

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ СТОМАТОЛОГІЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

ЧУМАКОВА Юлія Геннадіївна

УДК 616-092¹⁶⁷/₁₆₈:(616.314.17-008.1+616-08-031.81)

**ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ МЕТОДІВ
КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО
ПАРОДОНТИТУ**
(клініко-експериментальне дослідження)

14.01.22 – стоматологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Одеса – 2008

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Державній установі «Інститут стоматології АМН України», м. Одеса.

Науковий консультант:

член-кореспондент АМН України, доктор медичних наук, професор
Косенко Костянтин Миколайович, Державна установа
«Інститут стоматології АМН України», м. Одеса, директор

Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук, професор **Куцевляк Валентина Федорівна**, Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, завідувач кафедри стоматології, терапевтичної та дитячої стоматології
- доктор медичних наук, професор **Політун Антоніна Михайлівна**, Вищий державний навчальний заклад України «Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця» МОЗ України, професор кафедри терапевтичної стоматології
- доктор медичних наук, професор **Павленко Олексій Володимирович**, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, завідувач кафедри стоматології Інституту стоматології

Захист відбудеться «____» _____ 2008 р. о ____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 41.563.01 в Державній установі «Інститут стоматології АМН України» за адресою: 65026, м. Одеса, вул. Рішельєвська, 11.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Інститут стоматології АМН України» (65026, м. Одеса, вул. Рішельєвська, 11).

Автореферат розісланий «____» _____ 2008 р.

В.о. вченого секретаря
спеціалізованої вченої ради

О.В. Дєньга

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. У структурі стоматологічних захворювань хвороби пародонта займають одне з провідних місць і по соціально-економічній значущості належать до найбільш актуальних проблем стоматології. Це пов'язано з масовою поширеністю захворювань серед населення, наслідками, що приводять до втрати зубів і порушень функції зубощелепової системи, негативним впливом на організм в цілому (Косенко К.М., 1994; Вишняк Г.Н., 1999; Данилевский Н.Ф., Борисенко А.В., 2000; Иванов В.С., 2001; Петрушанко Т.О., 2001; Мащенко И.С., 2003; Jenkins W.M.M., Papapanou P.N., 2001; Kinane D.F., 2001; Albandar J.M., Tinoco E.M.B., 2002).

Генералізований пародонтит (ГП) є найбільш поширеним і важким серед захворювань пародонта і являє собою своєрідний дистрофічно-запальний процес, що виникає в тканинах пародонта унаслідок поєднаної дії різних загальних і місцевих екзогенних і ендогенних чинників (Політун А.М., 1996; Канкян А.П., Леонтьев В.К., 1998; Силенко Ю.І., 2000; Дмитриева Л.А., 2001; Самойленко А.В., 2003; Kornman K.S., Loe H., 1993; Genco R.J., 1996; Van Dyke T.E., Sheilesh D., 2005; Kinane D.F., Peterson M., Stathopoulou P.G., 2006). При цьому відбувається каскад нейро-регуляторних, нейро-трофічних, біохімічних, імунологічних і функціональних порушень, мікроциркуляторних і метаболічних розладів, розвиваються порушення практично всіх видів обміну речовин: білкового, ліпідного, вуглеводного, мінерального, що у результаті приводить до необоротної деструкції пародонтальної зв'язки і альвеолярної кістки (Борисенко А.В., 1992; Пахомова В.А., 1992; Белоклицкая Г.Ф., 1996; Кречина Е.К., 1996; Орехова Л.Ю., 1997; Григорьян А.С., 1999; Герелюк В.І., 2001; Иванюшко Т.П., 2002; Зубачик В.М., 2005; Куцевляк В.Ф. с соавт., 2005; Назарян Р.С., 2006).

У останні десятиліття багато досліджень вітчизняних і зарубіжних авторів було присвячене питанням остеогенезу у хворих на ГП. Переконливо доведена роль системних порушень метаболізму кісткової тканини (метаболічних остеопатій) в розвитку і прогресуванні ГП у осіб різного віку і статі (Поворознюк В.В., Мазур И.П., 2003; Богдан А.С., 2005; Hildebolt C.F., 1997; Jeffcoat M.K., 1998; Reddy M.S., 2001), з різною системною патологією організму (Бакшутова Н.О., 1996; Нейко Н.В., 2000; Мухамеджанова Л.Р., 2005; Коновалова Д.О., 2006), обґрунтовані схеми диференційованого застосування остеотропних препаратів (Мазур І.П., 2001, 2006; Фастовець О.О., 2001).

Проте, як і раніше, суперечними і до кінця нез'ясованими залишаються механізми прогресуючої втрати альвеолярної кістки у хворих на ГП молодого і середнього віку, без системної патології, у хворих з агресивними формами пародонтиту (АФП). Визначення особливостей процесу ремоделювання кістки у хворих на ГП різного ступеня, різних вікових груп, з різними клінічними варіантами перебігу захворювання, повинно стати основою для визначення диференційованих підходів на етапах комплексного лікування.

Актуальним є подальше вивчення ролі місцевих чинників ротової порожнини – мікрофлори пародонтальних кишень, анатоμο-топографічних

особливостей, травматичної оклюзії в механізмах резорбції альвеолярної кістки, враховуючі нові сучасні дані молекулярної біології про вплив ліпополісахариду бактерій, деяких цитокінів і механічного стресу на процеси диференціювання, дозрівання і активації остеокластів через активацію NF- κ B (Katagiri T., Takahashi N., 2002; Jiang Y. et al., 2002; Yamamoto T. et al., 2006).

Як і раніше, доцільним є пошук і створення нових лікарських засобів профілактики і лікування захворювань пародонта, препаратів природного походження, позбавлених побічних ефектів і що містять природний комплекс біологічно активних речовин (антиоксидантні вітаміни, флавоноїди, фосфоліпіди, макро- і мікроелементи). Тому представляє інтерес вивчення пародонто-протекторних і остеотропних ефектів препаратів рослинних поліфенолів, які проявляють різноманітні біологічні функції, серед яких виражені антиоксидантні, протизапальні властивості, антимікробна дія, естрогеноподібні ефекти та ін. (Левицкий А.П., 2001; Сукманський О.І., 2002; Kurzer M.S., Xu X., 1997).

В даний час в клінічну практику упроваджені нові технології: ефективні зубозберігаючі операції, техніка направленої регенерації тканин, новітні методики ортодонтичного лікування, шинувальні адгезивні волоконні системи, сучасні незнімні і знімні зубні протези, зокрема з опорою на дентальні імплантати. В зв'язку з цим виникла необхідність перегляду питань організації пародонтологічної допомоги з урахуванням потреби хворих на ГП в сучасних хірургічних втручаннях, ортодонтичному і ортопедичному лікуванні.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану 2 НДР Інституту стоматології АМН України: "Дослідження регуляції остеогенезу в зубах та кістках за допомогою фітоестрогенів для підвищення ефективності профілактики стоматологічних захворювань", шифр АМН 042.01, № ДР 0101U001326 (2001-2003 рр.); "Розробка методів раціональної антимікробної та імунорегуючої терапії в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту", шифр АМН 046.02, № ДР 0102U004091 (2002-2004 рр.). Дисертант була відповідальним виконавцем окремого фрагмента першої теми і відповідальним виконавцем другої теми.

Мета і завдання дослідження. *Мета* дослідження – патогенетичне обґрунтування концепції комплексного лікування хворих на генералізований пародонтит на підставі експериментально-клінічного вивчення механізмів резорбції альвеолярної кістки і шляхів їх корекції на етапах консервативного, хірургічного, ортодонтичного і ортопедичного лікування.

Для досягнення поставленої мети визначено наступні **завдання**:

1. В експерименті на різних моделях пародонтиту у щурів вивчити механізми резорбції альвеолярної кістки і можливість корекції їх препаратами на основі антиоксидантів, рослинних поліфенолів і лецитину.

2. Визначити особливості клінічної картини і роль місцевих чинників порожнини рота (рівень гігієни, аномалії м'яких тканин присінку, зубощелепові аномалії, вторинні деформації прикусу, дефекти зубних рядів) у хворих на ГП різного ступеня, з АФП і пародонтозом.

3. Розрахувати потребу хворих на ГП в різних видах стоматологічної допомоги (хірургічної, ортодонтичної, ортопедичної).

4. Вивчити мікробні асоціації ПК у хворих на ГП різного ступеня і з АФП і визначити їх вплив на характер перебігу захворювання. Розробити і оцінити ефективність методів раціональної антимікробної терапії ГП.

5. Дослідити стан місцевого імунітету порожнини рота і тканин пародонта, системного імунітету, цитокінової регуляції у хворих на ГП різного ступеня і з АФП. Розробити і оцінити ефективність методів імунокорегуючої терапії ГП.

6. Вивчити особливості мінерального обміну, метаболізму кісткової тканини і структурно-функціональний стан кісткової тканини скелета та їх вплив на стан тканин пародонта у хворих на ГП різних вікових груп і з АФП.

7. Розробити і обґрунтувати основні принципи і схеми комплексного лікування генералізованого пародонтиту з урахуванням віку хворих, ступеня розвитку і клінічного варіанту перебігу захворювання.

8. Оцінити вплив хірургічних методів лікування на стан альвеолярної кістки за даними клініко-рентгенологічного обстеження хворих на ГП у віддалені терміни.

9. Оцінити ефективність методів ортодонтичного і ортопедичного лікування в комплексній терапії ГП.

Об'єкт дослідження – прогресуюча втрата альвеолярної кістки у хворих на ГП різних вікових груп і з АФП, на моделях пародонтиту у тварин.

Предмет дослідження – роль місцевих чинників порожнини рота, мікрофлори пародонтальних кишень, порушень в системі місцевого імунітету порожнини рота і тканин пародонта, цитокінового дисбалансу, вікових змін мінерального обміну і метаболізму кісткової тканини в процесі прогресуючої резорбції альвеолярного відростка у хворих на ГП і шляхи впливу на альвеолярну кістку на етапах комплексного лікування.

Методи дослідження: Експериментальні на тваринах (моделювання пародонтиту, біохімічні, морфометричні) – для дослідження механізмів резорбції альвеолярної кістки і вивчення пародонтопротекторних і остеотропних ефектів препаратів на основі антиоксидантів, біофлавоноїдів і лецитину; клінічні – обстеження хворих з використанням індексної оцінки стану тканин пародонта; рентгенологічні; лабораторні: мікробіологічні – для вивчення мікробних асоціацій ПК і визначення чутливості виділених штамів бактерій і грибів до антимікробних препаратів; гематологічні – загальний аналіз крові; імунологічні – для оцінки стану системного імунітету і неспецифічної резистентності організму, місцевого імунітету порожнини рота і цитокінової регуляції по дослідженню крові, ротових змивів, ротової і ясенної рідини; біохімічні – для оцінки впливу антибіотиків на ферментативну активність грануляційної тканини ПК, для оцінки стану мінерального обміну і метаболізму кісткової тканини; остеоденситометрія – для діагностики структурно-функціонального стану кісткової тканини скелета; статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше, з урахуванням сучасних стоматологічних технологій, розрахована потреба хворих на ГП в різних видах стоматологічної допомоги і патогенетично обгрунтована концепція міждисциплінарного підходу до комплексного лікування ГП, яка полягає в послідовному, поетапному виконанні методів консервативного, хірургічного, ортодонтчного, ортопедичного лікування і підтримуючої терапії з постійною корекцією процесу ремоделювання альвеолярної кістки.

В експериментах на різних моделях пародонтиту у щурів встановлено, що незалежно від етіологічного чинника в основі деструктивно-резорбтивних процесів в альвеолярній кістці лежать інтенсифікація перекисного окиснення ліпідів на тлі недостатності антиоксидантної системи, підвищення активності фосфоліпази A_2 в тканинах, посилення протеолізу. Переконаливо показано, що знизити темпи резорбції альвеолярного відростка при пародонтиті можна не тільки застосуванням класичних остеотропних засобів, але і препаратами з широким спектром протизапальної дії (антиоксидантної, мембранотропної), що підкреслює роль запалення, як первинної ланки в патогенезі пародонтиту.

Вперше в експерименті на моделі пародонтиту у щурів встановлені пародонтопротекторні та остеотропні властивості ізофлавонових сої у вигляді глікозидів (екстракт сої «ЕКСО» - Патент України № 58471 від 15.08.2003 р.) і найбільш виражені при введенні їх в агліконовій формі («ІФСО»).

Вперше оцінена значущість немікробних чинників порожнини рота (аномалії м'яких тканин присінку, зубощелепові аномалії, вторинні деформації зубних рядів) в розвитку і прогресуванні ГП. За даними багатофакторного кореляційного аналізу встановлено, що найбільш значущим ($p < 0,001$) пародонтопатогенним чинником у молодому віці, у хворих на ХКГ і ГП поч.-І, І ступеню є мілкий присінок порожнини рота, а у хворих на ГП ІІ, ІІІ ступеню і з АФП – вторинні деформації зубних рядів.

Вперше вивчена структура мікробних асоціацій пародонтальних кишень залежно від ступеня ГП, характеру перебігу (загострений або хронічний) і у хворих з АФП. Встановлена роль окремих видів бактерій (*S. haemolyticus*, *S. auricularis*, *Str. pyogenes*, *Bacteroides* spp.) в загостренні ГП. Вперше виділені в пародонтальних кишнях патогенні дріжджові гриби *Cryptococcus neoformans*.

