

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ТЕОРЕТИЧНА СТОМАТОЛОГІЯ

УДК 616.33:342.092

DOI <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2022.1.1>**С.І. Богату,**

кандидат медичних наук, старший викладач кафедри фармакології та фармакогнозії, Одеський національний медичний університет, Валіховський пров., 2, м. Одеса, Україна, індекс 65082, svetabogatu.sb@gmail.com

Я.В. Рожковський,

доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри фармакології та фармакогнозії, Одеський національний медичний університет, Валіховський пров., 2, м. Одеса, Україна, індекс 65082, yarro@ukr.net

С.А. Шнайдер,

доктор медичних наук, професор, Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України», вул. Рішельєвська, 11, м. Одеса, Україна, індекс 65026, instomodessa@i.ua

ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ БАКТЕРІЇ *HELICOBACTER PYLORI* В РОЗВИТКУ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПОРОЖНИНИ РОТА

Анотація

Хелікобактерна інфекція є однією з найпоширеніших хронічних інфекцій людини. Доведена етіологічна роль бактерії *Helicobacter pylori* у розвитку таких захворювань як хронічний гастрит, виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки, MALT-ліфома, рак шлунку. Раніше вважалося, що єдиним природнім місцем існування бактерії є слизова оболонка шлунку, проте численними дослідженнями показано, що бактерія *H. pylori* виявляється і в різних біотопах ротової порожнини (зубний наліт, слина, пародонт альні кармани, поверхні зубних протезів), підтримуючи та посилюючи різноманітні захворювання порожнини рота.

Метою роботи було оцінити взаємозв'язок між запальними захворюваннями порожнини рота та хелікобактерною інвазією організму, а також запропонувати можливий механізм розвитку запальних змін в порожнині рота на тлі хелікобактеріозу. **Матеріали і методи.** Обстежено 43 пацієнти з *Helicobacter pylori*-асоційованою патологією ШКТ і 42 пацієнти того ж віку без соматичної патології, у тому числі без патології ШКТ, асоційованої з *Helicobacter pylori*. Використовували клініко-лабораторні методи дослідження (клінічні, інструментальні, біохімічні, гістологічні методи). **Результати дослідження.** Порівнюючи дані клінічних спостережень і результати лабораторних досліджень пацієнтів із запальними захворюваннями пародонту на фоні *Helicobacter pylori*-асоційованої патології шлунково-кишкового

тракту, отримані в різні періоди спостереження, можна припустити, що базисне стоматологічне лікування захворювань пародонту у таких пацієнтів під час антихелікобактерної терапії не забезпечує стійкого протизапального, антимікробного та антиоксидантного ефекту, що призводить до скорочення періодів ремісії та рецидивів запальних захворювань пародонту, де вирішальну роль відіграє оральний дисбактеріоз. **Висновок.** Для нормалізації стану ротової порожнини, усунення запальних змін і дисбактеріозу пацієнтам із захворюваннями шлунково-кишкового тракту, асоційованими з *Helicobacter pylori*, поряд з базисною терапією запальних захворювань пародонту та лікуванням основного соматичного захворювання доцільно призначати патогенетично обґрунтовані схеми профілактики та лікування патології порожнини рота для попередження рецидивів захворювання.

Ключові слова: *Helicobacter pylori*, пародонтит, захворювання пародонту, оральний дисбіоз, лікування пародонтиту.

S.I. Bohatu,

PhD (Medicine), Senior Lecturer, Department of Pharmacology and Pharmacognosy, Odesa National Medical University, 2 Valikhovsky Lane, Odesa, Ukraine, postal code 65082, svetabogatu.sb@gmail.com

Ya.V. Rozhkovsky,

DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Pharmacology and Pharmacognosy, Odesa National Medical University, 2 Valikhovsky Lane, Odesa, Ukraine, postal code 65082, yarro@ukr.net

S.A. Shnaider,

DSc (Medicine), Professor, State Establishment «The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery National Academy of Medical Science of Ukraine», 11 Rishelievskaya street, Odesa, Ukraine, postal code 65026, instomodessa@i.ua

THE PATHOGENETIC ROLE OF THE BACTERIA *HELICOBACTER PYLORI* IN THE DEVELOPMENT OF INFLAMMATORY DISEASES OF THE ORAL CAVITY

Abstract

Helicobacter pylori infection is one of the most common chronic human infections. The etiological role of the bacterium *Helicobacter pylori* in the development of such diseases as chronic gastritis, peptic ulcer disease of the stomach and duodenum, MALT lymphoma, and stomach cancer has been proven. Previously, it was believed that the only natural habitat of the bacterium is the mucous membrane of the stomach, but numerous studies have

shown that the bacterium *H.pylori* is also found in various biotopes of the oral cavity (dental plaque, saliva, periodontal pockets, surfaces of dental prostheses), supporting and strengthening various diseases of the oral cavity. **The aim** of the work was to evaluate the relationship between inflammatory diseases of the oral cavity and helicobacter invasion of the body, as well as to propose a possible mechanism of the development of inflammatory changes in the oral cavity against the background of helicobacteriosis. **Materials and methods.** We examined 43 patients with *Helicobacter pylori*-associated gastrointestinal pathology and 42 patients of the same age without somatic pathology, including without gastrointestinal pathology associated with *Helicobacter pylori*. Clinical and laboratory research methods (clinical, instrumental, biochemical, histological methods) were used. **Results.** Comparing the data of clinical observations and the results of laboratory studies of patients with inflammatory periodontal disease on the background of *Helicobacter pylori*-associated gastrointestinal pathology, obtained in different observation periods, we can assume that basic dental treatment of periodontal disease in such patients undergoing eradication therapy does not provide stable anti-inflammatory, antimicrobial and antioxidant effect, which leads to reduced periods of remission and recurrence of periodontal disease, where oral dysbiosis plays a crucial role. **Conclusions.** To normalize the condition of the oral cavity, eliminate inflammatory changes and dysbiosis, patients with gastrointestinal diseases associated with *Helicobacter pylori*, together with basic therapy of periodontal disease and treatment of the main somatic disease, it is advisable to prescribe correct differentiated schemes for prevention and treatment of oral pathology. recurrence of the disease.

