

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ СТОМАТОЛОГІЇ ТА ЩЕЛІПНО-ЛИЦЕВОЇ ХІРУРГІЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

БОРОДЕНКО Данило Ігорович

УДК 616.314.17-008.1+616.314.08-002

**КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ
КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ
ПАРОДОНТИТ З ЕНДОДОНТО-ПАРОДОНТАЛЬНИМИ УРАЖЕННЯМИ**

14.01.22 - стоматологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Одеса – 2020

Дисертацією є рукопис.

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

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор **Шнайдер Станіслав Аркадійович**,
Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії
НАМН України», м. Одеса, директор

Офіційні опоненти:

– доктор медичних наук, професор **Куцевляк Валентина Федорівна**,
Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, кафедра
хірургічної стоматології, щелепно-лицевої хірургії та стоматології, професор

– доктор медичних наук, професор **Коленко Юлія Геннадіївна**, Національний
медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України, кафедра
терапевтичної стоматології, професор

Захист відбудеться 21 квітня 2020 р. о 13.00 годині на засіданні спеціалізованої
вченої ради Д 41.563.01 в Державній установі «Інститут стоматології та
щелепно-лицевої хірургії НАМН України» за адресою: 65026, м. Одеса, вул.
Рішельєвська, 11.

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

Автореферат розісланий 20 березня 2020 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

Г.О. Бабеня

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Захворювання пародонта займають одне з провідних місць серед сучасних проблем стоматології (Белоклицкая Г.Ф., 1996, 2014; Чумакова Ю.Г., 2007; Куцевляк В.Ф., Лахтін Ю.В., 2010; Антоненко М.Ю., 2012; Борисенко А.В., 2013; Frencken J.E. et al., 2017; Tonetti M.S. et al., 2017). У новій Міжнародній класифікації захворювань і станів тканин пародонта і періімплантних тканин (AAP&EFP, Chicago, 2017) в групу III – станів, які можуть здійснювати негативний вплив на тканини пародонта, внесені ендодонто-пародонтальні ураження (ЕПУ) (Caton J. et al., 2018; Herrera D. et al., 2018).

Ендодонто-пародонтальним ураженням прийнято вважати поєднання пародонтиту та ускладнень карієсу зубів (пульпиту і періодонтиту) в ділянці одного зубощелепового сегменту. Така патологія зустрічається досить часто і є серйозною проблемою в стоматології, оскільки прогресуючий перебіг обох захворювань може привести до передчасної втрати зубів і значних порушень функції усієї зубощелепової системи (Волосовец Т.Н. с соавт., 2008; Галеева З.Р., 2011; Грудянов А.И. с соавт., 2013, 2014; Галиева Д.Т., 2016; Денисова Ю.Л. с соавт., 2018; Rotstein I., Simon J.H., 2006; Herrera D. et al., 2018).

Наявні класифікації ЕПУ (Simon J.H.S. et al., 1972; Al-Fouzan K.S., 2014) передусім акцентують увагу на локалізації первинного вогнища інфікування: первинне ураження ендодонта з вторинним залученням пародонта, первинне ураження пародонта з вторинним залученням ендодонта і комбіновані ураження, коли некроз пульпи і пародонтит прогресують одночасно в одному зубі.

Відомо, що основним етіологічним фактором як пародонтиту, так і ускладнень карієсу є бактеріальна інфекція (Socransky S.S., Haffajee A.D., 2005; Ricucci D., Siqueira Jr J.F., 2010). При цьому патогенний вплив чинять не лише самі мікроорганізми, але і продукти їх життєдіяльності, зокрема ендотоксини. При ЕПУ виявлена ідентична патогенна анаеробна мікрофлора і в пародонтальних кишнях, і в кореневих каналах уражених зубів (Kerekes K., Olsen I., 1990; Rocas I.N. et al., 2011; Didilescu A.C. et al., 2011; Zhou K. et al., 2013).

Результати досліджень свідчать про приєднання пародонтопатогенної мікрофлори до внутрішньоканальної інфекції, що підтверджує важливу роль ендодонто-пародонтальних сполучень (апикальний отвір, латеральні і додаткові канали) в розвитку ЕПУ (Галеева З.Р. с соавт., 2012; Mathews D.C., Tabash M., 2004; Ricucci D., Siqueira Jr J.F., 2010). У свою чергу, при некрозі пульпи внутрішньоканальна інфекція проникає в периапікальні тканини, що може ініціювати резорбцію кістки і кореня зуба і тим самим ускладнювати перебіг пародонтиту (Сурдина Э.Д., 2007; Jansson L.E., Ehnevid H., 1998; Zehnder M., 2002; Heasman P.A., 2014).

Стає очевидним, що результат лікування ЕПУ багато в чому визначається ефективністю антимікробної терапії, спрямованої на одночасне усунення інфекції з системи корневих каналів і пародонтальної кишені. Для дезінфекції пародонтальних кишень при лікуванні ЕПУ, особливо за наявності одно- або двостінних кісткових дефектів, представляють інтерес системи локальної

доставки препаратів у пародонтальні кишені (Etienne D., 2003; Matesanz-Perez P. et al., 2013), а також антимікробна фотодинамічна терапія (Орехова Л.Ю. с соавт., 2009; Jori G., 2006; Sgolastra F. et al., 2013).

Крім того, зусилля при лікуванні ЕПУ повинні бути спрямовані не лише на пригнічення мікробного чинника, але і на активізацію процесу репаративної регенерації тканин з метою відновлення усього пародонтального комплексу, що і визначає прогноз функціонування зуба в зубощелеповій системі. У зв'язку з цим триває пошук природних біорегуляторних речовин для прискорення регенерації тканин та неінвазивних шляхів їх введення при лікуванні стоматологічних захворювань. До них можна віднести ендogenous пептидні біорегулятори – «цитомедіни» (клітинні медіатори) (Кузник Б.И., 1995; Хавинсон В.Х., 2001).

Слід відмітити, що до недавнього часу зуби при поєднаному ураженні пульпи і пародонта переважно видаляли. Нині, завдяки впровадженню інноваційних технологій, нових методів регенеративної пародонтальної та апікальної хірургії, клітинної терапії є можливість ефективного лікування ЕПУ (Грудянов А.И., 2010; Макеева И.М., 2013; Schmidt J.C., 2014; Tewari S. et al., 2018).

Усе вищевикладене визначає актуальність дослідження, спрямованого на вивчення поширеності та структури ЕПУ, уточнення критеріїв діагностики, розробку та оцінку ефективності диференційованих методів їх лікування в хворих на генералізований пародонтит (ГП) з урахуванням виду ЕПУ та ступеня деструкції альвеолярної кістки.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертацію виконано відповідно до плану НДР Державної установи «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» (ДУ «ІСЦЛХ НАМН»: «Дослідити ефективність пептидних біорегуляторів і тромбоцитарних факторів росту при лікуванні захворювань пародонта» (шифр НАМН 094.14, № ДР 0114U000381). Здобувач був безпосереднім виконавцем окремого фрагменту зазначеної НДР.

Мета дослідження – підвищення ефективності лікування хворих на генералізований пародонтит з ендодонто-пародонтальними ураженнями шляхом диференційованого підходу до терапії з урахуванням виду ендодонтичної патології та ступеня деструкції альвеолярної кістки.

Для досягнення мети були сформульовані наступні **завдання**:

1. Визначити частоту виявлення, структуру і прогноз лікування ендодонто-пародонтальних уражень у хворих на генералізований пародонтит.

2. В експерименті, на моделі пародонтиту у щурів, дослідити терапевтичні ефекти пептидних біорегуляторів при різних способах введення (зубна паста, аплікації бальзаму, ін'єкції).

3. У досліді *in vitro* вивчити антимікробну активність і термін біодеградації желатинової матриці з хлоргексидином.

4. Розробити алгоритм діагностики та лікування ендодонто-пародонтальних уражень у хворих на генералізований пародонтит з урахуванням виду ендодонтичної патології та ступеня деструкції альвеолярної кістки.

5. Оцінити ефективність лікування різних видів ендодонто-

пародонтальних уражень в комплексній терапії генералізованого пародонтиту.

Об'єкт дослідження – ендодонто-пародонтальні ураження в хворих на генералізований пародонтит різного ступеня.

Предмет дослідження – клініко-експериментальне обґрунтування та оцінка ефективності комплексного лікування хворих на генералізований пародонтит з ендодонто-пародонтальними ураженнями.