При зіставленні ідентичних імунологічних показників крові, ротової і ясенної рідини (вміст SIgA, IgA, IgG, цитокінів) хворих на ГП встановлено, що регуляція запальних і імунологічних реакцій здійснюється безпосередньо у вогнищі хронічного запалення пародонта. Показано, що загострення пародонтиту відбувається при посиленій інфільтрації тканин нейтрофілами, їх активації і підвищенні мікробіцидного потенціалу, зростанні рівня прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНО α) при зниженні вмісту протизапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-10), посиленої продукції специфічних антитіл (IgA, IgG).

За результатами кореляційного аналізу встановлено, що найбільш значущий вплив на пародонт справляють чинники місцевого імунітету порожнини рота і тканин пародонта (вміст лізоциму, SIgA, IgA, IgG у РР і ЯР, β -лізину у РР); функціональна активність нейтрофілів (по тесту НСТ(b), РГМЛ),

макрофагів (за вмістом ІЛ-1 β), лімфоцитів (ІЛ-4) і системи комплементу (С₃-компонент), а також ступінь ендогенної інтоксикації організму (по титру Р-білків) і вираженість вторинного імунodefіциту (по ІРІ).

Визначено різнопланові порушення мінерального обміну, метаболізму кісткової тканини і СФСКТ скелета у хворих на ГП різних вікових груп, встановлено статистично значущий вплив стану кісткової тканини скелета (по індексу міцності кістки) на стан тканин пародонту.

Вперше встановлено, що при раціональному виборі препарату для системної антибіотикотерапії ГП (на прикладі кліндаміцину) можливо не тільки досягти ерадикації патогенної мікрофлори з пародонтальних кишень, але і створити оптимальні умови для репаративної регенерації пародонтальних структур після проведеного хірургічного лікування за рахунок нормалізації метаболізму тканин і цитокінової регуляції.

Практичне значення одержаних результатів. Сформульовані основні напрями і принципи комплексного лікування хворих на ГП, алгоритм міждисциплінарного підходу до лікування ГП, розроблена схема диференційованої терапії ГП з урахуванням віку хворих, ступеня розвитку і клінічного варіанту перебігу захворювання.

В результаті визначення чутливості *in vitro* виділених штамів пародонтопатогенних бактерій до антимікробних препаратів розроблені методи раціональної антимікробної терапії ГП, які полягають в місцевому застосуванні хлоргексидин- і декаметоксинвмісних препаратів і системному призначенні (строго за показаннями) антибіотиків, серед яких препаратами вибору є кліндаміцин, доксициклін, цефотаксим, ципрофлоксацин, офлоксацин.

Розроблено, обґрунтовано і апробовано в клініці у хворих на ГП метод раціональної імунорегуючої терапії ГП, що включає місцеве застосування препарату-імуномодулятору бактерійного походження Імудона (Деклараційний патент № 64535 А у від 16.02.2004 р.) і системне тривале призначення адаптогенів на основі рослинних поліфенолів, зокрема Біотриту-Дента.

За результатами клініко-рентгенологічного обстеження встановлено, що 78,1 % хворих на ГП потребує хірургічного лікування (операцій вестибулопластики, френулопластики, гінгівоостеопластики), 42,6 % - ортодонтичного лікування і 74,0 % - ортопедичного лікування (шинування рухомих зубів, протезування дефектів зубних рядів), що необхідно враховувати при організації пародонтологічної допомоги населенню.

Проаналізована інформативність і об'єктивність пародонтальних індексів і показана необхідність ширшого використання при клінічному обстеженні хворих індексу втрати епітеліального прикріплення (ВЕР), а не середньої глибини ПК, особливо при плануванні хірургічних втручань на пародонті.

Розроблені методи раціональної антимікробної та імунорегуючої терапії і запропонована схема комплексного лікування ГП упроваджені в клінічну практику відділу захворювань пародонта і щелепно-лицьової клініки ДУ „Інститут стоматології АМН України”, кафедр терапевтичної стоматології ОДМУ, ВНМУ ім. М.І. Пирогова, стоматології Інституту стоматології НМАПО

ім. П.Л. Шупика, стоматології ФПО ДнНМУ ім. М. Горького, стоматології ФПО ДВНЗ „Івано-Франківський державний медичний університет”, Одеської, Миколаївської, Херсонської обласних клінічних стоматологічних поліклінік, стоматологічної поліклініки м. Ізмаїл, міських стоматологічних поліклінік № 1, 2, 3, 5 м. Одеси. Основні положення дисертації використовуються при вивченні розділу "Захворювання пародонта" на профільних кафедрах стоматологічного факультету Одеського державного медичного університету МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Автор самостійно виконано патентно-інформаційний пошук по темі дисертації, сформульовані мета і завдання роботи, обґрунтовано вибір методів дослідження. Особисто дисертантом проведені всі клінічні дослідження, обстеження і лікування хворих, забір клінічного матеріалу (крові, РЗ, РР, ЯР, грануляційної тканини, вмісту ПК), аналіз отриманих результатів, їх статистична обробка, підготовка всіх публікацій, формулювання висновків роботи, практичних рекомендацій, оформлення і написання дисертації.

Експериментальні дослідження на тваринах виконані у віварії ІС АМН України (зав. – І.В. Ходаков) при особистій участі автора; мікробіологічні дослідження – на кафедрі мікробіології і вірусології біологічного факультету ОНУ ім. І.І. Мечнікова і в бактеріологічній лабораторії Одеського обласного дитячого діагностичного центру ім. Б.Я. Резника (зав. лаб. – С.П. Басова); імунологічні дослідження крові, РР, ЯР – в науково-дослідній лабораторії імунології Військово-медичної академії (м. Санкт-Петербург) (нач. лаб. – д.мед.н., проф. В.С. Смірнов) і у відділі клінічної імунології Всеросійського центру екстреної і радіаційної медицини МНС Росії (м. Санкт-Петербург) (зав. від. – д.мед.н., проф. Н.М. Калініна); біохімічні дослідження грануляційної тканини ПК хворих, сироватки крові і тканин ясен тварин – в лабораторії біохімії відділу біотехнології ІС АМН України (зав. лаб. – к.б.н., с.н.с. О.А. Макаренко), біохімічні дослідження крові (мінеральний обмін) – в біохімічній лабораторії Одеського обласного дитячого діагностичного центру ім. Б.Я. Резника. Ультразвукову денситометрію проводили на кафедрі морської медицини і професійних хвороб ОДМУ (зав. каф. – проф. А.М. Ігнат'єв).*

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації викладені у вигляді лекцій і доповідей та обговорені на I (VIII) і II (IX) з'їздах Асоціації стоматологів України (АСУ) (Київ, 1999, 2005); на IV і V з'їздах Стоматологічної Асоціації Росії (Москва, 1998, 1999); симпозиумі з міжнародною участю „Современные методы диагностики и лечения заболеваний пародонта” (Одеса, 2003); симпозиумі «Достижения современной пародонтологии» в рамках «Стоматологического форума-2003» (ЗАТ «МОРАГ Експо», РАМН і Федеральне управління «Медбіоекстрем», СТАР, Москва, 2003); V Міжнародній науково-практичній конференції зі стоматології (Мінськ, 2006); I Європейському стоматологічному конгресі ERO-АСУ (Київ, 2006); II Міжнародному стоматологічному конгресі АСУ (Київ, 2007); Міжнародній

* Автор висловлює щире подяку співробітникам вищеперелічених відділів, кафедр, лабораторій за науково-консультативну допомогу і сприяння у виконанні досліджень.

науково-технічній конференції «Медицина Юга України» (Одеса, 1998); Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальные вопросы детской стоматологии и ортодонтии» (Одеса, 2005); науково-практичних конференціях: АСУ „Дніпромедтур-98” (Херсон, Миколаїв, 1998); АСУ „Стоматологія-1999” (Одеса, 1999); „Проблеми остеопорозу” (Одеса, 1999); АСУ „Сучасні технології лікування і профілактики в практичній стоматології” (Одеса, 2000); конференції, присвяч. 15-річчю створення відділу клінічної імунології Наукового центру радіаційної медицини АМН України (Київ, 2002); „Сучасні проблеми терапевтичної стоматології”, присвяч. пам'яті проф. М.А. Кодолі і 40-річчю кафедри терапевтичної стоматології Інституту стоматології КМАПО ім. П.Л. Шупика (Київ, 2004); „Нові технології в діагностиці та лікуванні одонтогенної інфекції та захворювань слизової оболонки порожнини рота” (Одеса, 2004); „Актуальные проблемы пародонтологии” (Одеса, 2005); „Современные аспекты клинической пародонтологии”, присвяч. 75-річчю КрДМУ ім. С.І. Георгієвського (Сімферополь, 2006); „Актуальні проблеми клінічної пародонтології” (Київ, 2007); «Сучасні досягнення пародонтології, імплантології та остеології» (Одеса, 2007); науково-практичний школі-семінарі „Сучасні аспекти клінічної пародонтології: кісткова система та захворювання пародонту” АСУ і Українській асоціації остеопорозу (Одеса, 2001); V Українській науково-практичній конференції з міжнародною участю „Остеопороз: епідеміологія, клініка, діагностика, профілактика та лікування” (Одеса, 2003); Міжнародній науково-практичній конференції „Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение” (Євпаторія, 2006); Міжнародному лекторії „Сучасні технології лікування і профілактики в практичній стоматології” на базі Науково-практичного учбового центру АСУ (Київ, 2003, 2004, 2007, 2008); науковій частині виставки „Український Міжнародний стоматологічний салон” (Київ, 2004, 2005, 2006); наукових семінарах в рамках Другої міжнародної спеціалізованої виставки „ОДЕССА-МЕДИКА” (Одеса, 2004) і Третього медичного форуму „ОДЕССА-МЕДИКА 2005” (Одеса, 2005); Українському міжнародному пародонтологічному клубі (Севастополь, Мис-Айя, 2006); симпозиумі „Растительные полифенолы и неспецифическая резистентность” (Одеса, 2006); засіданнях Одеського відділення АСУ (Одеса, 1998, 2000, 2004).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 58 наукових праць (з них 15 самостійних), серед них 31 стаття в наукових фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, 2 статті в журналах, 16 тез в збірках матеріалів науково-практичних конференцій, конгресів, з'їздів, 4 патенти України (1 патент, 3 деклараційних патенти), співавтор 3 книг, 2 методичних рекомендацій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 420 сторінках принтерного тексту (з них 325 стор. основного тексту) і складається із вступу, аналітичного огляду літератури, опису об'єктів і методів досліджень, 6 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що містить 612 джерел, з них 294 – іноземних авторів. Роботу проілюстровано 72 таблицями, 41 рисунком, 131 фотографією, 2 схемами.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ

Матеріали та методи досліджень. Для вирішення поставленої мети і завдань роботи проведено експериментальні, клінічні і лабораторні дослідження.

Діагностику захворювань пародонта здійснювали за даними клінічного огляду, рентгенографії щелеп, визначення об'єктивних пародонтальних індексів і проб відповідно до систематики хвороб пародонта М.Ф. Данилевського (1994). До агресивних форм пародонтиту (АФП) віднесли юнацький пародонтит (ЮП) і швидкопрогресуючий пародонтит (ШПП) дорослих згідно класифікації атипичних форм пародонтиту Page R.C. і Schroeder H.E. (1982).

При виконанні дисертації усього було обстежено 424 людини (159 чоловіків і 265 жінок) у віці від 14 до 74 років, з них: 41 особа з інтактним пародонтом, 30 хворих на хронічний катаральний гінгівіт (ХКГ), 340 хворих на ГП різного ступеню загостреного і хронічного перебігу (65 хворих на ГП початкового-I, I ступеню, 103 хворих – ГП I-II, II ступеню, 104 хворих – ГП II-III, III ступеню, 15 хворих – ГП II-III ступеню із супутньою патологією, що сприяє розвитку метаболічних остеопатій) і з АФП (22 хворих ЮП віком 14-26 років, 31 – ШПП віком до 35 років) та 13 хворих на пародонтоз.

Експериментальні дослідження. Проведено 5 експериментів, в яких використано 147 білих щура лінії Вістар стадного розведення 1-3 місячного віку, обох статей. Відтворено 4 моделі пародонтиту.

Для відтворення «локальної переокисної» моделі 8 щурам дослідної групи щодня наносили на ясна аплікації переокисленої соняшникової олії протягом 15 днів, тоді як 5 тваринам "контрольної" групи (інтактні щури) аналогічно проводили аплікації звичайною рафінованою соняшниковою олією. Всіх тварин утримували на стандартному раціоні віварію.

«Фосфоліпазну» модель пародонтиту відтворювали у 9 щурів дослідної групи, яким щодня протягом 15 днів наносили на ясна аплікації водним розчином фосфоліпази з розрахунку 5 мг препарату на 1 щура. Тваринам «контрольної» групи (9 щурів) щодня наносили на ясна аплікації розчином 0,2 М буфера трис-HCl pH 8,0.

Суть «комплексної переокисної» моделі полягає у введенні в раціон тварин дослідної групи (6 щурів) переокисленої соняшникової олії з розрахунку 5% від маси корму (Козлянина Н.П., 1989) і щоденного проведення аплікацій цим маслом на ясна впродовж 45 днів. Щурам „контрольної” групи (8 щурів) вводили в раціон звичайну рафіновану соняшникову олію і наносили її щодня на ясна.