Key words: *Helicobacter pylori*, periodontitis, periodontal diseases, oral dysbiosis, periodontal treatment

Постановка проблеми. Вже майже 40 років бактерія *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) є об'єктом дослідження науковців різних спеціальностей – інфекціоністів, фармакологів, патоморфологів, гастроентерологів, ендоскопістів, хірургів, стоматологів, лікарів лабораторної діагностики тощо. Незважаючи на велику кількість публікацій, присвячену даній бактерії, інтерес до неї не зменшується з моменту її відкриття, а навпаки – навіть збільшується, і крім того, все одно ще є невирішені питання.

Інфекція *H.pylori* є однією з найпоширеніших хронічних інфекцій людини. За різними даними, поширеність хелікобактеріозу становить більше 50 % у всьому світі, причому його розповсюдженість не є рівномірною. Так, найвищою розповсюдженість хелікобактерної інфекції є у Африці і за останніми даними склала 70,1%, тоді як в Океанії поширеність даної інфекції була найнижчою і становила всього 24,4%. Серед окремих країн найменша кількість інфікованих на *H.pylori* була виявлена у Швейцарії (18,9 %), Данії (22,1 %),

Новій Зеландії (24,0%), Австралії (24,6 %) та Швеції (26,2 %), найбільша – в таких країнах як Казахстан (79,5 %), Пакистан (81,0%), Естонія (82,5 %), Португалія (86,4 %), Нігерія (87,7 %). За даними Hooi et al. (2017) загальна кількість інфікованих на хелікобактеріоз у світі складає 4,4 млрд. [1].

Бактерія *H.pylori* є етіологічним чинником таких захворювань як хронічний гастрит (гастрит типу В), виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки, MALT-лімфома та рак шлунку [2].

Природня ніша бактерії *H.pylori* – слизова оболонка шлунку. Проте так вважали лише на початку вивчення даної бактерії. І навіть сам Баррі Маршалл вказував на можливість знаходження бактерії в інших позагастральних джерелах, наприклад, в порожнині рота, яка є першим поза шлунковим резервуаром бактерії *H.pylori*, що підтверджується численними дослідженнями, які виявляють *H.pylori* у слині та зубному нальоті [3-5].

На даний момент все більше досліджень підтверджує гіпотезу щодо ролі бактерії *H.pylori* у підтриманні та прогресуванні таких стоматологічних захворювань як хронічний рецидивуючий афтозний стоматит, пародонтит, рак порожнини рота [6-8].

Наявність *H.pylori* у ротовій порожнині призводить до зниження активності лізоциму – індикатору місцевого неспецифічного імунітету – внаслідок інактивації його бактерією *H.pylori*, зміни біохімічних показників слини, а саме зниження рН та підвищення швидкості саливації, крім того підвищується рівень вільних сіалових кислот та знижується кількість білковозв'язаних сіалових кислот, що спричинює підвищення в'язкості та погіршення реологічних властивостей слини, внаслідок чого порушуються основні функції слини, що спричинює розвиток основних стоматологічних захворювань [9,10].

Метою роботи було оцінити взаємозв'язок між запальними захворюваннями порожнини рота та хелікобактерною інвазією організму, а також запропонувати можливий механізм розвитку запальних змін в порожнині рота на тлі хелікобактеріозу.

Матеріали і методи. Під нашим спостереженням знаходилося 43 пацієнти із хелікобактерасоційованою патологією шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Також були обстежені 42 пацієнти такої ж вікової групи без соматичної патології, в тому числі без патології травного тракту, асоційованої із НР.

Хелікобактер-асоційована патологія ШКТ включала в себе дві нозологічні одиниці – хроніч-

ний гастрит (ХГ) (гастрит типу В) та хронічний гастродуоденіт (ХГД), які є найпоширенішими захворюваннями шлунку та дванадцятипалої кишки, які найчастіше вражають осіб молодого та середнього віку, працездатних.

Верифікацію патології гастродуоденальної зони (ГДЗ) проводили на основі клініко-інструментальних досліджень: огляд пацієнта, збір скарг, анамнезу життя та анамнезу захворювання та результатів інструментальних (езофагофіброгастродуоденоскопія) та лабораторних досліджень (гістологічне дослідження та полімеразної ланцюгової реакції на НР) [11].

Після встановлення та підтвердження гастроентерологічного діагнозу цим пацієнтам проводили клініко-лабораторне дослідження ротової порожнини.

У хворих збирали нестимульовану слину натщесерце [12] і розраховували швидкість салівації (в мл/хв.). В слині визначали рівень маркерів запалення [12]: вміст малонового діальдегіду (МДА) [12], активність еластази [13], показник мікробного обмінення – активність уреазы [14], індикатор неспецифічного імунітету – активність лізоциму [15], активність антиоксидантного ферменту каталази [12], а також вміст білка [11]. За співвідношенням відносних активностей уреазы і лізоциму розраховували ступінь дисбіозу за А. П. Левицьким [16], а за співвідношенням активності каталази і вмісту МДА розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс АПІ [12].