Методи дослідження: клінічні – обстеження пацієнтів із використанням індексної оцінки стану тканин пародонта, визначення стану зубів; рентгенологічні; функціональні; експериментальні на тваринах – моделювання патології; в досліді *in vitro* – визначення антимікробної дії препаратів дискодифузійним методом; лабораторні – біохімічні, морфометричні, гістологічні, бактеріологічні; статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. За результатами клініко-рентгенологічного обстеження уперше встановлена поширеність і структура ендодонто-пародонтальних уражень в хворих на генералізований пародонтит різного ступеня. Частота виявлення ендодонто-пародонтальних уражень склала 24,5% із переважним ураженням зубів у хворих на ГП II-III, III ст. (76,0%). У структурі ендодонто-пародонтальних уражень переважають первинно пародонтальні ураження з вторинним залученням пульпи (60,4%).

Виявлено, що ендодонтична патологія у хворих на генералізований пародонтит у більшості випадків представлена різними формами хронічного періодонтиту (73,3%) з переважним ураженням молярів (62,7%), особливо перших і других молярів нижньої щелепи (57,5% від усіх молярів).

Уперше в експерименті на моделі пародонтиту в щурів встановлена пародонтопротекторна дія (по зниженню ступеня атрофії альвеолярного відростка) зубної пасти і бальзаму, які містять низькомолекулярні пептиди тимуса і судин, що обумовлено їх протизапальними та антиоксидантними властивостями, а також здатністю посилювати регенерацію тканин (епітелію, сполучної і кісткової тканини), що підтверджено морфологічними дослідженнями.

У другому експерименті на моделі пародонтиту у щурів встановлена здатність пептидного препарату вілон гальмувати деструкцію альвеолярної кістки шляхом стимуляції функціональної активності остеобластів (підвищення активності лужної фосфатази в альвеолярній кістці, $p < 0,001$) та інтенсифікації процесу ремоделювання кістки. Виявлена стійка післядія пептидного препарату за даними підвищення функції остеобластів упродовж 3-х тижнів.

Розроблені, теоретично обґрунтовані та опрацьовані у клінічній практиці схеми диференційованої терапії хворих на генералізований пародонтит з ендодонто-пародонтальними ураженнями з урахуванням виду ендодонтичної патології та ступеня розвитку пародонтиту, доведена їх висока терапевтична ефективність у віддалені строки спостережень (від 1 до 5 років).

Практичне значення отриманих результатів. Вперше уточнені діагностичні критерії для визначення показань до вибору методу лікування зубів з ендодонто-пародонтальними ураженнями (консервативний, консервативно-хірургічний або хірургічний). Розроблений та запропонований до впровадження

у клінічну практику алгоритм діагностики та міждисциплінарного лікування ендодонто-пародонтальних уражень у хворих на генералізований пародонтит з урахуванням виду ендодонтичної патології та ступеня розвитку пародонтиту.

Розроблені практичні рекомендації по використанню желатинової матриці з вмістом 2,5 мг хлоргексидину (ПеріоЧіп, Дексель Фарма, Ізраїль) та антимікробної фотодинамічної терапії пародонтальних кишень (HELBO-терапія, Bredent Medical, Німеччина) при лікуванні ендодонто-пародонтальних уражень в хворих на генералізований пародонтит.

Встановлена терапевтична ефективність зубної пасти, бальзаму і гелю «VIVAX DENT» з вмістом низькомолекулярних пептидів при лікуванні хворих на хронічний катаральний гінгівіт (ХКГ) і ГП почат.-І ст. дозволяє рекомендувати їх в якості патогенетично обґрунтованих засобів профілактики і лікування запальних і дистрофічно-запальних захворювань пародонта.

Розроблені алгоритм, методи діагностики і схеми лікування ендодонто-пародонтальних уражень в хворих на ГП впроваджені в клінічну практику в поліклініці ДУ «ІСЦЛХ НАМН» (Одеса), в університетських стоматологічних клініках Одеського національного медичного університету та Одеського медичного інституту Міжнародного гуманітарного університету, в КУ "Одеська обласна клінічна стоматологічна поліклініка", в міських стоматологічних поліклініках № 1, 4, 5 м. Одеса. Матеріали дисертації включені в учбовий процес на профільних кафедрах стоматологічного факультету ОНМедУ і на кафедрі загальної стоматології Одеського медичного інституту МГУ.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є особистою науковою працею здобувача. Автором самостійно проведено патентно-інформаційний пошук, проаналізована наукова література за темою дисертації. Разом з науковим керівником визначені мета і завдання дослідження, сформульовані основні положення і висновки роботи. Здобувачем самостійно здійснені усі клінічні та лабораторні дослідження у хворих, експериментальні дослідження на тваринах, аналіз та узагальнення отриманих даних, їх статистична обробка, підготовлені статті і тези до друку, написана та оформлена дисертаційна робота.

Експериментальні та біохімічні дослідження на тваринах виконані у віварії та у лабораторії біохімії ДУ «ІСЦЛХ НАМН» (зав. лаб. - д.б.н., с.н.с. О.А. Макаренко); морфологічні дослідження біоптатів тканин щурів – у Діагностичному Центрі клінічної патології Інституту морфології імені О. Натішвілі Тбіліського державного університету (вик. – д.мед.н., асист. проф. М. Джанґавадзе); мікробіологічні дослідження – в бактеріологічній лабораторії ТОВ «Астерія Нова» при МКЛ №10 м. Одеса (лікар-лаборант С.П. Кондратенко)¹.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації оприлюднені та обговорені на науково-практичній конференції «Досягнення науки і практики в стоматології» в рамках VI (XIII) З'їзду Асоціації стоматологів України (Одеса, 2014), науково-практичному симпозиумі «Актуальні питання стоматології».

¹Автор висловлює щире подяку співробітникам перелічених лабораторій та установ за допомогу і сприяння у виконанні досліджень.

Сучасні аспекти стоматологічної допомоги в Україні» в рамках ІХ (ХVІ) З'їзду ГО «Асоціація стоматологів України» (Київ, 2018), V Всеукраїнській науково-практичній конференції «Гуманітарний і інноваційний ракурс професійної майстерності: пошуки молодих вчених» (Одеса, 2019), 7th Congress of the World Federation for Laser in Dentistry, European Division (Parma, Italy, 2019).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 8 наукових праць, з них 4 статті у наукових фахових виданнях України, 1 стаття – в іноземному журналі (Чехія) та 3 тез в матеріалах науково-практичних конференцій, конгресів, з'їздів.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 202 сторінках принтерного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, 6 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що містить 379 джерел, із них 249 латиницею. Дисертація ілюстрована 16 таблицями і 31 рисунком.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ

Матеріали і методи дослідження. Усього було обстежено 433 особи (164 чоловіки і 269 жінок) віком 17-70 років, з них: 12 хворих на ХКГ і 421 хворий на ГП різного ступеня – 72 хворих на ГП почат.-I, I ст., 154 хворих на ГП I-II, II ст. і 195 хворих на ГП II-III, III ст.

Постановку пародонтологічного діагнозу здійснювали на підставі даних анамнезу, клінічного огляду, рентгенографії щелеп, визначення об'єктивних пародонтальних індексів і проб відповідно до систематики хвороб пародонта М.Ф. Данилевського (1994).

Постановку ендодонтичного діагнозу проводили на підставі даних анамнезу та об'єктивного обстеження зуба (наявність та зондування каріозної порожнини, перкусія, тест вітальності пульпи, рентгенографія) відповідно до класифікації пульпітів О.С. Яворської, Л.І. Урбанович (Київ, 1964) і класифікації періодонтитів І.Г. Лукомського (1955).

Клініко-рентгенологічні дослідження. У пацієнтів проводили ретельний огляд порожнини рота з визначенням анатомо-топографічних особливостей (глибина присінку порожнини рота, місця прикріплення вуздечок губ і язика та ін.), стану зубів, прикусу, наявності дефектів зубних рядів.

З метою об'єктивної оцінки стану пародонта визначали: гігієнічний індекс Грін-Вермільона (ОНІ-S, 1960), індекс РМА (Shour I., Massler M., 1947) і РМА Parma (Parma C., 1960), ступінь кровоточивості ясен (Mühlemann J., 1971; Cowell I., 1975), пародонтальний індекс (ПІ) (Russel A., 1956), наявність гноетечі з пародонтальних кишень (ПК), ступінь рухливості зубів за шкалою Міллера в модифікації (Fleszar, 1980), а також вимірювали глибину пародонтальних кишень, втрату епітеліального прикріплення (ВЕП) та величину рецесії ясен у мм в 6 точках (сайтах) навколо кожного зуба. Результати всіх визначень вносили в розроблену «Карту пародонтологічного обстеження».