«Вуглеводну» модель пародонтиту відтворювали шляхом тривалого утримання щурів на спеціальній дієті – раціоні м'якої консистенції з високим вмістом вуглеводів і пониженим рівнем білків (склад: пшенична мука – 34 %; сухе молоко – 30 %; крохмаль – 20 %; цукор – 15 %; фіз. розчин 1 %).

Для вивчення пародонтопротекторних й остеотропних властивостей були вибрані наступні препарати біорегуляторних речовин: Віталонг – комплекс антиоксидантів (α -токоферол, β -каротин, аскорбінова кислота) і лецитину (Гігієнічний висновок МОЗ України № 5.08.07/3002 від 08.07.1998 р.); ЕКСО – екстракт сої, що містить ізофлавоноїди сої (геністеїн, дайдзеїн в глікозидній

формі), вітаміни групи В, макро- і мікроелементи, а також інгібітор трипсину Кунітца (Висновок МОЗ України № 5.08.07/3450 від 30.07.1998 р.); субстанція ІФСО – ізофлавоної сої в агліконовій формі; Біотрит-Дента – препарат на основі біотриту (екстракту із зеленого листа пшениці) з введенням глюконата кальцію, фториду натрію, лецитину, аскорбінової кислоти, лимонної кислоти і декаметоксину (Висновок МОЗ України № 5.02.28/3-281 від 03.07.1997 р.). Препарати вводили щурам внутрішньошлунковим зондом у вигляді водної суспензії.

Пародонтопротекторну дію ЕКСО і Віталонга оцінювали на „вуглеводній” моделі пародонтиту з використанням 45 білих щурів-самців двомісячного віку, які були розділені на 5 груп: 1 (10 щурів) – "контрольна" – інтактні щури на стандартному раціоні віварію; 2 (11 щурів) – модель пародонтиту 70 діб; 3 (7 щурів) – при моделюванні пародонтиту вводили щодня, 70 діб, ЕКСО у дозі 300 мг/кг; 4 (9 щурів) – пародонтит + ЕКСО у дозі 300 мг/кг 15 діб; 5 (8 щурів) – пародонтит + Віталонг у дозі 100 мг/кг 15 діб. Тварин виводили з експерименту в 2 етапи. Після відтворення пародонтиту, через 70 днів, піддали евтаназії щурів 1 і 3 групи, а також 5 щурів 2 групи. Далі 6 щурам, що залишилися в групі 2, лікування не проводилося, їм вводили фіз. розчин 15 днів. Щурам 4 і 5 груп з пародонтитом вводили відповідно ЕКСО і Віталонг. Тривалість експерименту склала 85 днів (70 днів – модель; 15 днів – лікування).

Порівняльну оцінку лікувальних ефектів ЕКСО, ІФСО і Біотриту-Дента проводили на „вуглеводній” моделі з використанням 57 білих щурів-самців півторамісячного віку. Всі тварини були розділені на 6 груп: 1 (11 щурів) – "контрольна" (інтактні щури); 2 (9 щурів) – модель пародонтиту 90 днів; 3 (9 щурів) – пародонтит + ЕКСО у дозі 300 мг/кг 30 діб; 4 (8 щурів) – пародонтит + ІФСО у дозі 30 мг/кг 30 діб; 5 (10 щурів) – пародонтит + Біотрит-Дента у дозі 100 мг/кг 30 діб; 6 (10 щурів) – пародонтит + ЕКСО у дозі 300 мг/кг і Біотрит-Дента у дозі 100 мг/кг 30 діб. Тривалість експерименту склала 120 днів (90 днів – модель пародонтиту; 30 днів – лікування).

Евтаназію щурів здійснювали під тіопенталовим наркозом, проводили забір крові, біоптатів ясен, виділяли блоки щелеп із зубами і стегнову кістку для подальших біохімічних і морфометричних досліджень.

Біохімічними методами в сироватці крові і біоптатах ясен визначали рівень процесів ПОЛ за вмістом малонового діальдегіду (МДА) (Стальня І.Д., Гаришвили Т.Г., 1977), активність антиоксидантних ферментів – супероксиддисмутази (СОД) (Чевари С. с соавт., 1985), глутатіон-редуктази (Путилина Ф.Е., 1982) і каталази (Корольок М.А. с соавт., 1988), загальну протеолітичну активність (ЗПА) казеїнолітичним методом Кунітца в модифікації Барабаша Р.Д., Левицького А.П. (1973), активність ФЛА₂ по методу Ханакана (Брокерхоф Х., Джексон Р., 1978), кислій і лужної фосфатази по методу Bessey O.A. et al. (1946) в модифікації А.П. Левицького із співавт. (1973), еластазну активність (Visser L., Blaut E.R., 1972), вміст білка (Lowry O.H. et al., 1957), вільного заліза (Горячковский А.М., 1998).

Для оцінки стану мінерального обміну і метаболізму кісткової тканини в сироватці крові визначали вміст загального кальцію, неорганічного фосфату і магнію на біохімічному автоаналізаторі "Spectrum" Series II фірми "Abbott"

(США) згідно інструкції до набору реактивів фірми "Abbott", а також активність лужної фосфатази (ЛФ) по методу А.П. Левицького із співавт. (1973) з виділенням кісткового ізофермента ЛФ методом теплової денатурації, описаним в статті Мінченко Б.І. із співавт. (1999). У альвеолярній і стегновій кістках вміст кальцію і неорганічного фосфату визначали за допомогою наборів "Lachema", крім того біохімічним методом визначали питому щільність стегнової кістки по співвідношенню мінеральної й органічної фракцій кісткової тканини (Леонт'єв В.К., Петрович Ю.А., 1976).

Морфометричні дослідження включали визначення ступеня атрофії альвеолярного відростка щелеп по методиці А.В. Ніколаєвої (1965).

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: сумарний гігієнічний індекс Гріна-Вермільона (ОHI-S) (Green, Vermillion, 1960), індекс РМА (Shour I., Massler M., 1947) і РМА Parma (Parma C., 1960), ступінь кровоточивості ясен по Мюллеману-Коуеллу (Mühlemann J., 1971; Cowell I., 1975), глибину пародонтальних кишень (ПК), втрату епітеліального прикріплення (ВЕР), пародонтальний індекс (ПІ) Рассела (Russel A., 1956), наявність і інтенсивність гноетечі з ПК, ступінь рухливості зубів за шкалою Міллера в модифікації Флезара (Fleszar, 1980). У кожного хворого відзначали вузли травматичної оклюзії, зубо-щелепові аномалії (ЗЩА), дефекти зубних рядів (включені, кінцеві). Результати всіх визначень вносили в розроблену у відділі захворювань пародонта ІС АМН України "Карту пародонтологічного обстеження".

Для оцінки ступеню і характеру деструкції альвеолярної кістки і уточнення діагнозу проводили рентгенологічні дослідження: рентгенографію окремих зубів внутрішньоротовим контактним методом на дентальному апараті "Siemens", панорамну рентгенографію щелеп (рентген-апарат Granex ds²), цифрову ортопантомографію (рентген-апарат ORTHOPHOS-3 DS).

Лабораторні методи досліджень. Залежно від мети обстеження у пацієнтів проводили забір ротової (РР) і ясенної (ЯР) рідини для біохімічних і імунологічних досліджень, забір вмісту ПК для бактеріологічного дослідження, забір крові для загального аналізу і імунологічних досліджень, ротових змивів (РЗ) для підрахунку кількості лейкоцитів в них по методу О.І. Сукманського з співавт. (1980). Визначали 3 показники еміграції лейкоцитів – еміграцію інтегральну (ЕІ), еміграцію подразнення (ЕП) і еміграцію спокою (ЕС).

Мікробіологічні дослідження включали виділення і видову ідентифікацію мікроорганізмів ПК з використанням техніки аеробного і анаеробного культивування шляхом посівів клінічного матеріалу з транспортного тампона на спеціальні живильні середовища вітчизняного виробництва і фірми bioMerieux, Франція: для аеробних і факультативних бактерій – кров'яний агар, середовища Чистовіча, Ендо, агар Сабуро, шоколадний агар з ПоліВітеКсом (bioMerieux); для анаеробних бактерій – агар Шедлера (bioMerieux) + 5% еритроцитів барана,

агар Шедлера + 5% еритроцитів барана + ванкоміцин + неоміцин (для виключення контамінованої мікрофлори), агар-триптиказа-соєва, агар Мюллера-Хінтона, середовище САР (для капноцитофагів); для дріжджових грибів – агар Сабуро, гентаміцин-хлорамфеніколовий агар Сабуро (bioMerieux). Культивування матеріалу на живильних середовищах здійснювали в термостаті при t 37°C 3-5 діб. Чашки з анаеробними культурами поміщали в мікроанаеростати bioMerieux, а потім в термостат.

Ідентифікацію виділених чистих культур проводили за морфолого-культуральними і біохімічними ознаками згідно загальноприйнятим методикам (Покровский В.И., Поздеев О.К., 1999), а також за допомогою ідентифікаційних тест-панелей API bioMerieux: API Staph., API 20 Strep., API 20 E, API 20 A, API Candida, API 20 C AUX. Результати кількісного дослідження мікрофлори (рівня обсіменіння) виражали в колонієутворюючих одиницях на 1 мл (КУО/мл).

Визначення чутливості виділених штамів бактерій і грибів до антимікробних препаратів проводили диск-дифузійним методом з використанням стандартних паперових дисків. Серед антисептиків вивчали хлоргексидин біглюконат (0,05% розчин) і декаметоксин (0,1% розчин), серед антибіотиків: амоксицилін, потенційований клавулановою кислотою (амоксиклав); цефалоспорини – цефазолін, цефотаксим; макроліди і азаліди – спіраміцин (роваміцин), азітроміцин (сумамед), кларітроміцин (кларіцид); аміноглікозиди – гентаміцин, амікацин; хлорамфенікол – левоміцетину сукцинат; доксициклін; лінкозаміни – лінкоміцин, кліндаміцин; фторхінолони – офлоксацин, ципрофлоксацин, а також метронідазол – протипротозойний засіб; серед протигрибкових засобів: полієни-макроліди – амфотеріцин В, ністатин; група азолів – похідні імідазолу: клотримазол; похідні тріазолу: флуконазол (діфлюкан), ітраконазол (орунгал).

Імунологічні дослідження. У крові визначали загальну кількість лейкоцитів і лімфоцитів шляхом підрахунку клітин за допомогою мікроскопа в камері Горяєва. Проводили оцінку Т-клітинної ланки імунітету шляхом визначення вмісту популяцій лімфоцитів з фенотипами CD2, CD3, CD4, CD8 з використанням моноклональних антитіл методом проточної цитофлюориметрії на лазерному цитометрі і підраховували імунорегуляторний індекс (ІРІ) CD4/CD8 по абсолютній кількості лімфоцитів; оцінку В-гуморальної ланки – за вмістом популяцій лімфоцитів з фенотипами CD19, CD22 і концентрації імуноглобулінів IgA і IgG методом радіальної імунодифузії по Mancini G.M. et al. (1965).

Для оцінки функціональної активності лейкоцитів периферичної крові проводили тест відновлення нітросинього тетразолію в базальних і стимулюючих умовах (НСТ(b), НСТ(s)), лізосомально-катіонний тест (ЛКТ) і постановку реакції гальмування міграції лейкоцитів (РГМЛ) у присутності конканаваліну А (Кон-А). Серед показників неспецифічної резистентності організму вивчали вміст в крові субпопуляцій лімфоцитів з фенотипом CD57 – природних кілерів за допомогою моноклональних антитіл; концентрацію лізоциму, С₃-компонента комплементу (Кожемякин Л.А. с соавт., 1987) і рівень продуктів катаболізму клітинних рецепторів – Р-білків (Бартова Л.М., Кулагина Н.Н., 1990).

З метою оцінки стану місцевого імунітету порожнини рота і тканин пародонта визначали вміст лізоциму, SIgA, IgA, IgG в РР і ЯР, концентрацію β-

лізину (тромбоцитарного катіонного білка) в РР і вміст С₃-компоненту комплемента в ЯР.

Стан цитокінової регуляції визначали за вмістом ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10 і ФНО α в сироватці крові і в ЯР методом твердофазного імуоферментного аналізу з використанням комерційних наборів реагентів ProCon ІЛ-1 β , ProCon ІЛ-4, ProCon ІЛ-6, ProCon ІЛ-10, ProCon TNF α (ООО "Протеиновый контур", С.-Петербург). За допомогою спектрофотометра вимірювали оптичну щільність по заданій довжині хвилі, на підставі одержаних даних будували калібрувальні криві для відповідних цитокінів і отримували результати за допомогою аналізатора EL_x800 Universal Microplate Reader (BIO-TEK INSTRUMENTS. INC).

З метою оцінки впливу антибіотиків на стан тканин пародонта у вогнищі запалення виконані біохімічні дослідження грануляційної тканини ПК. Забір грануляційної тканини здійснювали в перше відвідування хворого стерильною кюретою під час кюретажа глибоких ПК і повторно під час клаптевої операції з труднодоступних ділянок кісткових кишень. У гомогенатах тканин визначали вміст білка (Lowry O.H. et al., 1957), МДА (Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г., 1977), активність еластази (Visser L., Blaut E.R., 1972), кислоти фосфатази по методу Bessey O.A. et al. (1946) в модифікації А.П. Левицького із співавт. (1973), антиоксидантного ферменту глутатіон-редуктази (Путилина Ф.Е., 1982).