Гігієнічний стан порожнини рота оцінювали за допомогою індексів Silness-Loe, Stallard та індексу зубного каменю. Ступінь запалення ясен реєстрували за допомогою індексів РМА в модифікації Parma, індексу кровоточивості за Мюлеманном та проби Шиллера-Писарева. Для визначення провідних клінічних симптомів, що

характеризують вираженість запально-дистрофічного процесу в тканинах пародонта визначали глибину пародонтального карману, проводили рентгенологічне дослідження [17].

Всі пацієнти знаходились під диспансерним спостереженням впродовж 6 місяців.

Результати досліджень піддавали стандартній статобробці [18].

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

Під час об'єктивного обстеження ротової порожнини у пацієнтів виявляли: значні відкладення м'якого зубного нальоту, над і під'ясеневого зубного каменю; пігментований зубний наліт, розташований циркулярно у ділянці шийки зуба (найчастіше це нижні фронтальні зуби, верхні та нижні моляри); набряк ясен; збільшені в об'ємі ясеневі сосочки, виражену гіперемію з ціанотичним відтінком, кровоточивість ясен (іноді самовільну), запальний процес розповсюджувався на ясеневі сосочки та маргінальний край ясен, у деяких пацієнтів була уражена навіть альвеолярна частина ясен; відзначали порушення рельєфу ясеневих сосочків.

Результати індексної оцінки стану ротової порожнини у пацієнтів із хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ та у соматично здорових пацієнтів представлені у таблиці 1.

Таблиця 1

Індексна оцінка стану ротової порожнини у пацієнтів із хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ

Індекси Група хворих	Індекс Silness-Loe, Бали	Індекс Stallard, бали	Зубний камінь, бали	Індекс РМА, %	Проба Шиллера-Писарева, бали	Індекс кровоточивості, бали	Пародонтальний карман (ПК), мм
Пацієнти без соматичної патології	1,24±0,28	1,42±0,27	0,86±0,24	23,3±2,03	1,24±0,25	0,95±0,2	1,2±0,2
Пацієнти із хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ	1,72±0,27 p>0,05	1,74±0,35 p>0,05	1,98±0,27 p<0,05	69,9±2,70 p<0,001	2,62±0,37 p<0,001	2,64±0,37 p<0,001	2,6±0,5 p<0,05

Дані таблиці 1, показують, що у пацієнтів на тлі хелікобактер-асоційованої патології ШКТ значно збільшені значення дентальних індексів, наявні суттєві патологічні зміни в тканинах пародонта у порівнянні із пацієнтами без соматичної патології. Так, у пацієнтів із хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ, індекс РМА збільшений у 3 рази, середнє значення проби Шиллера-Писарева збільшено у 2,1 рази, а індекс кровоточивості за Мюлеманном перевищував показники групи соматично здорових пацієнтів у 2,8 рази. У пацієнтів із хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ глибина пародонтального карману в середньому у 2,2 рази більше, ніж у пацієнтів без соматичної патології, що свідчить про наявність запально-дистрофічних змін у тканинах пародонта, які відповідають хронічному генералізованому пародонтиту початкового та першого ступеню.

Серед пацієнтів без соматичної патології структура захворюваності тканин пародонта виглядала наступним чином: у 47,6 % обстежених був виявлений хронічний катаральний гінгівіт (ХКГ), у 9,5 % пацієнтів – зронічний генералізований пародонтит (ХГП) початкового та першого ступеню, тоді як 42,9 % – здорові. Серед пацієнтів із хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ у 81,4 % обстежених був виявлений ХКГ, у 18,6 % – ХГП початкового та першого ступеню.

Під подальшим динамічним спостереженням (через 1 та 6 місяців) знаходились пацієнти із хронічним катаральним гінгівітом, що перебігає на тлі хелікобактер-асоційованої патології гастродуоденальної зони, як група із найпоширенішою патологією.

Після закінчення курсу базової терапії ХКГ, проведеного згідно із протоколом, та ерадикаційної (антихелікобактерної) терапії (АХБТ) пацієнти відзначали зменшення симптомів з боку тканин пародонта: зменшувалась кровоточивість ясен, набряк та гіперемія ясен, зникав або зменшувався неприємний запах з рота, залишався металевий присмак у роті як прояв побічних реакцій АХБТ.

При об'єктивному обстеженні ротової порожнини відзначали, що зменшувалась гіперемія та набряк ясен, частково відновлювався рельєф ясен. При огляді порожнини рота через 1 місяць у 47,1 % пацієнтів визначали незначні відкладення м'якого зубного нальоту, невиражену гіперемію та набряклість поодиноких ясеневих сосочків, у 23,5 % обстежених відзначали покращення стану ротової порожнини після проведеної загальноприйнятої терапії ХКГ. В той же час у 29,4 % обстежених спостерігали незначне погіршення клінічного стану ротової порожнини – незначні відкладення м'якого зубного нальоту, гіперемію ясен, набряклість поодиноких ясеневих сосочків, в деяких ділянках – кровоточивість ясен, ясна безболісні при пальпації. При цьому пацієнти скарг не пред'являли, тоді як вже через 6 місяців вже у 60 % пацієнтів цієї групи відбувається посилення суб'єктивних симптомів з боку тканин пародонта, що підтверджується при клінічному огляді та відповідає ХКГ середнього та важкого ступеню.

Результати індексної оцінки стану ротової порожнини цієї групи пацієнтів, представлені у таблиці 2, корелюють із даними клінічного огляду.