Для оцінки ступеню і характеру деструкції периапікальної та альвеоляр-

ної кістки й уточнення діагнозу проводили: рентгенографію окремих зубів внутрішньоротовим контактним методом на дентальному апараті «Siemens», цифрову ортопантомографію (рентген-апарат ORTHOPHOS-3 DS), за показаннями конусно-променевою комп'ютерну томографію.

Для оцінки стану пульпи інтактних зубів, що знаходяться в глибоких пародонтальних кишнях, і диференційної діагностики пульпіту і періодонтиту, проводили «холодовий» тест з використанням охолоджувального аерозолу LIQUI MOLY, Німеччина (пропан-бутанова суміш, $t = -45^{\circ}\text{C}$).

Для постановки діагнозу «ендодонто-пародонтальне ураження» були визначені наступні критерії: 1 - наявність клінічних ознак хронічного пульпіту у вітальних зубах з рівнем резорбції кісткової тканини не менше $\frac{1}{2}$ довжини кореня та з скаргами пацієнта на болі в області причинного зуба; 2 - наявність клінічних і рентгенологічних ознак різних форм хронічного періодонтиту (фіброзний, гранулюючий, гранулематозний).

Експериментальні дослідження. Проведено 2 експерименти на білих щурах. Метою *першого експерименту* було вивчення в умовах експериментальної патології у щурів терапевтичних ефектів зубної пасти і бальзаму для порожнини рота, що містять низькомолекулярні пептиди. Зубна паста «VIVAX DENT» (червона лінія) містить пептиди тимуса і судин, а також Бетулавіт – екстракт берести берези. Бальзам «VIVAX DENT» (червона лінія) включає пептиди тимуса і судин), муміє і ксиліт.

В експерименті використано 32 білих щура лінії Вістар стадного розведення, 4-х місячного віку, обох статей, масою 350-450 г, які були поділені на 3 групи. Першу групу склали інтактні щури ($n=10$, 5 самців і 5 самиць), які знаходилися на стандартному раціоні віварію. Щурам другої групи моделювали пародонтит ("перекисна" модель, $n=10$, 5 самців і 5 самиць) шляхом введення в раціон харчування переокисленої соняшникової олії з розрахунку 5% від маси корму впродовж 2-х місяців (Козлянина Н.П., 1989). Щурам третьої (дослідної) групи ($n=12$, 6 самців і 6 самиць) після моделювання пародонтиту щодня уранці, впродовж 10 днів, чистили зуби пастою «VIVAX DENT» 3 хвилини і далі впродовж 1 хв. обробляли порожнину рота бальзамом «VIVAX DENT».

Метою *другого експерименту* було вивчення лікувально-профілактичних ефектів ін'єкційної форми пептидного препарату вілон (40IN, 100 мкг в амп. по 1,0 мл) в умовах експериментального пародонтиту. В експерименті використано 36 білих щурів лінії Вістар стадного розведення, 4-х місячного віку, обох статей, масою 350-450 г, які були поділені на 3 групи. Першу групу склали інтактні щури ($n=10$, 5 самців і 5 самиць). Щурам другої групи моделювали пародонтит впродовж 2-х місяців ("перекисна" модель, $n=10$, 5 самців і 5 самиць). Щурам третьої (дослідної) групи після моделювання пародонтиту, через день, вводили по перехідній складці в області різців і молярів верхньої і нижньої щелепи (3-4 ін'єкції) препарат вілон в дозі 0,3 мл на щура ($n=16$, 8 самців і 8 самиць). Щурам першої і другої груп аналогічно вводили у тому ж об'ємі 0,9% водний розчин хлориду натрію (NaCl). З метою визначення регенераторних властивостей препарату 40IN тварини в усіх групах були

розділені на 2 рівних підгрупи (а і б). Щурів підгруп 1а, 2а і 3а виводили з експерименту відразу або наступного дня після останнього введення фізіологічного розчину або препарату 40IN. Щурам підгруп 1б, 2б і 3б проводили евтаназію через 3 тижні після останнього введення розчинів.

Евтаназію тварин здійснювали під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг), проводили забір крові, біоптатів ясен, виділяли блоки щелеп із зубами для подальших біохімічних та морфологічних досліджень.

Біохімічними методами в надосадовій рідині біоптатів ясен визначали активність еластази (Visser L., Blaut E.R., 1972), каталази (Королюк М.А. с соавт., 1988) та вміст малонового діальдегіду (МДА) (Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г., 1977).

У сироватці крові щурів визначали активність еластази (Visser L., Blaut E.R., 1972), каталази (Королюк М.А. с соавт., 1988), вміст МДА (Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г., 1977), а також активність аланін-амінотрансферази (АЛАТ) і аспартат-амінотрансферази (АСТ) (Горячковский А.М., 1998).

У гомогенатах альвеолярної кістки (75 мг/мл 0,1М цитратного буфера, рН 6,1) визначали активність лужної (ЛФ) та кислої (КФ) фосфатаз по методу Bessey O.A. et al. (1946) в модифікації А.П. Левицького із співавт. (1973) і вміст кальцію і неорганічного фосфату (Камышников В.С., 2004).

Морфометричні дослідження включали визначення ступеня атрофії альвеолярного відростка нижньої щелепи за методом Ніколаєвої А.В. (1965).

Для гістологічного дослідження брали фрагменти щелепи із зубами та з неушкодженими яснами і фіксували у 10% нейтральному формаліні. Потім проводили стандартну обробку тканин для заливки в парафін, готували зрізи, офарблювали їх гематоксилином та еозином і вивчали під мікроскопом із збільшенням $\times 40$ і $\times 100$ (Меркулов Г.А., 1969; Волкова О.В., Елецкий Ю.К., 1982).

Метою бактеріологічних досліджень було порівняльне вивчення в досліді *in vitro* антимікробної дії препаратів на основі хлоргексидину на штами бактерій і грибів. Забір клінічного матеріалу з глибоких пародонтальних кишень здійснено у 4-х хворих на ГП II-III ст. за допомогою стерильних кюрет з подальшим швидким нанесенням на тампон транспортної системи UNI-TER фірми MEUS, Італія. У бактеріологічній лабораторії робили посіви матеріалу на спеціальні живільні середовища вітчизняного виробництва і фірми bioMerieux (Франція): для аеробних і факультативних бактерій – кров'яний агар, середовища Чистовіча, Ендо, шоколадний агар з ПоліВітеКСом; для анаеробних бактерій – агар Шедлера (bioMerieux) + 5 % еритроцитів барана, агар-триптиказо-соева; для дріжджових грибів – гентаміцин-хлорамфеніколовий агар Сабуро (bioMerieux). Культивування матеріалу на живільних середовищах здійснювали в термостаті при $t = 37^{\circ}\text{C}$ 3-5 діб. Чашки з анаеробними культурами поміщали в термостат у мікроанаеростатах bioMerieux. Ідентифікацію виділених чистих культур проводили за морфолого-культуральними і біохімічними ознаками (Покровский В.И., Поздеев О.К., 1999) та за допомогою ідентифікаційних тест-панелей API bioMerieux: API Staph., API 20 Strep., API 20 A, API Candida.

Чисті культури бактерій і грибів пересівали методом «газону» на агар

Мюллера-Хінтона для визначення чутливості їх до препаратів дискодифузійним методом. Для вивчення були обрані наступні препарати: 1) ПеріоЧіп (Дексель Фарма, Ізраїль) – желатинова матриця з вмістом 2,5 мг хлоргексидину (36%); 2) ПеріоКін (Laboratorios Kin, S.A., Іспанія) – 0,2% гель хлоргексидину; 3) Елюгель (Pierre Fabre, Oral Care, Франція) – 0,2% гель хлоргексидину; 4) Курасепт (Curaprox, Швейцарія) – 0,5% гель хлоргексидину.

У чашки Петрі із засіяними тест-культурами на агарі Мюллера-Хінтона поміщали ПеріоЧіп, а також паперові диски, які спеціально просочували хлоргексидиновими гелями, в строгому порядку згідно з номерами, інкубували в термостаті при $t = 37^{\circ}\text{C}$. Антимікробну активність препаратів реєстрували на 5-й день шляхом виміру зони відсутності росту мікроорганізму (у мм) навколо ПеріоЧіпа та інших дисків. Далі залишали чашки Петрі в термостаті і проводили повторну порівняльну оцінку результатів на 12-й день.

З метою вивчення терапевтичної ефективності різних схем лікувально-профілактичних заходів була проведена серія клінічних досліджень.