Біохімічними дослідженнями крові оцінювали стан мінерального обміну і метаболізму кісткової тканини. У сироватці крові визначали вміст загального кальцію, неорганічного фосфату і магнію та активність лужної фосфатази (ЩФ) на біохімічному автоаналізаторі "Spectrum" Series II фірми "Abbott" (США) згідно інструкції до набору реактивів фірми "Abbott", а також рівень остеокальцину на імунодіагностичному приладі "Immulite" фірми DPS (США).

Для оцінки структурно-функціонального стану кісткової тканини скелета (СФСКТ) у хворих проводили ультразвукову остеоденситометрію на апараті "Achilles express" фірми "LUNAR Corp." (США). Виміри здійснювали по п'ятковій кістці. Визначали наступні параметри: індекс міцності кістки (Stiffness index, %), Т-критерій і Z-критерій. За рекомендаціями ВООЗ діагностику проводили по Т-критерію: нормальними вважали значення ± 1 SD; значення від -1 до -2,5 SD трактували як остеопенію (доклінічну стадію остеопорозу); значення менше -2,5 SD – як встановлений остеопороз, значення від 1 до 3 SD – як остеосклероз (Рожинская Л.Я., 1998).

Схеми комплексного лікування хворих. Комплексне пародонтологічне лікування включало у всіх хворих ініціальну консервативну терапію, а далі по показанням, строго індивідуально, виконання хірургічних втручань, ортодонтичного лікування і різних методів іммобілізації зубів (шинування, раціональне протезування шинувальними конструкціями зубних протезів із заміщенням дефектів зубного ряду). Проводили професійну гігієну порожнини рота, ультразвуковий скейлінг, місцеву антимікробну і протизапальну терапію, кюретаж ПК скейлерами і зоноспецифічними кюретами Грейсі; за показаннями вибіркове пришліфовування зубів.

Для місцевої антимікробної терапії ГП використовували: 0,05 % розчин хлоргексидину біглюконату, "Гівалекс" (Norgine Pharma, Франція), таблетки

"Септефріл" (Борщаговській ХФЗ) для розсмоктування в порожнині рота. Місцеву протизапальну терапію проводили з використанням розроблених у відділі захворювань пародонта ІС АМН України пародонтальних пов'язок: «Профіпар» (на основі воску шавлії з введенням β -каротину, α -токоферола, аскорбінової кислоти, лецитину і декаметоксину), «Віталонг» (на основі лецитину з введенням аскорбінової кислоти, β -каротину і α -токоферола), «Фітосилард-Н» - композиція ехінацеї пурпурової і німесуліда, імобілізованих на силіксі. Імуномодулятор Імудон призначали під час основного курсу лікування у вигляді таблеток для розсмоктування: при хронічному перебігу ГП – по 6 табл. 10-14 днів, при загостреному – по 8 табл. у день 10 днів. Повторні курси прийому – 4 рази на рік – по 6 табл. 10 днів. Системну антибіотикотерапію проводили строго за показаннями, і призначали препарати тільки після ідентифікації мікрофлори ПК і визначення чутливості її до антибіотиків. При вираженій запальній реакції в деяких випадках призначали нестероїдні протизапальні засоби – селективні інгібітори ЦОГ-2 (месулід, німесіл). Всім хворим під час основного курсу лікування і для підтримуючої терапії призначали Біотрит-Дента – по 1 табл. 3 рази на день, розсмоктувати в порожнині рота. Курси лікування – 3 міс. 2 рази на рік. Додатково рекомендували прийом полівітамінних і мінеральних комплексів (у ті місяці, коли не приймають Біотрит-Дента). Жінкам у віці після 50 років призначали прийом ЕКСО – по 2 табл. (600 мг) 3 рази на день протягом 1 міс., 4 рази на рік.

Хірургічне, ортодонтичне й ортопедичне лікування проводили відповідно до плану основного лікування, послідовно, поетапно, і впродовж всього лікування контролювали стан тканин пародонта. Курс основного лікування в групах пацієнтів з ГП II-III, III ст. і з АФП в середньому склав від 1 до 1,5 років.

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) за рекомендаціями Юнкерова В.І. і Григор'єва С.Г. (2002). Використовували t-критерій Ст'юдента, коефіцієнт лінійної кореляції Пірсона (r) ($r < 0,3$ - слабкий, $0,3-0,7$ - помірний і $r > 0,7$ – сильний кореляційний зв'язок), непараметричний коефіцієнт рангової кореляції Спірмена.

Результати дослідження та їх обговорення. Експериментальні дослідження показали, що всі обрані моделі пародонтиту відтворюють системні і місцеві порушення, що відбуваються в організмі і в тканинах пародонту при розвитку пародонтиту в щурів, адекватні таким при ГП у людини. Це підтверджено наявністю вираженого запалення тканин пародонта, про що свідчать дані клінічного огляду тварин і результати біохімічних досліджень крові і біоптатів ясен. Також визначені значні резорбтивно-деструктивні зміни альвеолярної кістки, на що вказує достовірне зростання ступеня атрофії альвеолярного відростка щелеп на всіх моделях пародонтиту («вуглеводна» - з $27,78 \pm 0,67$ % у тварин контрольної групи до $35,68 \pm 0,89$ % в дослідній групі, $p < 0,001$; «локальна перекисна» - з $31,60 \pm 1,30$ % до $35,58 \pm 0,59$ %, $p < 0,02$; «комплексна перекисна» - з $28,12 \pm 0,04$ % до $40,77 \pm 0,17$ %, $p < 0,001$; «фосфоліпазна» - з $25,08 \pm 0,82$ % до $29,00 \pm 0,77$ %, $p < 0,001$, відповідно).

В результаті аналізу біохімічних показників крові і біопатів ясен встановлено, що незалежно від етіотропного чинника у всіх тварин визначається інтенсифікація ПОЛ (зріст МДА в тканинах ясен з $24,0 \pm 2,4$ мкмоль/кг до $44,9 \pm 5,7$ мкмоль/кг, $p < 0,01$, на «вуглеводній» моделі; з $29,4 \pm 3,1$ мкмоль/кг до $63,1 \pm 2,7$ мкмоль/кг, $p < 0,001$, на «комплексній перекисній»; в сироватці крові – з $2,38 \pm 0,27$ мкмоль/л до $4,50 \pm 0,35$ мкмоль/л, $p < 0,001$, на «локальній перекисній» моделі; з $2,46 \pm 0,18$ мкмоль/л до $3,61 \pm 0,21$ мкмоль/л, $p < 0,001$, на «фосфоліпазній»; з $12,50 \pm 1,34$ мкмоль/л до $19,70 \pm 1,18$ мкмоль/л, $p < 0,001$, на «комплексній перекисній») на тлі виснаження фізіологічної АОС (зниження активності глутатіон-редуктази з $0,95 \pm 0,12$ мккат/л до $0,50 \pm 0,06$ мккат/л, $p < 0,005$, в сироватці крові на «вуглеводній» моделі; СОД – з $0,182 \pm 0,011$ од. акт. до $0,132 \pm 0,009$ од. акт., $p < 0,01$, на «локальній перекисній», з $0,189 \pm 0,010$ од. акт. до $0,147 \pm 0,011$ од. акт., $p < 0,005$, на «фосфоліпазній» і з $0,368 \pm 0,017$ од. акт. до $0,264 \pm 0,016$ од. акт., $p < 0,001$, на «комплексній перекисній» моделі в сироватці крові та з $0,444 \pm 0,019$ од. акт. до $0,160 \pm 0,017$ од. акт., $p < 0,001$, в тканинах ясен), підвищення активності ФЛА₂ (в сироватці крові – з $0,184 \pm 0,013$ нкат/л до $0,365 \pm 0,019$ нкат/л, $p < 0,001$, на «локальній перекисній» моделі; з $0,189 \pm 0,010$ нкат/л до $0,147 \pm 0,011$ нкат/л, $p < 0,05$, на «фосфоліпазній»; в тканинах ясен – з $10,18 \pm 0,84$ мккат/г до $23,90 \pm 1,06$ мккат/г, $p < 0,001$, на «локальній перекисній» і з $11,55 \pm 0,37$ мккат/г до $26,96 \pm 1,12$ мккат/г, $p < 0,001$, - на «фосфоліпазній») і посилення протеолізу в тканинах пародонта (зростання ЗПА в сироватці крові – з $0,148 \pm 0,023$ мккат/л до $0,260 \pm 0,020$ мккат/л, $p < 0,01$, на «локальній перекисній» моделі; з $0,124 \pm 0,011$ мккат/л до $0,237 \pm 0,012$ мккат/л, $p < 0,001$, на «фосфоліпазній»; в тканинах ясен – з $4,98 \pm 0,55$ мккат/г до $9,66 \pm 0,85$ мккат/г, $p < 0,001$, на «локальній перекисній» і з $5,66 \pm 0,61$ мккат/г до $12,33 \pm 0,92$ мккат/г, $p < 0,001$, - на «фосфоліпазній»; збільшення активності еластази в тканинах ясен з $36,3 \pm 1,1$ мккат/кг до $46,8 \pm 1,3$ мккат/кг, $p < 0,001$, ЛФ – з $7,45 \pm 1,14$ нкат/кг до $10,48 \pm 0,70$ нкат/кг, $p < 0,05$, на «вуглеводній» моделі). Відмінності ж при відтворенні пародонтиту на різних моделях полягають в термінах виникнення основних клінічних симптомів захворювання у щурів і в ступені вираженості запального або деструктивного компонентів дистрофічно-запального процесу.

В експерименті на «вуглеводній» моделі пародонтиту встановлено також зменшення активності кісткового ізофермента ЛФ в сироватці крові щурів (з $1,80 \pm 0,21$ нкат/л до $1,47 \pm 0,07$ нкат/л), що вказує на погіршення функціональної активності остеобластів, достовірне зниження вмісту кальцію в стегновій кістці (з $3,50 \pm 0,17$ ммоль/г до $2,65 \pm 0,14$ ммоль/г, $p < 0,001$) і тенденція до зниження його в альвеолярній кістці та достовірне зменшення питомої щільності стегнової кістки (з $1,78 \pm 0,04$ г/см³ до $1,54 \pm 0,08$ г/см³, $p < 0,02$) у щурів з пародонтитом, що, в свою чергу, свідчить про порушення процесу утворення кістки і погіршення її якісних характеристик.

Узагальнюючи теоретичні передумови і результати проведених досліджень, можна заключити, що посилена остеокластична резорбція і сповільнений темп формування кісткової тканини в сукупності визначають прогресуючу втрату альвеолярної кістки при пародонтиті. Це служить обґрунтуванням для

включення в комплекс засобів профілактики і лікування пародонтиту як препаратів, що знижують резорбтивну функцію остеокластів, так і засобів цілеспрямованої дії на формування остеобластами повноцінної кістки. Враховуючи отримані результати патогенетично обґрунтованим є застосування антиоксидантів, інгібіторів ФЛА₂, інгібіторів протеаз, що і обумовило вибір препаратів для подальших досліджень (Віталонг, ЕКСО, ІФСО, Біотрит-Дента).

В експерименті встановлено, що ЕКСО і Віталонг справляють виражену пародонтопротекторну дію, підтверджену достовірним зниженням ступеня атрофії альвеолярного відростка (щурів з пародонтитом - $35,68 \pm 0,89$ %; пародонтит + ЕКСО - $28,84 \pm 1,22$ %, $p < 0,001$; пародонтит + Віталонг - $28,98 \pm 0,93$ %, $p < 0,001$), антиоксидантні (по зниженню вмісту МДА – з $44,9 \pm 5,7$ мкмоль/кг у щурів з пародонтитом до $32,0 \pm 3,7$ мкмоль/кг при введенні ЕКСО і до $27,2 \pm 1,9$ мкмоль/кг, $p < 0,02$, при введенні Віталонга, і зростанню активності глутатіонредуктази в яснах), мембранотропні (по зниженню активності кислої фосфатази – відповідно, з $10,57 \pm 1,02$ нкат/кг до $5,63 \pm 0,58$ нкат/кг, $p < 0,001$, і до $6,14 \pm 0,48$ нкат/кг, $p < 0,001$) і протизапальні (по зниженню активності еластази - з $46,8 \pm 1,3$ мккат/кг до $40,1 \pm 2,2$ мккат/кг, $p < 0,02$, при введенні ЕКСО) властивості. При цьому антиоксидантна дія більш виражена у Віталонга, який містить в своєму складі прямі антиоксиданти, а протизапальна дія – у ЕКСО, мабуть, за рахунок наявності в сої інгібітору трипсину Кунітца.

Таким чином, встановлена здатність ЕКСО і Віталонга справляти антиоксидантну, протизапальну і мембранотропну дії на тканини пародонта щурів в умовах експериментального пародонтиту, на нашу думку, лежить в основі антирезорбтивної дії їх на альвеолярну кістку і забезпечує виражений пародонтопротекторний ефект.

У наступному експерименті також доведено пародонтопротекторну дію ЕКСО, ІФСО і Біотриту-Дента, про що свідчить достовірне зниження ступеня атрофії альвеолярного відростка після щоденного, протягом 30 днів, введення препаратів щурам з індукованим пародонтитом (рис. 1).