Таблиця 2

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

Індекси Термін визначення	Індекс Silness-Loe, Бали	Індекс Stallard, Бали	Зубний камінь, бали	Індекс РМА, %	Проба Шиллера-Писарева, бали	Кровоточивість, Бали
До початку лікування	1,72±0,27 p>0,05	1,74±0,35 p>0,05	1,98±0,27 p<0,05	69,9±2,70 p<0,001	2,62±0,37 p<0,001	2,64±0,37 p<0,001
Через 1 міс	0,6±0,21 p<0,1 p ₁ <0,001	0,80±0,22 p<0,05 p ₁ <0,05	0,20±0,08 p<0,05 p ₁ <0,001	38,8±3,40 p<0,001 p ₁ <0,001	1,50±0,50 p>0,05 p ₁ <0,1	1,33±0,27 p>0,05 p ₁ <0,05
Через 6 міс	1,89±0,2 p<0,01 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001	1,87±0,21 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05	1,6±0,26 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001	56,6±3,70 p<0,001 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01	2,41±0,35 p<0,01 p ₁ >0,05 p ₂ <0,2	2,32±0,40 p<0,01 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05

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

Стан тканин пародонта за даними пародонтальних індексів змінювався наступним чином. Через 1 місяць індекс РМА знизився на 44,5%, тоді як вже через 6 місяців збільшується у 1,5 рази у порівнянні із даними після лікування, та майже досягає вихідного рівня, що корелює із результатами клінічного огляду ротової порожнини. Аналогічна тенденція спостерігається і з пробою Шиллера-Писарева, і з індексом кровоточивості.

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

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

У таблиці 3 та 4 нижче наведені результати біохімічного аналізу ротової рідини до лікування, а також через 1 та 6 місяців від початку лікування.

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

ним ХГД виявлені порушення перевищують аналогічні показники у пацієнтів із супутнім ХГ.

Результати біохімічного аналізу, проведеного через 1 місяць, свідчать, що проведення базового стоматологічного лікування у даної групи пацієнтів сприяє зменшенню запальних процесів в тканинах пародонта. Так, у пацієнтів із хелікобактер-асоційованим ХГ та ХГД відбувається зниження активності еластази у 1,31 та 1,38 рази відповідно, а вмісту МДА – у 1,4 та 1,44 рази відповідно.

Через 6 місяців біохімічний аналіз показав достовірне збільшення активності еластази в ротовій рідині у пацієнтів як з ХГ, так і з ХГД, асоційованими із *H.pylori*, – у 1,64 та 1,65 рази, достовірне підвищення вмісту МДА у пацієнтів із ХГ та ХГД у 2,1 рази, що у 1,25 та 1,2 рази переважало вихідні дані. Стан антиоксидантної системи (АОС) порожнини рота також змінювався. Проведення базової терапії ХКГ сприяло підвищенню активності каталази на 25,9% у пацієнтів із ХГ та на 84,6% у пацієнтів із ХГД; через 6 місяців відбувається достовірне зниження активності каталази. Пропорційно до цього відбувається і зміни індексу АПІ. Так, через 1 місяць індекс АПІ у пацієнтів із супутніми хелікобактер-асоційованими ХГ та ХГД підвищений у 2,84 та 1,45 рази відповідно, що вказує на покращення стану АОС після проведення базової терапії, але вже через 6 місяців спостерігаємо погіршення ситуації – достовірне зниження індексу АПІ у пацієнтів обох груп – у 3,2 та 4,6 рази відповідно у порівнянні із даними, отриманими через 1 місяць, але нижче за показники, отримані на початку лікування.

Стан місцевого неспецифічного імунітету та рівень мікробного обсіменіння вивчали за такими показниками як активність лізоциму та уреаз. Після проведеної базової терапії активність уреаз у пацієнтів із супутнім хелікобактерним ХГ та ХГД знижується на 45,5 % та 61,1 % відповідно. Одночасно з цим відбувається підвищення активності одного з основних показників антимікробного захисту ротової порожнини – лізоциму. Біохімічні дослідження, проведені через 6 місяців, свідчать про збільшення мікробного обсіменіння ротової порожнини, на що вказує зростання активності уреаз, що свідчить про зміщення рівноваги оральної мікробіоти у бік патогенної та умовно-патогенної. Результати визначення активності уреаз через 6 місяців переважають значення цього показника до лікування.

Одночасне підвищення активності уреаз та зниження активності лізоциму у ротовій рідині

Таблиця 3

Біохімічні показники рідини пацієнтів із ЗЗП на тлі хелікобактер-асоційованої патології ШКТ

Показник, що вивчається Сукупність патології	Швидкість саливації, мл/хв.	Вміст білка, г/л	Вміст МДА, ммоль/л	Активність еластази, мк-кат/л	Активність каталази, мкат/л	Індекс АПІ	Активність уреаз, мк-кат/л	Активність лізоциму, од/л	Ступінь дисбіозу (СД)
Пацієнти без патології	0,48±0,05	0,65±0,05	0,20±0,02	0,30±0,04	0,30±0,04	13,0±0,2	7±2	78±7	1,0±0,2
ХГ	0,69±0,07 p<0,05	0,75±0,09 p>0,05	0,21±0,01 p<0,05	0,47±0,03 p<0,01	0,27±0,04 p<0,05	8,0±0,4 p<0,05	11±3 p>0,1	27±6 p<0,01	6,8±2,3 p<0,05
ХГД	0,55±0,06 p>0,3	0,85±0,17 p<0,05	0,26±0,02 p>0,05	0,55±0,07 p<0,01	0,13±0,02 p<0,01	9,2±0,2 p<0,05	36±8 p<0,01	40±4 p<0,05	19,2±3,5 p<0,05

Таблиця 4

Біохімічні показники рідини пацієнтів із ХКГ на тлі хелікобактер-асоційованої патології ШКТ після курсу АХБТ у динаміці спостереження