Схема застосування лікувально-профілактичного комплексу «VIVAX DENT» (зубна паста, бальзам і гель для порожнини рота). Гель «VIVAX DENT» містить пептиди тимуса, судин, хрящової і кісткової тканини та біонтиоксидантний комплекс «Неовітин» з реліктового женьшеню. У клінічній апробації взяла участь 41 людина віком 18-30 років: 12 хворих на ХКГ і 29 хворих на ГП почат.-І, І ст. (18 осіб із загостреним перебігом, 11 - з хронічним). Групу порівняння склали 14 осіб (4 з ХКГ і 10 з ГП), яким було проведено професійну гігієну, полоскання рота 0,12% розчином хлоргексидину, аплікації на ясенний край та інстиляції в ПК «Солкосерил дентальної адгезивної пасти» (Валеант Фармасьютикалс Швейцарія ГмбХ). В основній групі було 27 осіб (8 з ХКГ і 19 з ГП). Хворим основної групи після професійної гігієни в кожне відвідування накладали аплікації гелю «VIVAX DENT» на 10-15 хв., а додому призначали щоденне дворазове чищення зубів пастою і ротові ванночки бальзамом «VIVAX DENT», 3 рази на день по 1 хв. Тривалість курсу лікування і число відвідувань визначалися індивідуально у кожного пацієнта залежно від стану тканин пародонта. Ефективність лікування оцінювали за клініко-рентгенологічними показниками безпосередньо після лікування, через 6 і 12 місяців.

Схема застосування препарату ПеріоЧіп. У клінічних дослідженнях взяли участь 18 хворих на ГП II-III ст. віком 14-45 років, серед яких було 8 осіб із ЕПУ. Для вивчення у кожного хворого були вибрані по 4 зуби з пародонтальними кишнями глибиною 5-10 мм (з одно- і двостінними кістковими дефектами), премоляри і моляри. У двох зубів проводили скейлінг, вирівнювання поверхні кореня і кюретаж ПК (група порівняння). У двох інших зубів після аналогічних маніпуляцій в пародонтальні кишні вводили ПеріоЧіп (дослідна група). Хворим на ГП з ЕПУ після професійної гігієни проводили ендодонтичне лікування зубів в одно або в два відвідування, з обов'язковим рентген-контролем. Ефективність лікування оцінювали за клінічними (редукція глибини ПК і ВЕП) і рентгенологічними показниками до лікування, через 3, 6 і 9 місяців.

Схема застосування фотодинамічної терапії (ФДТ). Клінічні дослідження

проведені у 16 хворих на ГП II-III ст. з ЕПУ віком 34-45 років. Особливістю клінічної картини у відібраних пацієнтів була наявність генералізованої рецесії ясен. Для вивчення у кожного хворого були вибрані по 4 зуби з пародонтальними кишнями глибиною більше 4 мм і ВЕП більше 5 мм, премоляри і моляри. У двох зубів проводили скейлінг, вирівнювання поверхні кореня і кюретаж ПК (група порівняння). У двох інших зубів після аналогічних маніпуляцій проводили сеанс ФДТ пародонтальних кишень (дослідна група).

Для ФДТ використовували HELBO Therapy System (Bredent Medical, Німеччина), що включає терапевтичний діодний лазер з довжиною хвилі 660 nm і щільністю світлового потоку 100 mW/cm² і фотосенситайзер фенотіазину хлорид. Процедуру ФДТ проводили згідно інструкції: введення фотосенситайзера в ПК спеціальною стерильною голкою на 1-3 хв., ретельне промивання кишень водою, висушування повітрям і далі дія світлом лазера з використанням насадки HELBO 3D Pocket Probe в кожній пародонтальній кишени по 10-20 сек.

Ефективність ФДТ при лікуванні ЕПУ у зубів обох груп оцінювали за клінічними показниками до лікування, через 3 і 6 місяців після лікування.

Схеми комплексного лікування хворих. Комплексне пародонтологічне лікування включало у всіх хворих ініціальну консервативну терапію, а далі по показанням хірургічні втручання, ортодонтичне лікування і різні методи іммобілізації зубів (шинування, раціональне протезування шинувальними конструкціями зубних протезів із заміщенням дефектів зубного ряду).

Ініціальна консервативна терапія (фаза I – етіологічна, гігієнічна) проводилася залежно від діагнозу і характеру перебігу захворювання (загострений або хронічний) і включала: професійну гігієну порожнини рота – фарбування біоплівки спеціальними індикаторами (EMS, TePe, Curaprox), видалення біоплівки за технологією Air-Flow з використанням порошку Plus, EMS (ерітрітол з 0,3% хлоргексидину), над- і під'ясенний скейлінг з використанням ручних і ультразвукових скейлерів, вирівнювання поверхні кореня і кюретаж ПК універсальними кюретами і зоноспецифічними кюретами Грейсі; місцеву антимікробну і протизапальну терапію; вибіркоче пришліфування зубів. Усіх пацієнтів навчали індивідуальній гігієні порожнини рота і рекомендували лікувально-профілактичну серію засобів гігієни «VIVAX DENT».

Для місцевої антимікробної терапії використовували наступні препарати і технології: 0,12% розчин хлоргексидину (PERIO-AID, DENTAID, Іспанія) для ротових ванночок під час сеансів лікування і в домашніх умовах – 15 мл, 30 сек, 3 рази на день, 5-7 днів; 1,0% розчин діоксидину, в амп. по 10 мл (Фармак ВАТ, Україна) для промивання кишень; «Септефрил» (Борщаговський ХФЗ, Україна) для розсмоктування – по 1 табл. 4 рази на день, 5-7 днів; ПеріоЧіп (Дексель Фарма, Ізраїль) для введення в кишени; HELBO Therapy System (Bredent Medical, Німеччина) для спрямованої дезінфекції пародонтальних кишень.

Системну антибіотикотерапію призначали строго за показаннями. При вираженій запальній реакції в деяких випадках призначали нестероїдні протизапальні засоби (німесулід).

Ендодонтичне лікування зубів проводили на етапі ініціальної терапії ГП.

Лікування здійснювали за традиційним протоколом, в одно-два відвідування, з обов'язковим рентген-контролем. Використовували стандартний протокол видалення біоплівки і антимікробної обробки системи кореневих каналів – іригації 5,25% розчином гіпохлориту натрію і 2% розчином хлоргексидину.

Хірургічне, ортодонтичне і ортопедичне лікування (фаза II – корегуюча і реконструктивна терапія) проводилося послідовно, поетапно, відповідно до плану основного лікування. Упродовж усього лікування здійснювався контроль стану тканин пародонта. Курс основного лікування у пацієнтів з ГП II-III, III ст. в середньому складав від 1 до 1,5 років. Після проведеного основного курсу усім хворим призначалася підтримуюча терапія (фаза III) – кожні 4-6 місяців.

Статистичні методи. Обробку цифрових даних проводили варіаційно-статистичними методами аналізу на персональному комп'ютері IBM PC в SPSS SigmaStat 3.0 і StatSoft Statistica 6.0 (2003).

Результати дослідження та їх обговорення. За результатами клініко-рентгенологічного обстеження серед 392 пацієнтів було 43 хворих на ГП почат.-I, I ст., що склало 11,0%, 154 хворих на ГП I-II, II ст. (39,3%) і 195 хворих на ГП II-III, III ст. (49,7%); 146 чоловіків (37,2%) і 246 жінок (62,8%). ЕПУ були визначені у 96 хворих, тобто поширеність ЕПУ в хворих на ГП різного ступеня склала 24,5%. Серед хворих на ГП з ЕПУ була практично рівна кількість чоловіків і жінок, відповідно 46 чоловіків (47,9%) і 50 жінок (52,1%).

Більшість пацієнтів з ЕПУ мали ГП II-III, III ст. – 73 людини з 96, тобто 76,0%. І тільки у 4 хворих на ГП почат.-I, I ст. (4,2%) і у 19 хворих на ГП I-II, II ст. (19,8%) діагностовані ЕПУ. Саме при тривалому та прогресуючому перебігу ГП за відсутності лікування пародонтальна кишень може досягти апікального отвору або бічних і додаткових каналів, внаслідок чого розвивається запалення і некроз пульпи. Так виникає первинне періо-ураження з вторинним залученням пульпи. Таких пацієнтів було 58 (60,4%) від усіх хворих на ГП з ЕПУ. Серед них було 48,3% чоловіків і 51,7% жінок; 2 хворих на ГП почат.-I, I ст. (3,4%), 11 хворих на ГП I-II, II ст. (19,0%) і 45 хворих на ГП II-III, III ст. (77,6%).