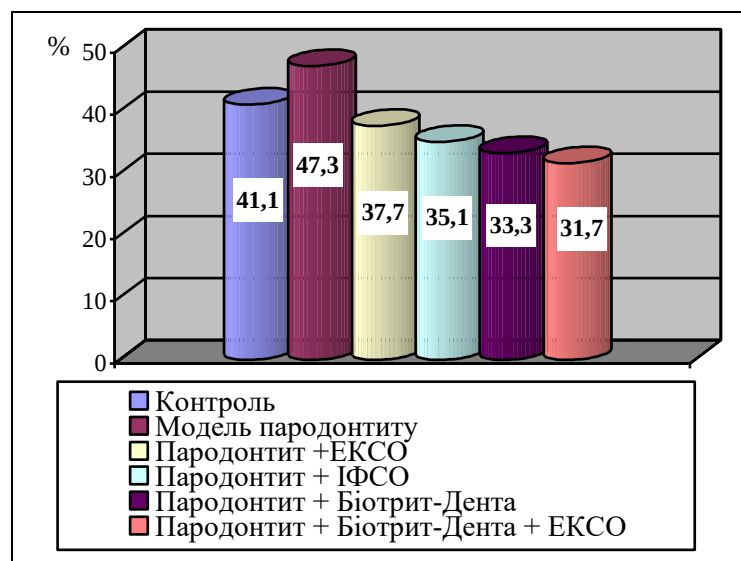


Рис.1. Вплив ЕКСО, ІФСО і Біотриту-Дента на ступінь атрофії альвеолярного відростка при індукованому пародонтиті у щурів.

Показники ступеня атрофії альвеолярної кістки у щурів з пародонтитом після введення ЕКСО і ІФСО стали навіть нижчі, ніж у інтактних тварин, на підставі чого можна зробити висновок, що дані препарати не тільки гальмують резорбцію кістки за рахунок відомої здатності ізофлавонів пригнічувати активність остеобластів, але і сприяють регенерації кісткових структур, стимулюючи остеобласти.

Введення Біотриту-Дента з лікувальною метою тваринам з індукованим пародонтитом ще значніше знижує показник ступеня атрофії альвеолярного відростка, що вказує на більш виражені остеотропні властивості препарату, оскільки до його складу спеціально введені відомі речовини, що підсилюють мінералізацію кісткової тканини.

При вивченні впливу препаратів соєвих ізофлавонів і Біотриту-Дента на показники кальцій-фосфорного обміну і метаболізм кісткової тканини при індукованому пародонтиті у щурів, встановлено, що вони сприяють збільшенню мінеральної насиченості і щільності кісткової тканини, підсилюють інтенсивність кісткового обміну і темп формування кістки, що характеризує їх виражені остеотропні властивості. Так, під дією ЕКСО збільшується вміст кальцію в стегновій кістці (з $2,65 \pm 0,14$ ммоль/г у щурів групи „модель пародонтиту” до $3,43 \pm 0,13$ ммоль/г, $p < 0,001$) та питома щільність кістки (з $1,54 \pm 0,08$ г/см³ до $1,86 \pm 0,13$ г/см³, $p < 0,05$). Під дією ІФСО визначається достовірний рост активності кістково-специфічної ЛФ в сироватці крові (з $1,47 \pm 0,07$ нкат/л до $2,22 \pm 0,18$ нкат/л, $p < 0,05$), рівня кальцію в стегновій (з $2,65 \pm 0,14$ ммоль/г до $3,76 \pm 0,06$ ммоль/г, $p < 0,001$) та альвеолярній (з $2,80 \pm 0,07$ ммоль/г до $3,17 \pm 0,15$ ммоль/г, $p < 0,05$) кістках, збільшується питома щільність стегнової кістки (з $1,54 \pm 0,08$ г/см³ до $1,96 \pm 0,06$ г/см³, $p < 0,001$). Крім того, виявлена здатність соєвих ізофлавонів значно знижувати рівень кальцію в крові (під дією ІФСО з $2,38 \pm 0,03$ ммоль/л до $2,25 \pm 0,04$ ммоль/л, $p < 0,05$) за рахунок депонування його в кістковій тканині підтверджує їх участь в регуляції кальцієвого обміну, що, головним чином, забезпечують естрогеноподібні ефекти ізофлавонів. Тобто ізофлавоони сої подібно до естрогенів, зв'язуючись із специфічними естроген-рецепторами, знижують чутливість кісткової тканини до резорбтивної дії паратгормону і підсилюють мобілізацію кальцію в кісткову тканину. Факт посилення депонування кальцію в кістці під дією ЕКСО і ІФСО підтверджений пізніше й іншими вченими за даними радіоізотопних досліджень (Сукманський О.І. із співав., 2001). При введенні Біотриту-Дента щурам з індукованим пародонтитом також визначається зростання активності кістково-специфічної ЛФ в сироватці крові (з $1,47 \pm 0,07$ нкат/л до $2,00 \pm 0,15$ нкат/л, $p < 0,05$), рівня кальцію в стегновій (з $2,65 \pm 0,14$ ммоль/г до $4,01 \pm 0,06$ ммоль/г, $p < 0,001$) та альвеолярній (з $2,80 \pm 0,07$ ммоль/г до $3,20 \pm 0,09$ ммоль/г, $p < 0,05$) кістках, збільшення питокої щільності стегнової кістки (з $1,54 \pm 0,08$ г/см³ до $1,91 \pm 0,09$ г/см³, $p < 0,05$), зниження рівня кальцію в крові (з $2,38 \pm 0,03$ ммоль/л до $2,18 \pm 0,04$ ммоль/л, $p < 0,001$).

Необхідно відзначити, що за антирезорбтивною дією на альвеолярну кістку, тобто по здатності гальмувати атрофію альвеолярного відростка щелеп, препарати у порядку убудування ефективності можна розташувати таким чином: Біотрит-Дента>ІФСО>ЕКСО. Найкращі результати отримані при поєднаному

введенні ЕКСО і Біотриту-Дента, що можна пояснити різними ефектами дії препаратів на процес ремоделювання кістки: ЕКСО в більшій мірі гальмує резорбцію шляхом зниження активності остеокластів, а Біотрит-Дента стимулює процес формування кістки та її мінералізацію. Потенціювання ефектів двох препаратів привело також до найбільшого показника щільності стегнової кістки ($2,04 \pm 0,03$ г/см³).

Результати біохімічних досліджень сироватки крові і тканин ясен показали, що препарати соєвих ізофлавононів, і в більшій мірі ІФСО, справляють більш виражену антиоксидантну дію на тканини пародонта (зниження рівня МДА з $28,5 \pm 3,4$ мкмоль/кг до $20,0 \pm 1,2$ мкмоль/кг, $p < 0,05$; підвищення активності каталази з $1,6 \pm 0,1$ мкат/кг до $2,3 \pm 0,2$ мкат/кг, $p < 0,001$), а Біотрит-Дента нормалізує показники ПОЛ і АОС в сироватці крові (зниження рівня МДА з $1,86 \pm 0,11$ мкмоль/л до $1,71 \pm 0,06$ мкмоль/л; підвищення активності каталази з $113,3 \pm 14,0$ мкат/л до $137,6 \pm 10,0$ мкат/л, СОД – з $3,1 \pm 0,4$ од. акт. до $4,2 \pm 0,3$ од. акт., $p < 0,05$), що можна пояснити специфічністю систем антиоксидантного захисту різних органів і тканин і різним впливом на них біологічно активних складових вивчаємих препаратів.

Таким чином, в експериментах у щурів з індукованим пародонтитом переконливо показано, що на процеси ремоделювання альвеолярної кістки можна впливати не тільки класичними остеотропними препаратами, що містять солі кальцію, фосфати, фториди і т.п. (в даному випадку Біотрит-Дента), але і препаратами з широким спектром протизапальної дії (антиоксидантної, мембранотропної), до яких належать Віталонг, ЕКСО, ІФСО.

Завданням клінічного розділу роботи було вивчення особливостей клінічної картини і характеру перебігу ГП у 338 хворих з різним ступенем розвитку (від початкового до III ступеня) і варіантами перебігу (хронічний або АФП) і визначення ролі різних місцевих чинників порожнини рота на стан пародонта.

Аналіз стану зубних рядів і тканин пародонта у хворих на ГП поч.-I, I ступеня показав, що у осіб молодого віку (середній вік - $24,8 \pm 0,7$ років) провідне значення в розвитку пародонтиту грають місцеві чинники порожнини рота, а саме незадовільна гігієна, мілкий присінок порожнини рота і аномалії прикріплення вуздечок губ, зубощелепові аномалії.

У хворих на ГП I-II, II ступеня (середній вік - $38,2 \pm 0,9$ років), також як у хворих на ГП поч.-I, I ступеня, в розвитку і подальшому прогресуванні пародонтиту грають роль зазначені місцеві чинники порожнини рота, але при цьому з'являються і чинники «порочного круга», тобто чинники ризику, що виникли унаслідок ГП, а саме вторинні деформації зубних рядів, патологія окремих зубів і прикусу, дефекти зубних рядів після видалення зубів, множинні вузли ТО.

ГП II-III, III ступеня характеризується різноманіттям форм і різними клінічними варіантами перебігу, вираженим резорбтивно-деструктивним процесом в альвеолярній кістці, значною втратою рівня епітеліального прикріплення, вторинними деформаціями і численними дефектами зубних рядів, що вимагає всесторонньої ретельної діагностики, аналізу і відповідного комплексного лікування за участю фахівців всіх стоматологічних спеціальностей – терапевтів, хірургів, ортодонтів, ортопедів (табл. 1).

Таблиця 1

Клінічна і анатомо-топографічна характеристика зубних рядів і тканин пародонта у хворих на генералізовані захворювання пародонта ($M \pm m$, абс. число / %, $n=338$)

Показники	ГП поч.-I, I ст.. (n=65)	ГП I-II, II ст. (n=103)	ГП II-III, III ст. (n=104)	ЮП (n=22)	ШПП (n=31)	Пародонтоз (n=13)
Середній вік	24,8 $\pm$ 0,7	38,2 $\pm$ 0,9	44,1 $\pm$ 0,6	21,2 $\pm$ 0,7	31,3 $\pm$ 0,5	46,1 $\pm$ 3,3
Поширеність карієсу зубів (%)	98,5 %	99,0 %	100 %	81,8 %	96,8 %	100 %
Інтенсивність карієсу, КПВ	8,4 $\pm$ 0,8	12,1 $\pm$ 0,7	14,0 $\pm$ 0,6	4,0 $\pm$ 0,7	9,6 $\pm$ 1,0	10,9 $\pm$ 1,5
Число зубів, видалених з приводу пародонтиту	0	0,18 $\pm$ 0,06	4,41 $\pm$ 0,41	0,55 $\pm$ 0,17	2,67 $\pm$ 0,42	2,69 $\pm$ 0,99
Число зубів з ВЕП більш 5 мм	0,54 $\pm$ 0,15	6,51 $\pm$ 0,46	19,83 $\pm$ 0,52	12,64 $\pm$ 1,45	19,55 $\pm$ 0,96	5,08 $\pm$ 1,50
Симптоматичний гінгівіт: - катаральний - гіпертрофічний - виразковий - десквамативний	51 / 78,5% 9 / 13,8% 5 / 7,7% -	90 / 87,4% 6 / 5,8% 5 / 4,9% 2 / 1,9%	95 / 91,3% 5 / 4,8% - 4 / 3,9 %	15 / 68,2% 5 / 22,7% 2 / 9,1% -	26 / 83,9% 5 / 16,1% - -	Клиноподібні дефекти 8 / 61,5% Патологічне стирання зубів 10 / 76,9%
Мілкий присінок порожнини рота	17 / 26,2%	22 / 21,4%	20 / 19,2%	8 / 36,4%	10 / 32,3%	1 / 7,7%
Аномалії прикріплення вуздечок	14 / 21,5%	15 / 14,6%	16 / 15,4%	12 / 54,5%	8 / 25,8%	2 / 15,4%
Зубощелепові аномалії: - скупченість зубів - деформації зубних рядів внаслідок пародонтиту	22 / 33,8% 15 / 23,1% -	40 / 38,8% 23 / 22,3% 14 / 13,6%	75 / 72,1% 15 / 14,4% 61 / 58,7%	19 / 86,4% 3 / 13,6% 16 / 72,7%	25 / 80,6% 11 / 35,5% 16 / 51,6%	7 / 53,8% 1 / 7,7% 4 / 30,8%
Наявність дефектів зубних рядів: - включених - кінцевих - включених і кінцевих	13 / 20% 12 1 -	58 / 56,3% 41 1 16	97 / 93,3% 57 4 36	10 / 45,5% 10 - -	20 / 64,5% 17 - 3	10 / 76,9% 7 - 3

Результати клінічного обстеження хворих ЮП і ШПП свідчать, що це найбільш складна патологія в плані прогнозу очікуваних результатів лікування. Характерним симптомом ШПП є швидка деструкція пародонтальної зв'язки і альвеолярної кістки, що призводить до значного зниження рівня прикріплення ясен в короткий термін, до збільшення висоти клінічної коронки зубів, що представляє труднощі для іммобілізації зубів і визначає несприятливий прогноз хірургічного лікування при зниженні глибини ПК менше 3 мм.

При клініко-рентгенологічному обстеженні хворих на пародонтоз нами встановлені істотні відмінності і виділені два варіанти клінічного перебігу захворювання (дійсний пародонтоз і пародонтоз, ускладнений запаленням), що необхідно враховувати при плануванні комплексного лікування.