Групи хворих Показник, що вивчається	ХГ			ХГД		
	До лікування	Через 1 місяць	Через 6 місяців	До лікування	Через 1 місяць	Через 6 місяців
Швидкість саливації, мл/хв.	0,69±0,07 p<0,05	0,62±0,05 p>0,05 p ₁ >0,05	0,67±0,06 p<0,05 p ₁ >0,3 p ₂ >0,05	0,55±0,06 p>0,3	0,52±0,03 p>0,3 p ₁ >0,3	0,53±0,04 p>0,3 p ₁ >0,3 p ₂ >0,3
Вміст білка, г/л	0,75±0,09 p>0,05	0,61±0,04 p>0,05 p ₁ >0,05	0,73±0,07 p>0,3 p ₁ >0,3 p ₂ >0,05	0,85±0,09 p<0,05	0,63±0,05 p>0,05 p ₁ <0,05	0,82±0,14 p<0,3 p ₁ >0,3 p ₂ >0,05
Вміст МДА, ммоль/л	0,21±0,01 p>0,05	0,15±0,02 p<0,1 p ₁ <0,05	0,31±0,02 p<0,01 p ₁ <0,05 p ₂ <0,001	0,26±0,02 p>0,05	0,18±0,02 p>0,05 p ₁ <0,01	0,38±0,02 p<0,01 p ₁ <0,05 p ₂ <0,001
Активність еластази, мк-кат/л	0,47±0,03 p<0,01	0,36±0,05 p>0,05 p ₁ <0,1	0,59±0,04 p<0,01 p ₁ <0,05 p ₂ <0,01	0,55±0,07 p<0,01	0,40±0,03 p<0,05 p ₁ <0,05	0,66±0,05 p<0,01 p ₁ >0,2 p ₂ <0,001
Активність каталази, мкат/л	0,27±0,04 p>0,05	0,34±0,04 p>0,05 p ₁ >0,05	0,22±0,03 p>0,1 p ₁ >0,3 p ₂ <0,05	0,13±0,02 p<0,01	0,24±0,03 p>0,05 p ₁ <0,01	0,11±0,02 p<0,01 p ₁ >0,3 p ₂ <0,001
АПІ	8,0±0,4 p<0,01	22,7±1,9 p<0,001 p ₁ <0,001	7,1±0,3 p<0,01 p ₁ <0,1 p ₂ <0,001	9,2±0,2 p<0,01	13,3±1,6 p>0,05 p ₁ <0,05	2,9±0,5 p<0,01 p ₁ <0,1 p ₂ <0,001
Активність уреаз, нкат/л	11±3 p>0,1	6±1 p>0,05 p ₁ >0,05	16±4 p>0,05 p ₁ >0,3 p ₂ <0,05	36±8 p<0,01	14±2 p<0,05 p ₁ <0,05	49±7 p<0,01 p ₁ >0,3 p ₂ <0,001
Активність лізоциму, од/л	27±6 p<0,001	35±4 p<0,001 p ₁ >0,05	21±5 p<0,001 p ₁ >0,3 p ₂ <0,05	40±4 p<0,05	49±6 p<0,01 p ₁ >0,05	28±4 p<0,01 p ₁ >0,3 p ₂ <0,01
Ступінь дисбіозу	6,8±2,3 p<0,05	1,9±0,4 p<0,001 p ₁ <0,05	8,5±1,7 p<0,01 p ₁ >0,3 p ₂ <0,001	19,2±3,5 p<0,05	3,2±0,9 p<0,05 p ₁ <0,001	19,4±1,8 p<0,01 p ₁ >0,3 p ₂ <0,001

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

пацієнтів із хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ свідчить про надмірне зростання умовно-патогенної і патогенної мікрофлори на тлі зниження неспецифічного антимікробного захисту в порожнині рота, що призводить до розвитку орального дисбіозу, що наочно відображає ступінь дисбіозу (СД), розрахований за методом, запропонованим А.П. Левицьким.

Проведення базової терапії у пацієнтів із ХГ та ХГД, асоційованими із *H.pylori*, сприяло зниженню СД у 3,58 та 6 разів відповідно, тоді як через 6 місяців у пацієнтів із ХГ СД підвищується у 4,47 рази, а у пацієнтів із ХГД – у 6,1 рази у порівнянні із даними після закінчення лікування, та не відрізняються від вихідних високих значень.

Обговорення результатів. Результати динамічного спостереження за пацієнтами із хронічним катаральним гінгівітом та супутньою хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ, свідчать, що проведення професійної гігієни порожнини рота, навчання пацієнтів гігієни порожнини рота у домашніх умовах, а також мотивація пацієнтів сприяють підтриманню гігієни ротової порожнини на задовільному рівні в короткому періоді, тоді як при довготривалому спостереженні відбувається погіршення стану ротової порожнини та майже досягнення рівня вихідних даних через півроку спостережень, що підтверджується даними гігієнічних індексів Silness-Loe, Stallard та зубний камінь, а також пародонтальних індексів – РМА, індексом кровоточивості, пробою Шиллера-Писарева.