Істинно комбіновані ЕПУ формуються, коли вогнище деструкції периапікальних тканин прогресує коронально і з'єднується з інфікованою пародонтальною кишенею. Така патологія виявлена у 38 осіб – 39,6% від усіх хворих. Серед них 19 чоловіків (50,0%) і 19 жінок (50,0%); 2 хворих на ГП почат.-I, I ст. (5,3%), 8 хворих на ГП I-II, II ст. (21,0%) і 28 хворих на ГП II-III, III ст. (73,7%).

Встановлено, що в цілому 96 хворих на ГП різного ступеня мали 225 зубів з ЕПУ, від 1 до 8 зубів у людини, що в середньому склало $2,35 \pm 0,17$ зубів на одного пацієнта з ЕПУ. Частіше ЕПУ зустрічаються у зубів нижньої щелепи (134 зуби, 59,6%) та у молярів (141 зуб, 62,7%). Найвища частота ЕПУ визначена у перших і других молярів нижньої щелепи (81 зуб), що склало 57,5% від усіх молярів. Частота виявлення ЕПУ в інших групах зубів на верхній і нижній щелепі склала: 44 різці – 19,5%, 7 іклів – 3,13%, 3 премоляри – 14,7%.

На підставі ретельного аналізу скарг пацієнтів, результатів клінічного огляду, «холодового» тесту і даних рентгенологічного обстеження зубів з ЕПУ встановлено, що 60 з 225 зубів (26,7%) були вітальними, і по сукупності

симптомів можна поставити діагноз – хронічний фіброзний пульпіт.

При діагностичному обстеженні інших 165 зубів (73,3%) визначені клінічні симптоми і рентгенологічна картина, що відповідають різним формам хронічного періодонтиту. У 82 зубів (36,4%) діагностовано хронічний фіброзний періодонтит, у 66 зубів (29,3%) – хронічний гранулюючий періодонтит і у 17 зубів (7,6%) – хронічний гранулематозний періодонтит.

У багатьох випадках клінічний перебіг ЕПУ і прогноз лікування зубів ускладнюються наявністю наступних симптомів: резорбція кореня/коренів – у 23 зубів (10,2%), перелом кореня – у 9 зубів (4,0%), перфорація кореня – у 4 зубів (1,8%), руйнування фуркації – у 8 зубів (3,6%). Очевидно, що ці 44 зуби (19,6%) мають несприятливий прогноз і, як правило, підлягають видаленню.

Встановлено, що консервативний метод лікування ЕПУ – ендодонтичне лікування зуба і консервативна пародонтальна терапія (під'ясенний скейлінг, вирівнювання і деконтамінація поверхні кореня, кюретаж пародонтальної кишені) можливий тільки для 29 зубів з 225, що склало 12,9%. Таке лікування ЕПУ слід проводити у хворих на ГП з глибиною ПК не більше 6 мм і деструкцією кісткової тканини не більше $\frac{1}{2}$ довжини кореня зуба.

Вибір консервативно-хірургічного методу лікування ЕПУ, який включає первинне ендодонтичне лікування зуба, потім апікальну і/або пародонтальну хірургію з використанням методик спрямованої тканинної регенерації, або за показаннями – зубозберігаючі операції (ампутація кореня, гемісекція), є доцільним для 86 зубів (38,2%), переважно у хворих на ГП I-II, II ступеня.

У хворих на ГП II-III, III ст. при великій деструкції периапікальної та альвеолярної кістки, коли глибокі інфіковані пародонтальні кишені фактично зливаються з вогнищем деструкції периапікальних тканин, єдиним методом лікування залишається хірургічний – видалення зуба. Нами виявлені 110 зубів з ЕПУ, що підлягають видаленню (48,9%). Це вказує на необхідність раннього виявлення і своєчасного лікування ендодонтичної патології у хворих на ГП при адекватному комплексному лікуванні і підтримуючій терапії пародонтиту.

Наступним завданням роботи було визначення в експерименті на щурах терапевтичних ефектів пептидних біорегуляторів при різних способах введення в якості засобів, що можуть сприяти активізації процесу репаративної регенерації тканин пародонта.

За результатами першого експерименту встановлено, що у щурів зі змодельованим пародонтитом зубна паста і бальзам «VIVAX DENT» при щоденному застосуванні впродовж 10 днів нормалізували біохімічні показники в яснах і в сироватці крові. У щурів дослідної групи відмічено достовірне зниження еластазної активності (з $0,063 \pm 0,003$ нкат/кг до $0,046 \pm 0,003$ нкат/кг, $p < 0,005$) і рівня МДА (з $16,28 \pm 1,06$ ммоль/кг до $10,63 \pm 0,46$ ммоль/кг, $p < 0,001$) в яснах у порівнянні з показниками у щурів групи «модель пародонтиту», що практично відповідає показникам у інтактних тварин. У сироватці крові щурів третьої групи спостерігається достовірне (у 1,6 рази) зниження рівня МДА (з $1,15 \pm 0,06$ ммоль/л до $0,71 \pm 0,04$ ммоль/л, $p < 0,001$) та активності каталази (з $0,23 \pm 0,02$ мкат/л до $0,15 \pm 0,01$ мкат/л, $p < 0,005$).

Встановлені протизапальні і антиоксидантні властивості засобів «VIVAX DENT» обумовлюють виражений пародонтопротекторний ефект, що визначено по зниженню ступеня атрофії альвеолярного відростка нижньої щелепи (з $34,50 \pm 1,23\%$ у щурів з «перекисним» пародонтитом до $30,54 \pm 0,31\%$, $p < 0,005$). Необхідно відмітити, що більш значний антирезорбтивний ефект після застосування пептидних біорегуляторів відмічений у самиць ($p < 0,005$).

Результати гістологічних досліджень ясен і щелепної кістки щурів також вказують на виражену протизапальну і регенеративну дію цих засобів. Визначено зменшення клітинно-запального інфільтрату в яснах, нормалізацію цитоархитектоніки епітелію, фібро- і ангіоархитектоніки сполучної тканини. Велика кількість фібробластів і «молодих» колагенових волокон в сполучній тканині вказує на посилене колагеноутворення, а присутність остеокластів (навіть одиничних в полі зору) і «активних» остеобластів (зі світлою цитоплазмою) – на активний процес ремоделювання кісткової тканини, що призводить до утворення нової кістки.

За результатами другого експерименту на тваринах також встановлено, що ін'єкційне введення пептидного препарату вілон нормалізує біохімічні показники в яснах і сироватці крові щурів. У II терміні у щурів 3б підгрупи відмічено зниження рівня МДА в яснах (з $14,89 \pm 0,93$ ммоль/кг до $12,04 \pm 0,70$ ммоль/кг, $p < 0,05$) і в сироватці крові (з $1,04 \pm 0,10$ ммоль/л до $0,69 \pm 0,07$ ммоль/л, $p < 0,05$) у порівнянні з показниками у щурів 2б підгрупи («модель пародонтиту»), що вказує на антиоксидантну дію препарату.

Тривале моделювання пародонтиту викликає у щурів уповільнення темпу формування кістки, про що свідчить достовірне зниження активності кісткової ЛФ – біохімічного маркера активності остеобластів (з $64,66 \pm 6,10$ мккат/кг в 1а підгрупі до $36,67 \pm 1,84$ мккат/кг в 2а підгрупі, $p < 0,005$). При цьому посилюється остеокластична резорбція кістки, що підтверджується підвищенням активності КФ - маркера остеокластів (з $2,45 \pm 0,30$ мккат/кг в 1а підгрупі до $4,51 \pm 0,71$ мккат/кг в 2а підгрупі, $p < 0,05$). Введення 40IN щурам з пародонтитом призвело до активації процесу ремоделювання кістки, на що вказує підвищення активності ЛФ в обидва терміни спостережень (з $36,67 \pm 1,84$ мккат/кг в 2а підгрупі до $73,46 \pm 2,66$ мккат/кг в 3а підгрупі, $p < 0,001$ і з $43,05 \pm 6,42$ мккат/кг в 2б підгрупі до $81,13 \pm 4,02$ мккат/кг в 3б підгрупі, $p < 0,001$). Встановлена стійка післядія препарату 40IN внаслідок підвищеної функціональної активності остеобластів упродовж 3-х тижнів після останнього введення препарату. Визначено також достовірне збільшення концентрації фосфору в кістці в обидва терміни спостережень (3а і 3б підгрупи). В цілому, отримані дані характеризують виражені остеотропні властивості пептидного препарату вілон.