Таким чином, встановлено, що залежно від віку хворих, від варіанту клінічного перебігу ГП або пародонтозу є особливості прояву тих або інших пародонтопатогенних чинників, які в сукупності визначають об'єм, етапність, послідовність проведення різних стоматологічних втручань (табл. 1).

За результатами багатофакторного кореляційного аналізу виявлено, що найбільш значущим серед всіх місцевих пародонтогенних чинників є низький рівень гігієни порожнини рота, що підтверджує провідну роль зубної бляшки в розвитку запальних і дистрофічно-запальних захворювань пародонта і необхідність проведення раціональної індивідуальної гігієни порожнини рота і ефективної антимікробної терапії у хворих на ГП. Так, сильний прямий кореляційний зв'язок встановлено між ГП Гріна-Вермільона і індексом РМА – $r = 0,705$ при $p < 0,001$; помірний прямий зв'язок – між ГП і ступенем кровоточивості ($r = 0,689$), ГП і глибиною ПК ($r = 0,439$), ГП і ВЕП ($r = 0,606$), ГП і ПІ Рассела ($r = 0,585$), ГП і ступенем рухливості зубів ($r = 0,562$) при $p < 0,001$.

Аналіз клінічної картини ГП показав неоднозначність ролі анатомо-топографічних порушень і ЗЩА, зокрема скупченості зубів і вторинних деформацій зубних рядів, в розвитку і прогресуванні ГП різного ступеня у осіб різного віку. У осіб з інтактним пародонтом і хворих на ХКГ, ГП поч.-І, І ст., разом з мікробним чинником (по ГП Гріна-Вермільона), значущу роль грає мілкий присінок (МП) порожнини рота. Встановлено помірний прямий кореляційний зв'язок між МП і ГП ($r = 0,416$), МП і індексом РМА ($r = 0,438$), МП і ПІ Рассела ($r = 0,348$), МП і ВЕП ($r = 0,348$) при $p < 0,001$. У хворих з більш важкими формами пародонтиту (ГП І-ІІ, ІІ ст., ГП ІІ-ІІІ, ІІІ ст., АФП) стає менш вираженим вплив гігієнічного стану на об'єктивні пародонтальні індекси (ГП і ПІ Рассела – $r = 0,370$ при $p < 0,001$), практично нівелюється роль анатомо-топографічних порушень, зокрема мілкого присінку порожнини рота, але при цьому зростає роль ЗЩА, особливо вторинних деформацій зубних рядів, одже і роль травматичної оклюзії в подальшому прогресуванні ГП, що указує на найважливіше значення методів ортодонтичної й ортопедичної корекції в комплексному лікуванні ГП. Так, встановлено помірний прямий кореляційний зв'язок між ЗЩА і ПІ Рассела ($r = 0,346$), ЗЩА і ВЕП ($r = 0,336$), вторинними деформаціями і ПІ Рассела ($r = 0,430$), вторинними деформаціями і ВЕП ($r = 0,481$) при $p < 0,001$.

За даними клініко-рентгенологічного обстеження встановлено, що 100 % хворих на ГП потребує консервативного лікування, 78,1% – хірургічного

лікування (операцій вестибулопластики, френулопластики, гінгівоостеопластики), 42,6 % - ортодонтичного лікування і 74,0 % - ортопедичного лікування (шинування рухомих зубів, протезування дефектів зубних рядів), що підкреслює необхідність міждисциплінарного підходу до лікування кожного пацієнта. Розглянуті клінічні, рентгенологічні, анатомо-топографічні, статистичні ознаки, що характеризують чинники ризику і особливості стану пародонта у хворих з різним ступенем ГП, з супутньою системною патологією, з АФП (ЮП і ШПП) і пародонтозом, повинні служити підставою для розробки методів профілактики і диференційованого пародонтологічного лікування.

Проведені мікробіологічні дослідження показали, що склад мікрофлори пародонтальних кишень у хворих на ГП має полімікробний характер. У всіх 189 обстежених виділені асоціації мікроорганізмів, представників різних видів бактерій і дріжджових грибів: у 129 хворих (68,3 %) виділені аеробно-анаеробно-грибкові асоціації, у 30 (15,9 %) – аеробно-анаеробні асоціації, у 21 (11,1 %) – анаеробно-грибкові асоціації, у 8 (4,2 %) хворих виділили аеробні бактерії і гриби і у 1 хворого (0,5 %) – тільки аеробні бактерії. Серед мікроорганізмів ПК хворих на ГП різного ступеня, домінують: серед аеробних і факультативних бактерій – стафілококи (у 55,6 % хворих), стрептококи (у 22,8 %) і кишкова паличка (у 17,5 %); серед факультативних анаеробів – *Capnocytophaga spp.* (у 21,7 %); серед облігатних анаеробів – фузобактерії (у 35,4 %) і *Prevotella spp.* (у 23,3 %); серед патогенних дріжджових грибів – гриби роду *Candida* (у 55,6 % обстежених) і *Cryptococcus neoformans* (у 56,6 %).

Результати бактеріологічних досліджень свідчать про значну варіабільність частоти виділення різних мікроорганізмів з ПК залежно від ступеня і характеру перебігу пародонтиту. Одже одні і ті ж види бактерій і грибів можуть виділятися з однаковою частотою і рівнем обсіменіння у хворих як з поч.-І ступенем ГП, так і у хворих на ГП ІІІ ступеня, як при хронічному, так і при загостреному перебігу ГП. Відсутність істотних відмінностей у складі й структурі мікробних асоціацій ПК дозволяє судити про те, що в основі прояву пародонтопатогенними бактеріями ушкоджуючої дії на пародонт лежить не сама присутність їх в пародонтальній кишені, а неспроможність захисних факторів тканин пародонта, порожнини рота й макроорганізму в цілому.

Переважає виділення аеробно-анаеробно-грибкових асоціацій із значною кількістю факультативних і облігатних анаеробів і дріжджових грибів є підставою для включення в комплексну терапію ГП антианаеробних, протигрибкових і імуномодельюючих препаратів.

В результаті проведених бактеріологічних досліджень з визначення *in vitro* чутливості виділених штамів бактерій до антибіотиків встановлено, що вони мають різну активність стосовно представників аеробної, факультативної й анаеробної флори. Найбільш перспективними відносно всього спектру мікрофлори ПК у хворих на ГП є антисептики хлоргексидин і декаметоксин і антибіотики – амоксилав, доксициклін, кліндаміцин, ципрофлоксацин і офлоксацин. Так, амоксицилін/клавуланат проявляє бактерицидну дію відносно 75 % штамів актиноміцетів, 100 % пептострептококів, 95,7 % штамів *Capnocytophaga*

spp., 91,7 % штамів *Prevotella spp.*, 87,0 % штамів *Porphyromonas spp.*, 87,5 % - *Bacteroides spp.* і 94,4 % - *Fusobacterium spp.* Звертає на увагу факт досить низької антимікробної активності лінкоміцину і метронідазолу до досліджуваних збудників, хоча вони вважалися препаратами вибору при гнійно-запальних процесах щелепно-лицьової ділянки. Очевидно, в силу значної мінливості властивостей мікроорганізмів має місце зміна чутливості бактерій до відомих препаратів і збільшення кількості антибіотикорезистентних штамів. Установлено, що чутливими до метронідазолу виявилися лише 53,3 % штамів стафілококів, 50 % пептострептококів, 45,5 % штамів *Capnocytophaga spp.*, 52,2% штамів *Prevotella spp.*, 78,3 % порфіромонад, 63,6 % штамів *Bacteroides spp.* і 55,1 % - *Fusobacterium spp.*; повністю резистентні до нього актиноміцети. Чутливими до лінкоміцину виявилися тільки 45,5 % стрептококів, 58,1 % пептострептококів, 50 % актиноміцетів, 45,8 % капноцитофагів, 52 % штамів *Bacteroides spp.*, 48,9 % штамів *Prevotella spp.* і 61,1 % штамів *Fusobacterium spp.* Виявлені розходження в здатності стримувати ріст колоній окремих патогенів диктують необхідність призначення антибіотиків тільки після попереднього вивчення мікрофлори ПК у кожного хворого.

На основі отриманих даних були розроблені й апробовані методи раціональної антимікробної терапії ГП, суть яких полягає в місцевому застосуванні хлоргексидин- і декаметоксинвмісних препаратів і системному призначенні (строго за показаннями) одного з вищеперелічених або комбінації антибіотиків.

Оцінку ефективності антимікробної терапії проводили у 26 хворих на ГП за результатами клінічного спостереження, повторного бактеріологічного дослідження вмісту ПК або грануляцій, виділених під час клаптевих операцій з глибоких кісткових кишень, біохімічних досліджень грануляційної тканини і вивчення вмісту цитокінів в ЯР після закінчення курсу антибіотикотерапії. Найкращі результати отримані у хворих на ГП, що приймали далацин Ц (кліндаміцин): при мікробіологічному контролі ПК визначене повне зникнення або різке зниження частоти виділення і рівня обсіменіння мікроорганізмів в клінічному матеріалі. Біохімічними дослідженнями встановлена виражена тенденція до зниження концентрації білка, достовірне зниження вмісту МДА ($p < 0,001$), зростання активності глутатіон-редуктази ($p < 0,001$) і тенденція до зниження активності кислої фосфатази в грануляційній тканині після прийому далацина Ц. Застосування кліндаміцину при лікуванні хворих з важкими формами ГП призвело до зниження вмісту ІЛ-1 β (з $39,9 \pm 9,6$ пкг/мл до $13,0 \pm 5,3$ пкг/мл, $p < 0,05$) і ФНО α (з $60,8 \pm 5,4$ пкг/мл до $44,1 \pm 5,3$ пкг/мл, $p < 0,05$) і тенденції до зниження рівня ІЛ-6 в ясенній рідині, що вказує на позитивну дію антибіотика на подальший перебіг дистрофічно-запального процесу в тканинах пародонта. При цьому застосування далацина Ц не викликало погіршення показників імунограми крові у обстежених хворих, а деякі показники навіть покращились і наблизилися до аналогічних показників у здорових донорів.

Таким чином, показана можливість шляхом раціонального призначення антимікробних засобів впливати на процеси ремоделювання альвеолярної кістки, а саме знизити інтенсивність остеокластичної резорбції за рахунок

ерадикації пародонтопатогенів і зменшення тим самим впливу ЛПС на остеокласти, а також зниження продукції прозапальних цитокінів, зокрема ФНО α , ІЛ-1 β , ІЛ-6, що також впливають на остеокластогенез (рис. 2).

Комплексні імунологічні дослідження з оцінкою стану місцевого імунітету порожнини рота, цитокінової регуляції в тканинах пародонта, системного імунітету і неспецифічної резистентності організму за показниками крові, ротової і ясенної рідини, ротових змивів проведені у 271 людини без супутньої системної патології у віці 17-58 років. Відсутність значних відмінностей між основними показниками клінічного аналізу крові, лейкоцитарної формули, імунограми крові, рівня цитокінів в сироватці крові у хворих на ГП різного ступеня і з АФП указує на те, що регуляція запальних і імунологічних реакцій здійснюється безпосередньо у вогнищі хронічного запалення тканин пародонта. При цьому визначаються неоднозначні зміни в системі місцевого імунітету порожнини рота і тканин пародонта, які проявляються залежно від ступеня пошкодження пародонта і активації імунних механізмів.

Так, у хворих на ХКГ і ГП поч.-І, І ст. спостерігається значна інфільтрація тканин пародонта нейтрофілами (за показниками ступеню еміграції лейкоцитів), високий рівень фагоцитозу (зріст значення НСТ(b) з $0,11 \pm 0,003$ у.о. у здорових осіб до $0,15 \pm 0,0015$ у.о. у хворих на ГП поч.-І, І ст., $p < 0,05$), стабільний баланс між про- і протизапальними цитокінами (при ХКГ рівень ІЛ-1 β в ЯР - $208,5 \pm 52,2$ пкг/мл, ІЛ-4 - $156,7 \pm 65,5$ пкг/мл; при загостреному перебігу ГП поч.-І, І ст. вміст ІЛ-1 β в ЯР - $119,3 \pm 34,1$ пкг/мл, ІЛ-4 - $129,1 \pm 69,6$ пкг/мл), підвищений вміст специфічних антитіл – SIgA, IgA, IgG у РР і ЯР, що указує на перебіг запалення в пародонті з переважанням гуморальної імунної відповіді.

У хворих ГП І-ІІ, ІІ ст. також визначається масивна інфільтрація тканин нейтрофілами, високий ступінь їх функціонального роздратування і здібності до фагоцитозу, достатній вміст специфічних антитіл, але при цьому спостерігається зниження цитокінутворючої активності макрофагів і лімфоцитів і дисбаланс між про- і протизапальними цитокінами (рівень ІЛ-1 β в ЯР - $44,0 \pm 12,1$ пкг/мл, ІЛ-6 - $138,8 \pm 43,0$ пкг/мл, ФНО α - $62,0 \pm 8,2$ пкг/мл, а ІЛ-4 - $16,3 \pm 11,5$ пкг/мл), що характеризує помірне зниження неспецифічної резистентності.

