), А61К 31/00, А61Р 1/00, А61Р 1/16 (2006.01), А61Р 31/04 (2006.01), А61Р 29/00. № 201611999 / Лоскутова І. В., Лоскутов А. Л., Паталаха О. В. ; заявл. 25.11.16 ; опубл. 10.04.17. Бюл. № 7. 6 с.

14. Спосіб відновлення мікрофлори слизових оболонок ротової порожнини при генералізованому пародонтиті у наркозалежних з токсичним гепатитом : патент 121951 Україна: МПК (2017), А61К 31/00, А61К 35/742 (2015.01), А61Р 1/162 (2006.01), А61Р 31/00. № 201705746 / Лоскутова І. В.,

Паталаха О. В., Лоскутов А. Л. ; заявл. 09.06.17 ; опубл. 26.12.17. Бюл. № 24. 4 с.

15. Паталаха О. В., Іоффе І. В. Інтенсивність перекис індукованої хемілюмінесценції сироватки крові у хворих на хронічний генералізований пародонти із опіюдною залежністю / Інноваційні технології в стоматології : матеріали VII науково-практичної конференції. Полтава, 2015. С. 95.

16. Паталаха О. В., Лоскутова І. В. Стан вільнорадикального окислення у хворих з генералізованим пародонтитом при опійній залежності / Інноваційні технології в стоматології : матеріали науково-практичної конференції, 23 вересня 2016. Тернопіль, 2016. С. 37–39.

17. Patalakha E. V., Loskutov A. L., Matsyukh N. V. The cytokine profile in saliva drug addicts with generalized periodontitis depending on oral hygiene / World Science in 2016: Results. Proceedings of II International scientific conference, Jan 26, 2017. USA, Morrisville, 2017. P. 168-171.

18. Паталаха О. В., Лоскутова І. В. Ефективність імуномаксу в комплексній терапії хворих на генералізований пародонтит з опійною залежністю / Роль і місце народної медицини в комплексній терапії : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю до 25-річчя ренесансу народної медицини в Україні, 21 квітня 2017. Київ, 2017. С. 37–38.

19. Лоскутова І. В., Паталаха О. В. Цитокіновий профіль при генералізованому пародонтиті у наркозалежних хворих на токсичний гепатит / Нові досягнення в імунології та алергології : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 15-16 вересня 2017. Київ, 2017. С. 28–29.

20. Паталаха О. В. Динаміка синдрому ендогенної інтоксикації при токсичному гепатиті у наркозалежних із запально-деструктивними процесами у пародонті / Особливості коморбідного перебігу захворювань та їх фармакотерапія в клініці внутрішньої медицини : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 5-6 жовтня 2017. Чернівці, 2017. С. 85–86.

21. Паталаха О. В. Вираженість імунокомплексних реакцій у наркозалежних хворих з токсичним гепатитом на фоні запально-деструктивних процесів у пародонті / Медична наука в практику охорони здоров'я : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених, 17 листопада 2017. Полтава, 2017. С. 14–15.

АНОТАЦІЯ

Паталаха О. В. Особливості імунної відповіді та оптимізація лікування генералізованого пародонтиту у хворих з токсичним опіюдним гепатитом. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.08 – імунологія та алергологія. – ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України», Харків, 2019.

У дисертації узагальнені дані комплексного клініко-лабораторного та інструментального дослідження 122 хворих на генералізований пародонтит у стадії загострення, з яких у 90 пацієнтів, які знаходились на замісній терапії