Проведений біохімічний аналіз ротової рідини показав, що у пацієнтів із запальними захворюваннями пародонта на тлі хелікобактер-асоційованої патології ШКТ (хронічний гастрит та гастродуоденіт) *підвищується функціональна активність слинних залоз* (про що свідчить збільшення швидкості саливації), *збільшується вміст білка* у ротовій рідині (що призводить до погіршення реологічних властивостей слини та як наслідок є одним із факторів погіршення стану гігієни ротової порожнини), *підвищується активність маркерів запалення* (на що вказує підвищення активності еластази на 56,7 % та 83,3 %, збільшення вмісту малонового альдегіду (МДА) (кінцевого продукту ПОЛ) у 1,05 та 1,3 рази), що свідчить про інтенсифікацію запальних процесів як відповідь на наявність запалення у слизовій оболонці шлунку та ДПК, *порушується баланс у системі «антиоксидантна система-перекисні процеси»* у бік інтенсифікації

останніх (активність каталази знижена на 10% та 57%, індекс АПІ знижений на 38,5 % та 29,2 % відповідно), *збільшується мікробне обсіменіння ротової порожнини* (на що вказує підвищення активності уреазу у 1,6 та 5,14 рази відповідно) та *знижується місцева неспецифічна реактивність*, одним з маркерів якої є активність лізоциму (зниження активності лізоциму в 2,9 та 1,95 разів), що призводить до зрушення балансу оральної мікрофлори у бік умовно-патогенної та патогенної та *розвитку орального дисбіозу* (ступінь дисбіозу (СД), розрахований за А.П. Левицьким, зростає у 6,8 та 19 разів відповідно у порівнянні із соматично здоровими пацієнтами).

Таким чином, хелікобактер-асоційована патологія ШКТ значно погіршує вже існуючі при хронічному катаральному гінгівіті та хронічному генералізованому пародонтиті порушення в порожнині рота. Вирішальну роль у патогенезі цих патологічних змін у ротовій порожнині відіграє *оральний дисбіоз*.

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

Ми вважаємо, що патогенез захворювань тканин пародонта, що перебігають на тлі хелікобактер-асоційованої патології шлунково-кишкового тракту, можна представити наступним чином (рис. 1).

Основний механізм виникнення запальних захворювань пародонту у пацієнтів із хеліко-

бактер-асоційованою патологією ШКТ полягає в системному та місцевому впливі бактерії *Helicobacter pylori*, що в подальшому призводить до дисфункції імунної системи (відбуваються зміни у клітинному імунитеті зі зниженням вмісту Т-лімфоцитів та їх функціональної активності, а також аутоімунні реакції, бактерія *H.pylori* інактивує лізоцим, сприяє посиленню апоптоза макрофагів та порушенню антигенпрезентації), сенсibiliзації, стимулює ріст та розмноження пародонтопатогенної мікрофлори, утворює з нею стійкі мікробні асоціації у складі біоплівки. Крім того, *H.pylori* викликає порушення циклів клітинного оновлення – посилення проліферативних процесів з одного боку та посилення апоптозу з іншого. Зміни в імунній системі організму сприяють та провокують виникнення патологічних змін в порожнині рота, що в свою чергу в подаль-

шому призводить до подальшого ослаблення імунітету та до більш тяжкого клінічного перебігу захворювання та його переходу в хронічну стадію. У більшості випадків хронічних запальних реакцій спостерігається виражена аутоінтоксикація організму, що пригнічує роботу імунної системи [2], створюються умови для зниження резистентності тканин пародонтального комплексу по відношенню до бактерій біоплівки, активація пародонтопатогенів [19] і як наслідок виникає дисбаланс між мікрофлорою порожнини рота, що призводить до розвитку дисбіотичних змін різного ступеню вираженості та поглибленню запальних процесів в тканинах пародонта.

Висновок. Зіставляючи дані клінічних спостережень та результати лабораторних досліджень пацієнтів із хронічним катаральним гінгівітом на тлі хелікобактер-асоційованої патології ШКТ,