У хворих на ГП ІІ-ІІІ, ІІІ ст. визначена значна інфільтрація тканин нейтрофілами, їх гіперактивація (зріст значення НСТ(b) до $0,17 \pm 0,006$ у.о. при загостреному перебігу, $p < 0,001$) з підвищеною вірогідністю до руйнування і реалізації деструктивного потенціалу (високі значення ЛКТ: $1,70 \pm 0,04$ у.о. при загостреному перебігу і $1,56 \pm 0,02$ у.о. у осіб з інтактним пародонтом, $p < 0,005$), зниження цитокінутворючої активності макрофагів і лімфоцитів (високі показники РГМЛ с Кон-А: $109,6 \pm 3,4$ % при загостреному перебігу і $52,8 \pm 1,0$ % у здорових осіб), переважання прозапальних цитокінів над протизапальними (рівень ІЛ-1 β в ЯР - $43,5 \pm 12,6$ пкг/мл, ІЛ-6 - $122,9 \pm 12,2$ пкг/мл, ФНО α - $60,5 \pm 6,3$ пкг/мл, а ІЛ-4 - $3,5 \pm 3,5$ пкг/мл), зниження показників специфічної імунної резистентності (SIgA і IgG у РР, IgA і IgG у крові, IPI), що указує на перебіг запалення в пародонті з переважанням клітинної імунної відповіді і високий ризик подальшої деструкції пародонтальної зв'язки і альвеолярної кістки.

У хворих з АФП виявлена найбільш значна інфільтрація тканин нейтрофілами при декомпенсації їх фагоцитарної функції (зниження значення НСТ(s) з $1,16 \pm 0,04$ у.о. у здорових осіб до $0,80 \pm 0,018$ у.о. у хворих з АФП) і високому деструктивному потенціалі (ЛКТ: $1,70 \pm 0,06$ у.о. і $1,56 \pm 0,02$ у.о. у осіб з інтактним пародонтом, $p < 0,05$), зниження цитокінотворюючої активності макрофагів і лімфоцитів (високий показник РГМЛ с Кон-А: $88,3 \pm 1,4$ %), переважання прозапальних цитокінів над протизапальними (рівень ІЛ- 1β в ЯР - $26,7 \pm 5,3$ пкг/мл, ІЛ-6 - $149,5 \pm 30,5$ пкг/мл, ФНО α - $43,8 \pm 6,5$ пкг/мл при повній відсутності ІЛ-4), найнижчі показники імунної резистентності (достовірне зменшення абс. числа CD2, CD3, CD4-лімфоцитів, ІРІ, вмісту ІgA і ІgG у крові, SІgA і ІgG у РР), що характеризує найбільш несприятливий варіант перебігу запалення в пародонті з розвитком необоротної деструкції пародонтальної зв'язки і альвеолярної кістки.

Встановлено, що загострення хронічного запалення в пародонті відбувається при безпосередній участі лейкоцитів: в умовах посиленої інфільтрації тканин нейтрофілами (за показниками ЕС, ЕП і ЕІ), їх активації (по НСТ(b) і НСТ(s)) і підвищенні мікробіцидного потенціалу (по ЛКТ), зростання активності прозапальних цитокінів (ІЛ- 1β , ФНО α) при зниженні рівня протизапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-10), посиленої продукції специфічних антитіл (SІgA у РР і ЯР, ІgA і ІgG у крові).

При аналізі значущості взаємозв'язків між показниками імунної і неспецифічної резистентності організму і станом тканин пародонта (за даними багатофакторного кореляційного аналізу) виявлено, що найбільший вплив на пародонт справляють чинники місцевого імунітету порожнини рота і тканин пародонта (вміст лізоциму, SІgA, ІgA, ІgG в РР і ЯР, β -лізинів у РР), функціональна активність нейтрофілів (по тесту НСТ(b), РГМЛ), макрофагів (за вмістом ІЛ- 1β), лімфоцитів (ІЛ-4) і системи комплемента (С3-компонент), а також деякі загальні ендogenous чинники – ступінь ендogenous інтоксикації організму (по титру Р-білків) і вираженість вторинного імунодефіциту (по ІРІ).

При цьому на ступінь запалення в тканинах пародонта (по індексу РМА) в більшій мірі впливають гуморальні чинники імунітету – процес продукції специфічних антитіл (рівень SІgA, ІgA, ІgG в РР і ЯР; ІgA і ІgG в крові), концентрація факторів бактеріцидності - β -лізинів, лізоциму.

Прогресуванню ж деструктивних процесів в пародонті (по показнику ВЕП) сприяє значна інфільтрація тканин пародонта лейкоцитами (по показнику ЕС), порушення цитокінової регуляції (по РГМЛ, вмісту ІЛ- 1β , ІЛ-4 в ЯР), подальше посилювання Т-клітинного імунодефіциту (по ІРІ).

На підставі отриманих даних нами розроблено й обґрунтовано методи імунокорегуючої терапії ГП, що включають місцеве застосування препарату-імуномодулятору бактерійного походження Імудона і системне тривале призначення адаптогенів на основі рослинних поліфенолів, зокрема Біотриту-Дента.

Проведені клінічні, імунологічні й мікробіологічні дослідження з оцінки терапевтичної ефективності Імудона у 32 хворих на ГП поч.-І, І ст. показали, що препарат проявляє протизапальну (достовірно знижує індекси РМА, РМА Parma, кровоточивості, ІІ Рассела), імуномодельючу (нормалізує рівень SІgA,

IgA, IgG і титру β -лізинів у РР, вміст SIgA і IgA у ЯР, знижує концентрацію ІЛ-1 β у ЯР з $195,8 \pm 30,0$ пкг/мл до лікування до $130,6 \pm 21,6$ пкг/мл після лікування і ІЛ-6, відповідно, з $151,8 \pm 33,1$ пкг/мл до $56,3 \pm 9,1$ пкг/мл, $p < 0,05$) та антимікробну (за результатами бакпосівів) дії на тканини пародонта і може бути використаний в комплексному лікуванні ГП.

В результаті клініко-лабораторних досліджень з оцінки ефективності Біотриту-Дента у 24 хворих з загостреним і хронічним перебігом ГП поч.-І, І ст. встановлено, що препарат надає виражену лікувальну дію на тканини пародонта, що підтверджується позитивною динамікою зміни пародонтальних індексів, сприяє зниженню напруженості місцевого імунітету, про що свідчить тенденція до зменшення вмісту лізоциму і SIgA і достовірне зниження рівня IgA і IgG у РР, підвищених унаслідок розвитку запалення в тканинах пародонта порівняно з групою осіб з інтактним пародонтом, нормалізує показники системного імунітету і неспецифічної резистентності організму. Під дією адаптогена спостерігається збільшення абс. числа лімфоцитів ($p < 0,05$), лімфоцитів з фенотипами CD2 ($p < 0,05$), CD3 ($p < 0,05$), CD4, CD8, CD19, CD22 та їх функціональної активності, тенденція до зростання ІРІ, підвищення метаболічної активності нейтрофілів (по НСТ(b)) і цитокінутворюючої активності Т-лімфоцитів (зниження показника РГМЛ з Кон-А), зріст рівня лізоциму у крові. Отримані показники місцевого і системного імунітету в сукупності характеризують здатність Біотриту-Дента надавати виражену імуномодельную дію, що з виявленими раніше антиоксидантними, протизапальними й остеотропними властивостями вказує на доцільність застосування його в комплексному лікуванні хворих на ГП.

З метою визначення можливого впливу порушень мінерального обміну, метаболічних остеопатій на процеси ремоделювання альвеолярної кістки проаналізовано показники кальцій-фосфорного гомеостазу, метаболізму кісткової тканини (по активності ЛФ і рівню остеокальцину в крові) і остеоденситометрії у 148 пацієнтів різних вікових груп з ГП різного ступеня.

Встановлено, що в різному віці і на різних стадіях розвитку ГП мають місце різнопланові порушення мінерального обміну і метаболізму кісткової тканини, які можуть сприяти прогресуванню деструктивно-резорбтивних процесів в альвеолярній кістці і вимагають обов'язкової диференційованої корекції препаратами направленої остеотропної дії. Так, у осіб старшої вікової групи (46-65 років) виявлене значне зниження рівня кальцію в крові – до $2,00 \pm 0,23$ ммоль/л. У осіб молодого віку з АФП, на тлі посиленої резорбції альвеолярного відростка під дією місцевих чинників, активізуються процеси формування кістки, про що свідчить зростання активності ЛФ (з $57,0 \pm 10,4$ Од./л у хворих на ГП І-ІІ, ІІ ст. до $83,8 \pm 12,5$ Од./л у хворих з АФП) і вміст остеокальцину (з $6,70 \pm 1,89$ мкг/л до $9,64 \pm 1,58$ мкг/л, відповідно) в крові. У осіб середньої вікової групи (35-45 років) визначається зниження активності ЛФ в сироватці крові з посиленням ступеня ГП (з $90,9 \pm 14,7$ Од./л у хворих на ГП поч.-І, І ст. до $76,2 \pm 9,8$ Од./л у хворих на ГП ІІ-ІІІ, ІІІ ст.), тобто важкі форми пародонтиту протікають при нижчому темпі ремоделювання кістки.

В результаті вивчення СФСКТ у хворих на ГП різного ступеня і з АФП встановлено, що у 43 % обстежених генералізований пародонтит розвивається

на фоні нормального СФСКТ, а 57 % хворих ГП мають порушення СФСКТ: остеопенію (45%), остеопороз (4 %), остеосклероз (8 %), тобто у більшості хворих на перебіг ГП впливають системні порушення стану кісткової тканини. Це підтверджується результатами багатофакторного кореляційного аналізу: встановлено статистично значущий, помірний, зворотний кореляційний зв'язок між ПІ Рассела і індексом міцності кістки ($r = -0,326$, $p < 0,05$).

Узагальнюючи результати проведених клініко-рентгенологічних, мікробіологічних, імунологічних досліджень, вивчення особливостей мінерального обміну і метаболізму кісткової тканини у хворих на ГП, можна з упевненістю говорити про різні патогенні чинники і різну силу їх дії на пародонт залежно від віку, статі, характеру перебігу захворювання, неспецифічної і імунної резистентності організму загалом і тканин пародонта зокрема, наявності супутньої патології, що визначає необхідність диференційованого підходу до лікування кожного конкретного пацієнта.

Відповідно до отриманих результатів нами визначені шляхи терапевтичної корекції процесу ремоделювання альвеолярної кістки у хворих на ГП, що включають: раціональну антимікробну, протизапальну, імунокорегуючу, остеотропну терапію; хірургічне, ортодонтичне і ортопедичне лікування (за показаннями) і підтримуючу терапію на етапі стабілізації патологічного процесу в тканинах пародонта. Весь запропонований терапевтичний комплекс передбачає 3 напрями: (1) зниження інтенсивності остеокластичної резорбції шляхом проведення адекватних методів антимікробної, протизапальної, імунокорегуючої терапії, усунення травматичних чинників (корекція м'яких тканин присінку), ліквідації травматичної оклюзії (ортодонтична і ортопедична корекція); (2) безпосередня дія на вогнище хронічного запалення тканин пародонта хірургічними методами – ліквідація пародонтальних кишень; (3) посилення темпу формування кістки, поліпшення її якості шляхом регуляції адаптаційно-трофічних систем організму (прооксидантно-антиоксидантної, протеазно-інгібіторної та ін.), нейро-ендокринної функції за допомогою препаратів-біорегуляторів – рослинних поліфенолів, антиоксидантів, фосфоліпідів (рис. 2).

Для їх реалізації були розроблені алгоритм лікування і схеми диференційованої терапії ГП залежно від ступеня розвитку і клінічного варіанту перебігу захворювання з урахуванням виділених клініко-діагностичних критеріїв і стану процесу ремоделювання альвеолярної кістки.

Проведено комплексне лікування 341 хворого: 262 хворих на ГП різного ступеня, 15 хворих на ГП II-III ступеня з системною патологією, 21 хворий ЮП, 30 хворих ШПП і 13 хворих на пародонтоз. Антибіотикотерапія проведена у 136 хворих на ГП. Виконано 41 операцію по поглибленню присінку порожнини рота (вестибулопластика), 32 операції пластики вуздечок верхньої і нижньої губи (френулопластика), операції пластики альвеолярного відростка після видалення зубів у 5 хворих, у 183 хворих операції гінгівоостеопластики – клаптеві операції (модифікація методу по Відману-Нейману-Цешинському) – тотальні на верхній і нижній щелепах або в області окремих зубів і фрагментів зубного ряду. Для заміщення кісткових дефектів використовували остеопластичний матеріал «Коллапан-Л» («Інтермедапатіт», Росія).

Ортодонтичне лікування проведено у 36 хворих: у 10 хворих застосовували знімні ортодонтичні апарати, у 26 – незнімні апарати, брекет-системи. Ортопедичне лікування – шинування зубів і протезування дефектів зубних рядів – проведено у 97 хворих на ГП, з АФП і пародонтозом. Найчастіше виготовляли металокерамічні суцільнолиті конструкції (у 64 осіб) і сучасні бюгелеві протези на замкових кріпленнях (аттачментах) (у 23 хворих). На жаль, повністю закінчили лікування тільки 159 з 341 хворого, що склало 46,6 %. Встановлено, що чим гірше клінічна картина захворювання, вище ступінь ГП, тим менше відсоток хворих, що пройшли весь курс необхідного пародонтологічного лікування. Це, в першу чергу, характеризує незадовільну мотивацію їх до лікування. В результаті проведеного аналізу «задовільною» можна рахувати мотивацію тільки у 120 з 341 хворого, що склало 35,2 %, відповідно 64,8 % хворих на ГП мають «незадовільну» мотивацію до лікування.