Клінічні дослідження довели, що лікувально-профілактична серія «VIVAX DENT» (зубна паста, бальзам і гель для порожнини рота) чинить виражену лікувальну дію на тканини пародонта у хворих на ХКГ і ГП почат.-I, I ст. з загостреним і хронічним перебігом, що підтверджується позитивною динамікою зміни об'єктивних пародонтальних індексів, найбільш вираженою у хворих основних груп. Середня кількість відвідувань для ліквідації запалення

тканин пародонта у хворих, яким терапію доповнювали призначенням серії засобів «VIVAX DENT» була достовірно меншою, ніж у хворих груп порівняння: у хворих на ХКГ $3,2 \pm 0,1$ відвідувань проти $4,1 \pm 0,2$, $p < 0,001$; у хворих на ГП почат.-I, I ст. хронічного перебігу $3,6 \pm 0,1$ проти $4,9 \pm 0,2$, $p < 0,001$; при загостреному перебігу $4,1 \pm 0,2$ проти $6,4 \pm 0,3$, $p < 0,001$. У більшості хворих основних груп через 6 і 12 місяців разом із клінічною стабілізацією визначено поліпшення рентгенологічної картини: зменшення зон осередкового остеопорузу і чіткі контури міжальвеолярних перегородок.

При порівняльному бактеріологічному дослідженні в досліді *in vitro* встановлена різна чутливість штамів *Peptostreptococcus anaerobius*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella oralis* і *Fusobacterium nucleatum* до різних хлоргексидинових препаратів. ПеріоЧіп проявив самий значний бактерицидний ефект відносно усіх пародонтопатогенів (зона відсутності росту бактерій – 19-21 мм). Препарати ПеріоЧіп, Елюгель і Курасепт здійснили схожий протигрибковий ефект відносно тест-штаму *Candida albicans* (15-16 мм), тоді як препарат ПеріоКін проявив слабку протигрибкову дію (10 мм).

Встановлено, що на 12-й день досліді ПеріоЧіп на чашках Петрі з культурами *Streptococcus pyogenes*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* і *Candida albicans* повністю зберіг форму, колір, об'єм, блиск і зону відсутності росту, таку ж, як на 5-й день досліді, що вказує на тривалий термін його біодеградації (більше 12 днів) і пролонгований бактерицидний ефект. В той же час, в усіх чашках Петрі на кров'яному агарі Мюллера-Хінтона на 12-й день досліді з'явилася вторинна інфекція у вигляді різного розміру плям по усій поверхні, включаючи зони навколо дисків з хлоргексидиновими гелями.

На підставі результатів проведених експериментальних і клінічних досліджень нами обґрунтовані способи удосконалення методів антимікробної, протизапальної і регенеративної терапії у хворих на ГП, у тому числі і з ЕПУ, а також розроблено алгоритм діагностики та лікування ЕПУ в хворих на ГП в залежності від виду ЕПУ (первинно ендо- і вторинно періо-ураження, первинно періо- і вторинно ендо-ураження, комбіновані ураження) та ступеня розвитку пародонтиту, який дозволяє визначити тактику та обрати раціональний метод комплексного лікування (консервативний, консервативно-хірургічний або хірургічний) (рис. 1).

За запропонованим алгоритмом проведено комплексне лікування 49 хворих на ГП з ЕПУ, з них: 10 хворих на ГП почат.-I, I ст.; 8 хворих на ГП I-II, II ст. і 31 хворий на ГП II-III, III ст.; 21 чоловік і 28 жінок. При об'єктивному обстеженні у цих хворих було виявлено 80 зубів з ЕПУ.

У групу ЕПУ з первинно ендо- і вторинно періо-ураженням увійшли 9 хворих на ГП (8 хворих на ГП почат.-I, I ст., 1 хворий на ГП II-III, III ст.), які потребували ендодонтичного лікування 9 зубів (3 премоляри і 6 молярів).

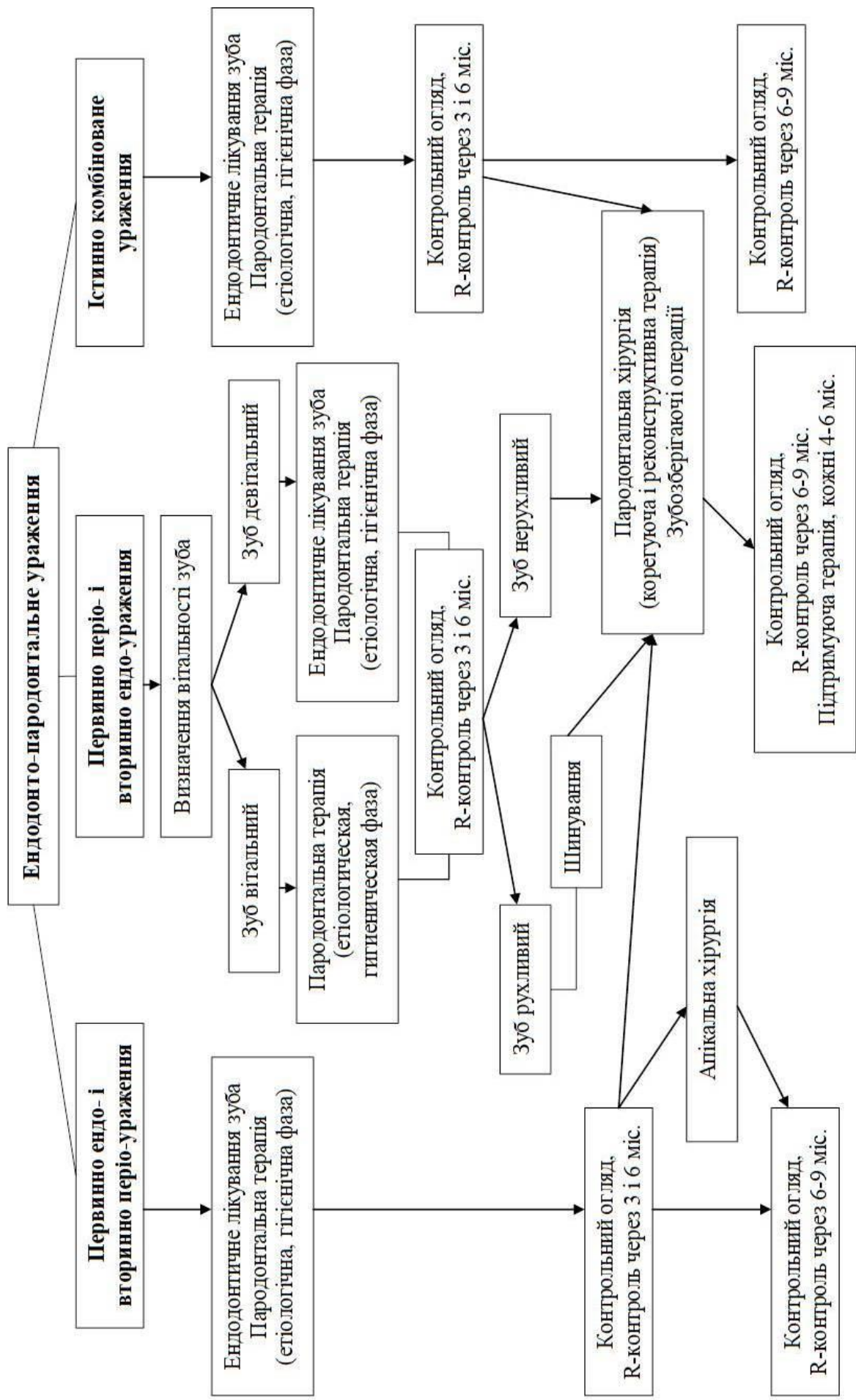


Рис. 1. Алгоритм діагностики і лікування ендодонто-пародонтальних уражень.

У групу ЕПУ з первинно періо- і вторинно ендо-ураженням були включені 27 хворих на ГП (2 хворих на ГП почат.- I, I ст.; 5 хворих на ГП I-II, II ст., 20 хворих на ГП II-III, III ст.), у яких були виявлені 54 зуби з ЕПУ із сприятливим прогнозом лікування. За результатами «холодового» тесту з них було 26 вітальних зубів і 28 девітальних зубів, які підлягали ендодонтичному лікуванню. Серед уражених зубів було 14 різців, 3 ікла, 3 премоляри і 34 моляра; 28 зубів верхньої і 26 зубів нижньої щелепи.

У групу ЕПУ з істинно комбінованими ураженнями увійшли 13 хворих на ГП (3 хворих на ГП I-II, II ст., 10 хворих на ГП II-III, III ст.), у яких були 17 зубів з ЕПУ із сприятливим прогнозом лікування (1 різець, 1 ікло, 1 премоляр, 14 молярів; тільки 1 зуб верхньої щелепи і 16 зубів нижньої щелепи).