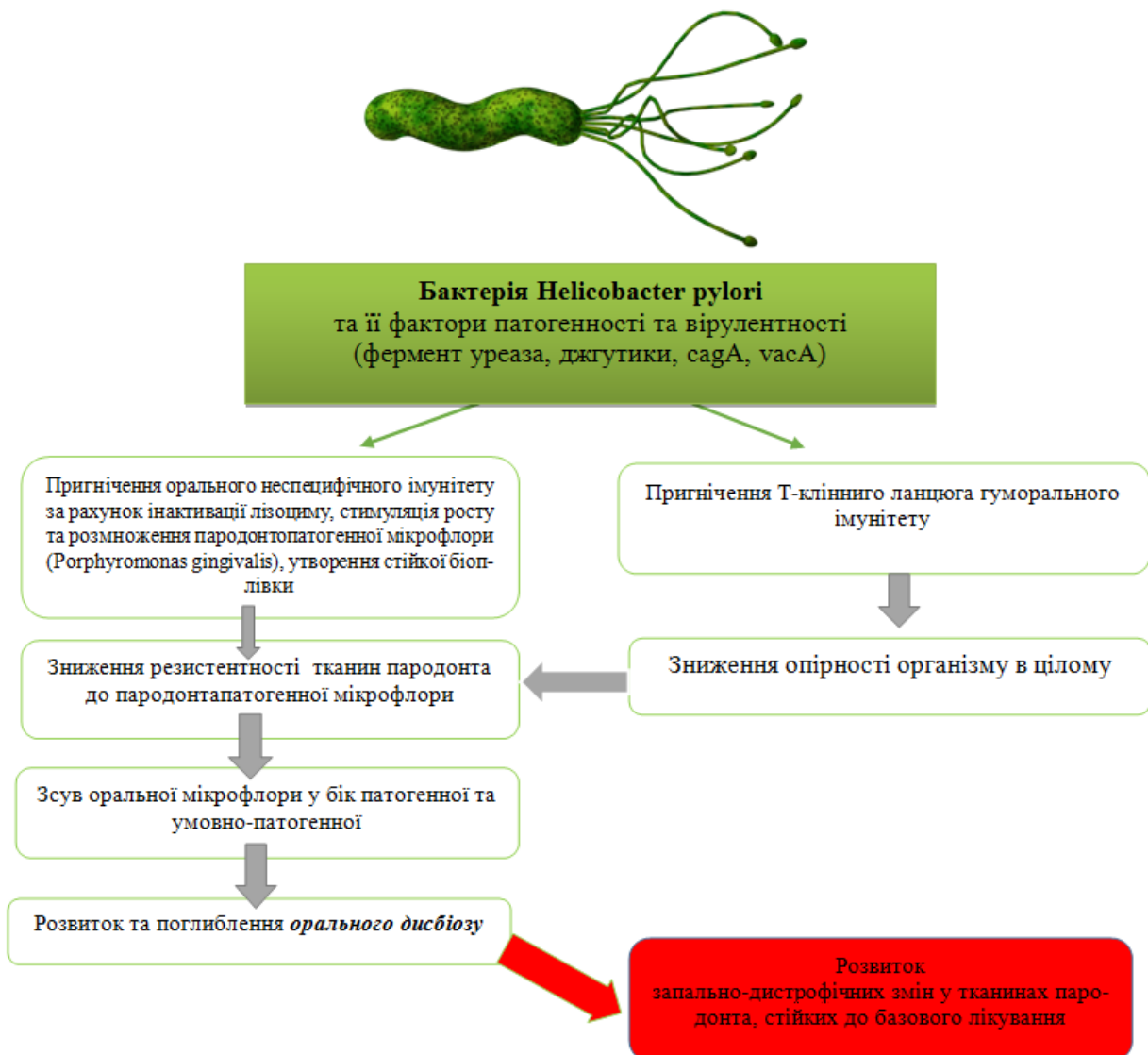


Рис. 1. Схема патогенезу запальних захворювань пародонта, що перебігають на тлі хелікобактерної інвазії

отримані в різні періоди спостереження, можна сказати, що вони корелюють між собою та дозволяють припустити, що базове стоматологічне лікування ХКГ у пацієнтів із хелікобактер-асоційованою патологією ШКТ, що наразі проходять курс АХБТ, не дає стійкого протизапального, антимікробного та антиоксидантного ефекту, що призводить до рецидивів захворювань пародонта та скорочення періодів ремісії, де вирішальну роль відіграє оральний дисбіоз.

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

Список використаних джерел

1. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420-429. doi:10.1053/j.gastro.2017.04.022.
2. Богату С.И. Сочетанная патология: заболевания пародонта и гастродуоденальной зоны (обзор литературы). *Инновации в стоматологии*. 2017. №. 3-4 (16). С. 40-46.
3. Anand, P. S., Kamath, K. P., & Anil, S. Role of dental plaque, saliva and periodontal disease in *Helicobacter pylori* infection. *World journal of gastroenterology*. 2014. 20(19). P. 5639–5653. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i19.5639>
4. Богату С.И., Яременко И.И., Любченко Е.А., Шнайдер, С. А., Левицкий А.П. Состояние тканей ротовой полости у больных гастритом. *Вестник стоматологии*. 2017. № 4 (101). С.23-26.
5. Богату С.И., Любченко О.А., Кравець Т.В., Шнайдер С.А., Любченко Е.А., Кравець Т.В. Сучасні методи діагностики інфекції *Helicobacter Pylori* у шлунку та порожнині рота. *Вісник стоматології*. 2018. № 3. С.6-14.
6. Zheng P., Zhou W. Relation between periodontitis and *helicobacter pylori* infection. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015. Vol. 8(9). P. 16741.
7. Impact of *Helicobacter pylori* on the clinical course of recurrent aphthous stomatitis. *Journal of oral pathology & medicine* : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology. Vol.42(1). P.89–94. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2012.01197.x>
8. Li L., Gu H., Zhang, G. Association between recurrent aphthous stomatitis and *Helicobacter pylori*

infection: a meta-analysis. *Clinical oral investigations*. 2014. Vol. 18(6). 1553–1560. <https://doi.org/10.1007/s00784-014-1230-5>

9. Moseeva M.V., Belova E.V., Vakhrushev Ia.M. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2010. Vol.2. P.19-21.

10. Nomura R., Kadota T., Ogaya Y., et al. Contribution of *Streptococcus mutans* to *Helicobacter pylori* colonisation in oral cavity and gastric tissue. *Sci Rep*. 2020. Vol.10(1). P.12540. Published 2020 Jul 27. doi:10.1038/s41598-020-69368-2

11. Терещенко С.Ю., Ольховский И.А. Диагностика хронической инфекции *Helicobacter pylori* у детей. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014. № 2. С. 48-53.

12. Левицкий А.П., Деньга О.В., Макаренко О.А. [и др.] Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: методические рекомендации. Одесса: КП ОГТ, 2010, 16 с.

13. Левицкий А.П., Стефанов А.В. Методы определения активности эластазы и ее ингибиторов: методические рекомендации. К.: ГФЦ, 2002, 15 с.

14. Левицкий А.П., Макаренко О.А., Селиванская И.А. [и др.]. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков. К.: ГФЦ, 2007, 23 с.

15. Левицкий А. П. Лизоцим вместо антибиотиков, Одесса: КП ОГТ, 2005, 74 с.

16. Lowry O.N., Rosebrongt N. J., Parr A. L. [et al.] Protein measurement soith Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 1951. Vol.193. P.265-275.

17. Куцевляк В.Ф., Лахтін Ю.В. Індексна оцінка пародонтального статусу. Суми: видавничо-виробниче підприємство «Мрія», 2015, 104с.