метадоном, був діагностований токсичний гепатит опіоїдного генезу. Проаналізовані особливості системних імунологічних порушень неспецифічної резистентності та гуморального ланцюга у хворих з токсичним гепатитом опіоїдного генезу при загостренні запально-деструктивного процесу в пародонті. Виявлено дисбаланс цитокінів у сироватці крові та ротоглотковому секреті, що проявлялося високою продукцією ІЛ-6, ІЛ-8 та ІЛ-10 на фоні недостатньої продукції γ -IFN. Патогенетично обґрунтовано доцільність використання комбінації деринату та антралю в комплексній терапії хворих на ГП при токсичному гепатиті опіоїдного генезу, що сприяє прискоренню відновлення імунологічних та метаболічних показників, а в клінічному плані проявляється досягненням повноцінної клінічної ремісії ГП. В періоді диспансерного спостереження хворі із нестійкою клінічною ремісією запально-деструктивного процесу у пародонті отримували імуноактивні засоби в комбінації з антиоксидантом, що сприяло відновленню метаболічного гомеостазу та покращенню неспецифічної резистентності у хворих з токсичним опіоїдним гепатитом, що подовжувало тривалість клінічної ремісії ГП.

Ключові слова: генералізований пародонтит, токсичний опіоїдний гепатит, імунопатогенез, імунокорекція, імунореабілітація

АННОТАЦІЯ

Паталаха Е. В. Особенности иммунного ответа и оптимизация лечения генерализованного пародонтита у больных с токсическим опиоидным гепатитом. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.08 – иммунология и аллергология. – ГУ «Институт микробиологии и иммунологии им. И. И. Мечникова НАМН Украины», Харьков, 2019.

В диссертации обобщены данные комплексного клинико- лабораторного и инструментального исследования 122 больных генерализованным пародонтитом (ГП) в стадии обострения, из которых у 90 пациентов, находящихся на заместительной терапии метадоном, был диагностирован токсический гепатит опиоидного генеза. Проанализированы особенности системных иммунологических нарушений неспецифической резистентности и гуморального звена у больных с токсическим гепатитом опиоидного генеза при обострении воспалительно-деструктивного процесса в пародонте. Выявлен дисбаланс цитокинов в сыворотке крови и ротоглоточном секрете, что проявлялось высокой продукцией ІЛ-6, ІЛ-8 и ІЛ-10 на фоне недостаточной продукции γ -IFN. Патогенетически обоснована целесообразность использования комбинации дерината и антраля в комплексной терапии больных ГП при токсическом гепатите опиоидного генеза, что способствует ускорению восстановления иммунологических и метаболических показателей, а в клиническом плане проявляется достижением полноценной ремиссии ГП. В периоде диспансерного наблюдения больные с неустойчивой клинической ремиссией воспалительно-деструктивного процесса в пародонте получали иммуноактивные препараты в комбинации с антиоксидантом, что способствует

восстановлению метаболического гомеостаза и улучшению неспецифической резистентности у пациентов с токсическим опиоидным гепатитом и продлевает длительность ремиссии ГП.

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, токсический опиоидный гепатит, иммунопатогенез, иммунокоррекция, иммунореабилитация.

SUMMARY

Patalakha O. V. Peculiarities of Immune Response and Optimization of Generalized Parodontitis Treatment of Patients with Toxic Hepatitis in Case of Opioid Dependence. – Manuscript.

The dissertation for receiving Candidate of Medical Sciences Degree in speciality 14.03.08 – Immunology and Allergology. – State Institution «I.Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, 2019.

The thesis summarises complex clinico-laboratory and instrumental investigation data of 122 patients with generalized parodontitis in exacerbation state; among them in 90 patients who were given substitution therapy with metadon opioid genesis toxic hepatitis was diagnosed.

During inflammatory-destructive process exacerbation in the parodont of the patients with toxic opioid hepatitis we observed a non-specific resistance suppression (phagocytar monocyte activity and natural killers quantity indices decrease) on the background of immunocomplex reactions activation (high concentration of circulating immunocomplexes generally on the account of the most toxigenic fractions -- medium and small molecular ones). Cytokines disbalance in the blood serum and in stomatoparynx secretion was revealed with high concentration of IL-6, IL-8 and IL-10 on the background of γ -IFN insufficiency. The patients with toxic opioid hepatitis during GP exacerbation revealed spontaneous and induced cytokines production (IL-6, IL-10 and γ -IFN), on the background of basal hyperproduction of IL-8 which is indicative of unstable processes in the liver and can promote an inflammatory- destructive process progressing in the parodont. These systemic immunity impairments positively correlated with drug dependence period.