При проведенні лікувальних заходів у 49 хворих на ГП різного ступеня з ЕПУ хірургічні втручання виконані у 31 людини при лікуванні 58 зубів: 43 операції остеогінгівопластики (модифікація методу Відмана-Неймана-Цешинського) з імплантацією в кісткові дефекти остеопластичних матеріалів в області окремих зубів і фрагментів зубного ряду; 3 зубозберігаючі операції – 2 операції резекції верхівки кореня і 1 операція гемісекції першого нижнього моляра. Операції остеогінгівопластики виконані в області 21 вітального зуба і 37 депульпованих зубів.

Оцінку ефективності проведеного лікування здійснювали за станом кісткової тканини на рентгенограмах, як найбільш об'єктивному тесту. Виділяли наступні критерії ефективності лікування: 1 – «регенерація» або повне відновлення кісткової тканини з чіткими контурами і стандартною висотою міжальвеолярних перегородок, відсутністю вогнищ деструкції; 2 – «стабілізація» дистрофічно-запального процесу, яка характеризується чіткою структурою кісткової тканини на рентгенограмах, чіткими контурами міжальвеолярних перегородок, але без збільшення їх висоти, відсутністю вогнищ плямистого остеопорозу; 3 – «стан кісткової тканини без змін», коли не визначається явних ознак стабілізації; 4 – «погіршення» стану, коли спостерігається подальше прогресування деструктивно-резорбтивного процесу в альвеолярній кістці, що є показанням до видалення зуба.

При аналізі віддалених результатів (від 1 до 5 років) комплексного лікування 49 хворих на ГП з ЕПУ встановлено, що повна регенерація кісткової тканини настала тільки у 5 хворих в групі ЕПУ з первинним ураженням ендодонта і вторинним залученням пародонта, що склало 10,2%. Стан «стабілізації» визначено у 34 хворих на ГП (69,4%). Тобто позитивні результати лікування (за критеріями 1 і 2) досягнуті у 39 хворих на ГП з ЕПУ (у 79,6%).

«Стан кісткової тканини без змін» відмічено у 7 хворих (14,3%). «Погіршення» стану, при якому довелося через 2-3 роки видалити прооперовані зуби, було у 3 хворих (6,1%), з них у 1 хворої з діабетом I типу.

Аналізуючи результати лікування, необхідно відмітити роль хірургічного лікування ЕПУ у хворих на ГП, а саме операцій остеогінгівопластики, в досягненні тривалої стабілізації дистрофічно-запального процесу в тканинах пародонта і періодонта.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального наукового завдання, що полягає у розробці, клініко-експериментальному обґрунтуванні та клінічному опрацюванні схеми диференційованої терапії ендодонто-пародонтальних уражень в хворих на генералізований пародонтит в залежності від виду ендодонтичної патології та ступеня деструкції альвеолярної кістки.

1. За результатами клініко-рентгенологічного обстеження частота виявлення ЕПУ у хворих на пародонтит склала 24,5% з переважним ураженням зубів при ГП II-III, III ст. (у 76,0%). У хворих на ГП найчастіше зустрічаються первинно пародонтальні ураження з вторинним залученням пульпи (у 60,4%). Істинно комбіновані ЕПУ визначені у 39,6% хворих на ГП. Серед 225 зубів з ЕПУ у 60 (26,7%) діагностовано хронічний фіброзний пульпіт, у 165 зубів (73,3%) – різні форми хронічного періодонтиту. Серед груп зубів ЕПУ найчастіше визначаються у молярів (62,7%), особливо у перших і других молярів нижньої щелепи (57,5% серед усіх молярів).

2. В експерименті на моделі пародонтиту в щурів встановлена пародонто-протекторна дія (по зниженню ступеня атрофії альвеолярної кістки, $p < 0,005$) зубної пасти і бальзаму з вмістом пептидів тимуса і судин. Це обумовлено їх протизапальними (по зниженню активності еластази в яснах, $p < 0,005$) і антиоксидантними (по зниженню рівня МДА в яснах і в сироватці крові, $p < 0,001$) властивостями та здатністю посилювати регенерацію тканин (епітелію, сполучної і кісткової тканини), що підтверджено морфологічними дослідженнями.

3. На моделі експериментального пародонтиту в щурів встановлено антиоксидантну дію пептидного препарату вілон (зниження рівня МДА в яснах і в сироватці крові, $p < 0,05$) і здатність його гальмувати деструкцію альвеолярної кістки (зниження ступеня атрофії, $p < 0,02$) за рахунок стимуляції функціональної активності остеобластів (підвищення активності ЛФ в альвеолярній кістці, $p < 0,001$) та інтенсифікації процесу ремоделювання кістки.

4. При порівняльному вивченні в досліді *in vitro* антимікробної дії різних препаратів на основі хлоргексидину (желатинова матриця з 2,5 мг ХГ, 0,2% і 0,5% гелі) на штами бактерій і грибів, виділених з пародонтальних кишень хворих на ГП, встановлені різні по ефекту і терміну дії бактерицидні властивості препаратів. Найбільш виражену і пролонговану антимікробну дію на усі тест-культури мікроорганізмів здійснив препарат ПеріоЧіп, що обумовлено високою концентрацією хлоргексидину і тривалим терміном його біодеградації (більше 12 днів).

5. На підставі проведених клініко-експериментальних досліджень розроблено алгоритм діагностики та лікування ендодонто-пародонтальних уражень в хворих на ГП в залежності від виду ЕПУ (первинно ендо- і вторинно періо-ураження, первинно періо- і вторинно ендо-ураження, комбіновані ураження) та ступеня розвитку пародонтиту, який дозволяє обрати найбільш раціональний метод лікування (консервативний, консервативно-хірургічний або хірургічний).

6. При аналізі віддалених результатів (від 1 до 5 років) комплексного лікування різних видів ЕПУ в хворих на ГП встановлено, що повне відновлення кісткової тканини можливе тільки у хворих з первинним ураженням ендодонта і вторинним залученням пародонта (у 10,2% від усіх пацієнтів). Стан «стабілізація» дистрофічно-запального процесу в тканинах пародонта визначено у 69,4% хворих. В цілому позитивні результати лікування за запропонованим алгоритмом досягнуті у 39 з 49 хворих, що склало 79,6%.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Запропонований до впровадження у клінічну практику алгоритм діагностики та комплексного лікування ендодонто-пародонтальних уражень в залежності від виду ендодонтичної патології та ступеня розвитку пародонтиту з метою вибору раціонального методу (консервативний, консервативно-хірургічний або хірургічний) та строків лікування

2. Для тривалої дезінфекції пародонтальних кишень при лікуванні ЕПУ, особливо за наявності одно- або двостінних кісткових дефектів, рекомендується використання желатинової матриці з вмістом 2,5 мг хлоргексидину діглюконату (36%) (ПеріоЧіп, Дексель Фарма, Ізраїль), яку потрібно вводити в пародонтальну кишеню глибиною більше 5 мм.

3. У клінічних ситуаціях, коли втрата епітеліального прикріплення перевищує за величиною глибину пародонтальної кишені, тобто має місце значне оголення кореня зуба, при лікуванні ЕПУ рекомендується спрямована лазерна дезінфекція пародонтальних кишень із застосуванням фотодинамічної HELVO-терапії (Bredent Medical, Німеччина).

4. Встановлена терапевтична ефективність зубної пасти, бальзаму і гелю для порожнини рота «VIVAX DENT» (червона лінія) з вмістом низькомолекулярних пептидів в умовах патології пародонта у тварин і в комплексному лікуванні хворих на ХКГ і ГП дозволяє рекомендувати їх для щоденної індивідуальної гігієни порожнини рота впродовж основного курсу лікування ЕПУ в хворих на ГП різного ступеня та під час підтримуючої терапії ГП.

ПЕРЕЛІК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

1. Оценка регенераторных свойств зубной пасты и бальзама для полости рта «VIVAX DENT» на модели пародонтита у крыс / Ю. Г. Чумакова, Д. И. Бороденко, М. А. Косоверова, А. А. Вишневская // Современная стоматология. – 2016. - № 1 (80). – С. 35-37. *Участь здобувача у проведенні експерименту, аналізі результатів, написанні статті.*

2. Чумакова Ю. Г. Сравнительная оценка антимикробной активности препаратов на основе хлоргексидина на микрофлору пародонтальных карманов / Ю. Г. Чумакова, Д. И. Бороденко // Современная стоматология. – 2016. - № 2 (81). – С. 33-37. *Участь здобувача у виконанні досліджень, написанні статті.*

3. Чумакова Ю. Г. Оценка терапевтических эффектов зубной пасты и бальзама для полости рта «VIVAX DENT» на модели пародонтита у крыс / Ю.