18. Лапач О. Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев: Морион, 2000, 320 с.

19. Bravo D. *Helicobacter pylori* and *Porphyromonas gingivalis* Interaction Enhance Cell Migration: web site. URL: <https://iadr.abstractarchives.com/abstract/chilean-iadr2020-3468325/helicobacter-pylori-and-porphyromonas-gingivalis-interaction-enhance-cell-migration> (дата звернення 10.08.2022)

References

1. Hooi, J., Lai, W. Y., Ng, W. K., Suen, M., Underwood, F. E., Tanyingoh, D., Malfertheiner, P., Graham, D. Y., Wong, V., Wu, J., Chan, F., Sung, J., Kaplan, G. G., & Ng, S. C. (2017). Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*, 153(2), 420–429. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.022>
2. Bohatu, S.I. (2017). Sochetannaya patologiya: zabolovaniya parodonta I gastroduodenalnoi zony (obzor literatury) [Combined pathology: periodontal and gastroduodenal diseases (literature review)]. *Innovatsii*

v stomatologii – *Innovation in dentistry*, 3-4 (16), 40-46 [in Russian].

3. Anand, P. S., Nandakumar, K., & Shenoy, K. T. (2006). Are dental plaque, poor oral hygiene, and periodontal disease associated with *Helicobacter pylori* infection?. *Journal of periodontology*, 77(4), 692-698.

4. Bohatu, S.I., Yaremenko, I.I., Liubchenko, O.A., Shnaider, S.A., & Levytskyi, A.P. (2017). Stan tkanyn rotovoi porozhnyny u hvoryh na gastryt [The condition of the tissues of the oral cavity in patients with gastritis]. *Visnyk stomatologii – Bulletin of Dentistry*, 4 (101), 23-26 [in Ukrainian].

5. Bohatu, S.I., Liubchenko, O.A., Kravets, T.V., & Shnaider, S.A. (2018). Suchasni metody diagnostyky infektsii *Helicobacter pylori* u shlunku ta porozhnyni rota [Modern methods of diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in the stomach and oral cavity]. *Visnyk stomatologii – Bulletin of Dentistry*, 3, 6-14 [in Ukrainian].

6. Zheng, P., & Zhou, W. (2015). Relation between periodontitis and *Helicobacter pylori* infection. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 8(9), 16741.

7. Arslan Taş, D., Yakar, T., Sakalli, H., & Serin, E. (2013). Impact of *Helicobacter pylori* on the clinical course of recurrent aphthous stomatitis. *Journal of oral pathology & medicine*, 42(1), 89-94.

8. Li, L., Gu, H., & Zhang, G. (2014). Association between recurrent aphthous stomatitis and *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Clinical oral investigations*, 18(6), 1553-1560.

9. Moseeva, M. V., Belova, E. V., & Iam, V. (2010). *Helicobacter pylori* in the development of dental caries. *Eksperimental'naiia i Klinicheskaia Gastroenterologia = Experimental & Clinical Gastroenterology*, (2), 19-21 [in Ukrainian].

10. Nomura, R., Kadota, T., Ogaya, Y., Matayoshi, S., Iwashita, N., Okawa, R., & Nakano, K. (2020). Contribution of *Streptococcus mutans* to *Helicobacter pylori* colonisation in oral cavity and gastric tissue. *Scientific reports*, 10(1), 1-9.

11. Tereschenko, S.Yu., & Olhovskii, I.A. (2014). Diagnostika hronicheskoi infektsii *Helicobacter pylori* u detei [Diagnosis of chronic *Helicobacter pylori* infection in children]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika – Clinical laboratory diagnostics*, 2, 48-53 [in Ukrainian].

12. Levitskii, A.P., Denga, O.V., Makarenko, O.A. [et al.]. (2016). Biohimicheskie markery vospaleniya tkanei rotovoi polosti: metodicheskie rekomendacii [Biochemical markers of inflammation of oral tissues: guidelines]. Odessa: KP OGT.

13. Levitskii, A.P. & Stefanov, A.V. (2002). Metody opredeleniya aktivnosti elastazy i eyo ingibitorov: metodicheskie rekomendatsii [Methods for determining the activity of elastase and its inhibitors: guidelines]. Kiev: GFC.

14. Levitskii, A.P., Makarenko, O.A., Selivanskaya, I.A. [et al.]. (2007). Fermentativnyi metod opredeleniya disbiosa polosti rta dlya skrininga pro- I prebiotikov [Enzymatic method for determining oral dysbiosis for screening pro- and prebiotics]. Kiev: GFC.

15. Levitskii, A.P. (2005). Lizozym vmesto antibiotikov [Lysozyme instead of antibiotics]. Odessa: KP OGT.

16. Lowry, O.N., Rosebrongt, N. J., Parr, A. L. [et al.]. (1951). Protein measurement soith Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem*, 193, 265-275.

17. Kutsevlyak, V.F. & Lahtin, Yu.V. (2015). Indeksns otsinka parodontal'nogo status [Index assessment of periodontal status]. Sumy: publishing and production enterprise “Mriya”.

18. Lapach, O.N., Chubenko, A.V., Babich, P.N. (2000). Statisticheskie mrtody v medico-biologicheskikh issledovaniyah s ispolsovaniem Excel [Statistical methods in biomedical research using Excel]. Kiev: Morion.

19. Bravo D. *Helicobacter pylori* and *Porphyromonas gingivalis* Interaction Enhance Cell Migration. Retrived from: <https://iadr.abstractarchives.com/abstract/chilean-iadr2020-3468325/helicobacter-pylori-and-porphyromonas-gingivalis-interaction-enhance-cell-migration>