The examined patients revealed peroxide oxidation lipids concentration in the blood - malonic dialdehyde and dienic conjugate during enzymatic system antioxidant protection activity suppression (catalase, superoxidedismutase and glutationperoxidase) which is indicative of the available oxidative stress. During inflammatory-destructive processes exacerbation in the parodont in the patients with toxic hepatic impairments on the background of immunotoxicosis we revealed the presence of endogenic intoxication syndrome (high concentration of “medium molecules” in the blood and mixed saliva), which required the use of immunomodeling and metabolic preparations.

The use of preparations with immunomodulating activity (derinate) in combination with a hepatoprotector (antral) promoted immunologic indices restoration – circulating immune complexes concentration decrease in the blood with their fractional structure normalization, better macrophagal-phagocytar system function (phagocytar monocyte activity indices increase), cytokine blood status

disbalance decrease (lower IL-6 and IL-10 level and higher γ -IFN synthesis), this is manifested in lower inflammatory process clinical signs in the parodont. After immunocorrection local immunity restoration was diagnosed – cytokine profile disbalance of mixed saliva decreased. The treatment that included antioxidant activity preparations (antral) resulted in endogenic intoxication syndrome elimination –“medium molecules” concentration in the blood and mixed saliva decreased. Combination therapy provides GP clinical remission and hepatobiliary system toxic pathology and pathogenetically - immune and metabolic homeostasis restoration. The group of patients who received a generally accepted treatment for parodont impairments the problems of cytokine blood profile and stomatopharynx secretion as well as lipid peroxidation activation processes on the background of antioxidant protection system suppression.

During dispensary examination for 2-3 months inflammatory destructive unstable clinical remission process was revealed in the parodont of 42% of patients. This required using immuno active preparation nuclex in combination with an antioxidant preparation – mexidol. Rehabilitation measures for the patients which included the course of nuclex and mexidol decreased the inflammatory process activity – phagocitar monocyte activity indices normalized and “medium molecules” concentrated in biological liquids, the level of circulating immune complexes stabilized in the blood serum. This promoted longer clinical laboratory GP remission in comparison with the patients who did not undergo additional immune correction. The examination of the GP patients on the background of opioid toxic hepatitis who received only generally accepted treatment (without immune correction) enabled us to reveal more exacerbations of inflammatory destructive process in the parodont. The immune correction results received (derinat, antral) and immune rehabilitation (nuclex, mexidol) in the patients with GP exacerbation with toxic opioid genesis hepatitis makes the chosen therapy pathogenetically grounded and clinically expedient.

Key words: generalized parodontitis, toxic opioid hepatitis, immunopathogenesis, immunocorrection, immunerehabilitation.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АОЗ	антиоксидантний захист
ВІЛ	вірус імунодефіциту людини
ГП	генералізований пародонтит
ГПО	глутатіонпероксидаза
ДК	дієнові кон'югати
ІА	індекс атракції
ІП	індекс перетравлення
ІФА	імуноферментний аналіз
КТ	каталаза
МДА	малоновий діальдегід
МФС	макрофагальна фагоцитуюча система
ПГЕ	перекисний гемоліз еритроцитів
ПЕГ	поліетиленгліколь
ПОЛ	перекисне окислення ліпідів
РГС	ротоглотковий секрет
СЕІ	синдром ендогенної інтоксикації
СМ	середні молекули
СОД	супероксиддисмутаза
ФАМ	фагоцитарна активність моноцитів
ФІ	фагоцитарний індекс
ФЧ	фагоцитарне число
ЦК	цитокін
ЦК	циркулюючі імунні комплекси
CD16+	кластер диференціювання 16
γ-IFN	гамма – інтерферон
ІЛ	інтерлейкін
NK	натуральні кілери