Г. Чумакова, Д. И. Бороденко, М. А. Косоверова // Современная стоматология. – 2016. - № 3 (82). – С. 29-31. *Участь здобувача у проведенні експерименту, аналізі результатів, написанні статті.*

4. Бороденко Д. И. Оценка лечебно-профилактического действия инъекционной формы полипептидов в эксперименте на модели пародонтита у крыс / Д. И. Бороденко, Ю. Г. Чумакова // Вісник стоматології. – 2019. - № 2. – С. 9-14. *Участь здобувача у проведенні експерименту, написанні статті.*

5. Бороденко Д. И. Распространенность, клиническая характеристика и прогноз лечения эндодонто-пародонтальных поражений у больных генерализованным пародонтитом / Д. И. Бороденко, Ю. Г. Чумакова // SCIENTIFIC PAGES (Brno, Czech Republic). – 2019. – N. 21 (August). – P. 7-11. *Участь здобувача у виконанні досліджень, аналізі результатів, написанні статті.*

6. Чумакова Ю. Г. Влияние инъекционной формы полипептидов – препарата 40IN на структурно-функциональное состояние костной ткани при экспериментальном пародонтите у крыс / Ю. Г. Чумакова, М. А. Косоверова, Д. И. Бороденко, А. И. Перова // Інновації в стоматології. – 2014. - № 3. – С. 188-189. (Матер. наук.-практ. конф. «Досягнення науки і практики в стоматології» в рамках VI (XIII) зїзду Асоціації стоматологів України, 24-25 жовтня 2014 р., Одеса). *Участь здобувача у проведенні експерименту, написанні тез.*

7. Chumakova Y. Adjunctive use of antimicrobial photodynamic therapy in the treatment of combined endo-periodontal lesions / Y. Chumakova, D. Borodenko // Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery. – 2019. – Vol. 37, N. 10. – A-15 (Abstracts from the 7th Congress of the World Federation for Laser in Dentistry, European Division, June 20-22, 2019, Parma, Italy). *Участь здобувача у виконанні досліджень, аналізі результатів, написанні тез.*

8. Бороденко Д. І. Частота виявлення та структура ендодонто-пародонтальних уражень у хворих на генералізований пародонтит / Д. І. Бороденко // Гуманітарний і інноваційний ракурс професійної майстерності: пошуки молодих вчених : V всеукр. наук.-практ. конф., Одеса, 15 листопада 2019 р.: тези допов. – Одеса: МГУ, 2019. – С. 229-231.

АНОТАЦІЯ

Бороденко Д.І. Клініко-експериментальне обґрунтування комплексного лікування хворих на генералізований пародонтит з ендодонто-пародонтальними ураженнями. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 - стоматологія. – Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», Одеса, 2020.

Дисертацію присвячено розробці, клініко-експериментальному обґрунтуванню та оцінці ефективності диференційованої терапії ендодонто-пародонтальних уражень в хворих на генералізований пародонтит залежно від виду ендодонтичної патології та ступеня деструкції альвеолярної кістки.

Визначено поширеність (24,5%), структуру і прогноз лікування ендодонто-пародонтальних уражень у хворих на ГП різного ступеня.

В умовах експериментальної патології пародонта у щурів встановлено пародонтопротекторну дію, протизапальні, антиоксидантні і регенеративні властивості пептидних біорегуляторів при різних способах введення (зубна паста, аплікації бальзаму, ін'єкції).

Обґрунтовано і опрацьовано використання желатинової матриці з вмістом 2,5 мг хлоргексидину (ПеріоЧіп) та антимікробної фотодинамічної терапії для спрямованої дезінфекції пародонтальних кишень при лікуванні ендодонто-пародонтальних уражень в хворих на генералізований пародонтит.

Ключові слова: генералізований пародонтит, ендодонто-пародонтальне ураження, біорегуляторні пептиди, хлоргексидин, фотодинамічна терапія

АННОТАЦІЯ

Бороденко Д.И. Клинико-экспериментальное обоснование комплексного лечения больных генерализованным пародонтитом с эндодонто-пародонтальными поражениями. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – стоматология. – ГУ «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии НАМН Украины», Одесса, 2020.

В диссертационной работе представлены результаты исследований по разработке, клинико-экспериментальному обоснованию и оценке эффективности дифференцированной терапии эндодонто-пародонтальных поражений у больных генерализованным пародонтитом в зависимости от вида эндодонтической патологии и степени деструкции альвеолярной кости.

В результате обследования 433 больных ГП разной степени 17-70 лет установлена частота выявления эндодонто-пародонтальных поражений (ЭПП) – 24,5%, с преимущественным поражением зубов у больных ГП II-III, III ст. (76,0%). В структуре ЭПП преобладают первично пародонтальные поражения с вторичным вовлечением пульпы (60,4% случаев). Эндодонтическая патология в большинстве случаев представлена разными формами хронического периодонтита (73,3%) с преимущественным поражением моляров (62,7%), особенно первых и вторых моляров нижней челюсти (57,5% от всех моляров). У больных ГП II-III, III ст. определяется неблагоприятный прогноз лечения зубов с ЭПП, а именно – удаление 48,9 % зубов.

В эксперименте на модели пародонтита у крыс установлено пародонто-протекторное действие (по снижению степени атрофии альвеолярного отростка, $p < 0,005$) зубной пасты и бальзама на основе низкомолекулярных пептидов тимуса и сосудов. Это обусловлено их противовоспалительными (по снижению активности эластазы в десне, $p < 0,005$) и антиоксидантными (по снижению уровня МДА в десне и сыворотке крови, $p < 0,001$) свойствами, а также способностью усиливать регенерацию тканей (эпителия, соединительной и костной ткани), что подтверждено морфологическими исследованиями.

Также в условиях моделирования пародонтита у крыс установлена способность пептидного препарата виолон значительно тормозить деструкцию альвеолярной кости за счет стимуляции функциональной активности остеобластов (повышение активности ЩФ в альвеолярной кости, $p < 0,001$) и интенсификации процесса ремоделирования кости.

При сравнительном изучении в опыте *in vitro* бактерицидных свойств хлоргексидин-содержащих препаратов (ПериоЧип, 0,2% и 0,5% гели) на штаммы пародонтопатогенных бактерий, выделенных из пародонтальных карманов у больных ГП, установлено наиболее выраженное и пролонгированное действие на все тест-культуры препарата ПериоЧип, что объясняется длительным сроком его биodeградации (более 12 дней).

В результате исследований усовершенствованы методы антимикробной, противовоспалительной и регенеративной терапии у больных ГП, в том числе и с ЭПП, а также разработан алгоритм диагностики и лечения ЭПП в зависимости от вида ЭПП (первично эндо- и вторично перио-поражение, первично перио- и вторично эндо-поражение, комбинированное поражение) и степени развития пародонтита, который позволяет определить тактику и выбрать рациональный метод комплексного лечения (консервативный, консервативно-хирургический или хирургический). По предложенному алгоритму проведено лечение 49 больных ГП разной степени с ЭПП, у 39 из них (у 79,6%) в отдаленные сроки наблюдения (от 1 до 5 лет) установлены позитивные результаты.

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, эндодонто-пародонтальные поражения, биорегуляторные пептиды, хлоргексидин, фотодинамическая терапия

ANNOTATION

Borodenko D.I. Clinical and experimental substantiation of complex treatment of periodontitis patients with endodontic-periodontal lesions. – As a manuscript.

Dissertation for the scientific degree of candidate of medical sciences in specialty 14.01.22 - stomatology. – State Establishment "The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Odessa, 2020.

The thesis is devoted to development, clinical and experimental substantiation and assessment of efficiency of the differentiated therapy of endodontic-periodontal lesions in patients with generalized periodontitis depending endodontic pathology and degree of alveolar bone destruction.

Prevalence (24.5%), structure and prognosis of treatment of endodontic-periodontal lesions in patients with generalized periodontitis were certain.

Periodontal protector action, antiinflammatory, antioxidant and regenerative properties of regulator peptides at the different methods of introduction (tooth paste, balsam, injection) set in an experiment on the periodontal model for rats.

Use of gelatinous matrix with chlorhexidine 2,5 mg (PerioChip) and antimicrobial photodynamic therapy reasonably for directed disinfection of periodontal pockets at endodontic-periodontal lesions treatment in patients with generalized periodontitis.

Key words: generalized periodontitis, endodontic-periodontal lesions, bioregulatory peptides, chlorhexidine, photodynamic therapy.