Ефективність запропонованого комплексного лікування хворих підтверджена найближчими і віддаленими результатами спостереження строком від 1 року до 8 років. Найкращі результати лікування отримані у хворих на ГП з повністю закінченим лікуванням, тобто всім комплексом необхідних хірургічних, ортодонтичних і ортопедичних втручань, а також у пацієнтів із задовільною мотивацією до лікування. Переконливими рентгенограмами показана ефективність хірургічних, ортодонтичних й ортопедичних методів впливу на кісткову тканину альвеолярного відростка.

Таким чином, в роботі обґрунтовано і показано, що в результаті раціональної антимікробної терапії для елімінації пародонтопатогенних бактерій і зниження впливу LPS, протизапального лікування з метою блокади каскаду реакцій з виділенням продуктів ВРО, цитокінів, ейкозаноїдів, впливу на функціональну активність лейкоцитів для корекції цитокінової регуляції, хірургічного лікування, а саме ліквідації пародонтальних кишень, як вогнищ хронічного запалення, ортодонтичної й ортопедичної корекції ТО, ліквідації травматичного синдрому можливо понизити інтенсивність остеокластичної резорбції, а шляхом тривалого застосування препаратів рослинних поліфенолів – стимулювати процес формування кістки і підвищити її мінеральну щільність, що в сукупності приводить до тривалої стабілізації дистрофічно-запального процесу в тканинах пародонта, зниженню темпу втрати альвеолярної кістки у хворих на ГП.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної наукової проблеми, яка полягає в розробці і патогенетичному обґрунтуванні концепції міждисциплінарного підходу до комплексного лікування генералізованого пародонтиту, що передбачає послідовне, поетапне виконання методів консервативного, хірургічного, ортодонтичного, ортопедичного лікування і підтримуючої терапії з постійною корекцією процесу ремоделювання альвеолярної кістки.

1. В результаті відтворення пародонтиту у щурів з використанням трьох різних експериментальних моделей встановлена односпрямованість механізмів деструкції альвеолярної кістки. Незалежно від пускового етіотропного чинника у тварин встановлені інтенсифікація ПОЛ на тлі виснаження АОС, підвищення активності ФЛА₂ в тканинах, посилення протеолізу.

2. У двох експериментах на «вуглеводній» моделі пародонтиту у щурів показана здатність препаратів на основі прямих антиоксидантів і лецитину (Віталонг), ізофлавоноів сої (ЕКСО, ІФСО), адаптогену біотриту (Біотрит-Дента) справляти антиоксидантну, протизапальну й мембранотропну дію на тканини пародонта, що лежить в основі їх антирезорбтивної дії на альвеолярну кістку і забезпечує виражений пародонтопротекторний ефект, визначений по достовірному зниженню ступеня атрофії альвеолярного відростка.

3. За результатами багатофакторного кореляційного аналізу виявлено, що найбільш значущим серед місцевих пародонтогенних чинників є низький рівень гігієни порожнини рота (сильний, прямий зв'язок з індексом РМА – $r = 0,705$, $p < 0,001$; помірний з ПІ – $r = 0,585$, $p < 0,001$). Серед немікробних чинників найбільш значущим у молодому віці, у хворих на ХКГ і ГП поч.-І, І ст., є мілкий присінок порожнини рота (з індексом РМА – $r = 0,438$, $p < 0,001$), а у хворих на ГП ІІ, ІІІ ст. і з АФП – вторинні деформації зубних рядів і патологія окремих зубів, що розвинулися унаслідок пародонтиту (з ВЕП – $r = 0,481$, $p < 0,001$).

4. У хворих на ГП різного ступеня і з АФП виділені переважно аеробно-анаеробно-грибкові асоціації пародонтальних кишень (у 68,3 % обстежених), що містять в середньому 3,6 видів мікроорганізмів, із значним переважанням факультативних і облігатних анаеробів і дріжджових грибів. Встановлена роль патогенних штамів стафілококів (*S. haemolyticus*, *S. auricularis*), стрептококів (*Str. pyogenes*), *Bacteroides* spp. у загостренні ГП.

5. При визначенні чутливості виділених штамів аеробних, факультативних і анаеробних бактерій до антибіотиків встановлено, що найбільш ефективними відносно всього спектру мікрофлори пародонтальних кишень є амоксиклав, доксициклін, кліндаміцин, цефотаксим, ципрофлоксацин і офлоксацин. Серед антимікотиків найбільшу активність відносно дріжджових грибів р. *Candida* і *Cryptococcus neoformans* справляють флуконазол та ітраконазол.

6. Застосування кліндаміцину (Далацину Ц) у хворих із загостреним перебігом ГП ІІ-ІІІ, ІІІ ступеня і з АФП сприяє швидкому поліпшенню клінічної картини, викликає повне зникнення або різке зниження частоти виділення і рівня обсіменіння мікрофлори ПК, нормалізує біохімічні показники в грануляційній тканині ПК (вміст білку і МДА, активність глутатіон-редуктази і кислій фосфатази), достовірно знижує вміст ІЛ-1 β і ФНО α ($p < 0,05$) в ясенній рідині.

7. Порівняльний аналіз вмісту цитокінів (ІЛ-1 β , ФНО α , ІЛ-6, ІЛ-4) в ясенній рідині і сироватці крові та імуноглобулінів (SIgA, IgA, IgG) в ротовій і ясенній рідинах хворих на ГП указує на місцеві імунорегуляторні механізми – переважну продукцію цитокінів і специфічних антитіл у вогнищі запалення тканин пародонта.

8. Встановлено, що на ранніх стадіях запалення тканин пародонта (ХКГ, ГП поч.-І, І ст.) переважає функція Т-лімфоцитів-хелперів 2 типу (Th2), тобто гуморальна імунна відповідь, про що свідчить зростання числа В-лімфоцитів (CD19, CD22), вміст IgA і IgG в крові ($p < 0,05$) і високі титри ІЛ-4 в ясенній рідині. У хворих на ГП II-III, III ст. і з АФП переважає функція Th1 і клітинно-опосередкована імунна відповідь, що підтверджується високими титрами ФНО α в ясенній рідині і сироватці крові на фоні практично повної відсутності ІЛ-4 в ясенній рідині і приводить до недостатності В-ланки імунітету (зниження абс. числа CD19-лімфоцитів) і зниження рівня IgA і IgG в крові ($p < 0,001$).

9. Розроблено й обгрунтовано метод раціональної імунокорегуючої терапії ГП, що включає місцеве застосування імуномодулятора Імудона і системне тривале призначення адаптогенів на основі рослинних поліфенолів, зокрема Біотриту-Дента. Показана здатність Імудона знижувати концентрацію ІЛ-1 β і ІЛ-6 в ясенній рідині. Під дією Біотриту-Дента визначається достовірне зростання числа лімфоцитів з фенотипами CD2, CD3, тенденція до зростання ІРІ (CD4/CD8), підвищення метаболічної активності нейтрофілів (по НСТ(b)) і цитокінутворюючої активності Т-лімфоцитів (зниження показника РГМЛ з Кон А), зростання рівня лізоциму в крові.

10. Встановлено, що у 43% обстежених генералізований пародонтит розвивається на фоні нормального СФСКТ, а у 57% хворих на ГП є порушення СФСКТ: остеопенія (у 45%), остеопороз (у 4%), остеосклероз (у 8%). За даними кореляційного аналізу визначено статистично значущий, помірний, зворотний зв'язок між ПІ і індексом міцності кістки ($r = -0,326$, $p < 0,05$), що свідчить про значний вплив стану кісткової тканини опорного скелета на пародонт.

11. Виявлено, що 78,1 % хворих на ГП і з АФП має потребу у хірургічному лікуванні (операціях вестибулопластики, френулопластики, гінгівоостеопластики), 42,6 % - в ортодонтичному лікуванні і 74,0 % - в ортопедичному лікуванні (шинуванні рухомих зубів, протезуванні дефектів зубних рядів). Розроблено алгоритм і схему диференційованої терапії ГП залежно від ступеня і варіанту клінічного перебігу ГП з урахуванням виділених клініко-діагностичних критеріїв і стану процесу ремоделювання альвеолярної кістки.

12. Показано, що віддалені результати і довгостроковий прогноз визначаються мотивацією хворих до лікування. Тільки 35,2 % хворих на ГП мають «задовільну» мотивацію, 64,8 % - «незадовільну». Найкращі віддалені результати комплексного лікування відмічені у хворих з «задовільною» мотивацією, і які одержали повний об'єм необхідної стоматологічної допомоги.

13. За даними рентгенографії альвеолярного відростка у 89,5 % хворих на ГП II-III, III ступеня і з АФП встановлені позитивні результати операції гінгівоостеопластики у віддалені терміни (від 1 до 8 років), при цьому у 23,2 % оперованих хворих на рентгенограмах визначається виражений приріст кісткової тканини.

14. Найближчими і віддаленими результатами клініко-рентгенологічного обстеження хворих встановлено, що ліквідація вузлів травматичної оклюзії, відновлення цілісності зубних рядів та їх функціональної активності методами

ортодонтичного й ортопедичного лікування ГП приводять до поліпшення стану і зниження темпу втрати альвеолярної кістки, до тривалої стабілізації дистрофічно-запального процесу в тканинах пародонту.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендується при первинному клініко-діагностичному обстеженні хворих на ГП запрошення лікарів різних стоматологічних спеціальностей (терапевт, хірург, ортодонт, ортопед) для складання плану комплексного лікування, визначення об'єму і послідовності виконання всіх необхідних втручань.

2. З метою адекватного вибору препаратів для антимікробної терапії ГП необхідно проводити дослідження мікрофлори пародонтальних кишень у кожному конкретному випадку з визначенням чутливості виділених бактерій і грибів до антимікробних засобів. При неможливості виконання мікробіологічних досліджень рекомендується: для місцевої антимікробної терапії – хлоргексидин- і декаметоксинвмісні препарати; для системної антибіотикотерапії (строго за показаннями) – амоксиклав, доксициклін, кліндаміцин, ципрофлоксацин з призначенням за загальноприйнятими схемами застосування.

3. Для корекції порушень місцевого імунітету порожнини рота, неспецифічної та імунної резистентності тканин пародонта рекомендується прийом препарату-імуномодулятору бактерійного походження Імудона по схемі: при хронічному перебігу ГП – розсмоктувати по 6 табл. у день протягом 10-14 днів; при загостреному перебігу ГП – по 8 табл. у день впродовж 10 днів; повторні курси прийому – 4 рази на рік, по 6 табл. 10 днів.

4. Встановлені біологічні функції рослинних поліфенолів (антиоксидантна активність, мембраностабілізуюча, протизапальна, імуномодельююча, остеотропна дія, естрогеноподібні ефекти) дозволяють рекомендувати препарати на їх основі для застосування під час основного курсу лікування і підтримуючої терапії ГП: таблетки "Біотрит-Дента" – по 1 табл. 3 рази на день, розсмоктувати в порожнині рота; курси лікування – 3 міс. 2 рази на рік; прийом ЕКСО жінкам в період менопаузи і постменопаузи (у віці після 50 років) – перорально, по 2 табл. (600 мг) 3 рази на день протягом 1 міс., курсами 4 рази на рік.

5. В період ініціальної терапії ГП є обов'язковим проведення хірургічних операцій по корекції м'яких тканин присінку порожнини рота (вестибулопластики, френулотомії, френулопластики) з метою усунення травматизації пародонта. Операції гінгівоостеопластики показані при ВЕП більше 5 мм, але при цьому глибина пародонтальних кишень повинна бути не менше 3 мм. Післяопераційний рентгенологічний контроль стану альвеолярної кістки необхідно проводити не рідше 1 разу на рік.

6. Ортодонтичне лікування ЗЩА показане особам з інтактним пародонтом з метою профілактики захворювань пародонта. У хворих на ГП поч.-І, І ступеня, з глибиною ПК до 5 мм, ортодонтичну корекцію аномалій прикусу, патології окремих зубів необхідно проводити в період ініціальної терапії. При важких формах ГП (ГП II, II-III, III ступеня, АФП) ортодонтичне лікування

треба проводити після операції гінгівоостеопластики з метою ліквідації вузлів ТО і відновлення функціональної здатності пародонта. У хворих на ГП обов'язковим є постійна постортodontична ретенція зубів.

7. При збереженні цілісності зубних рядів, з метою шинування рухомих зубів у хворих на ГП, рекомендоване широке застосування сучасних адгезивних волоконних систем, за відсутності 1 зуба – виготовлення адгезивних мостоподібних протезів. При середніх дефектах зубних рядів рекомендоване виготовлення незнімних шинувальних конструкцій (суцільнолитих мостоподібних протезів), при великих дефектах – знімних шинувальних конструкцій з незнімними опорами (бюгелевих протезів).

8. Після проведення основного курсу лікування ГП пропонується проводити контрольні діагностичні огляди і професійну гігієну порожнини рота не рідше 2 разів на рік.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

1. Чумакова Ю.Г. Роль лейкоцитів в патогенезі генералізованого пародонтита: особливості при різних клінічних формах захворювання // Вісник стоматології. – 2007. - № 1. – С. 17-30.

2. Чумакова Ю.Г. Генералізований пародонтит: структура потреби в спеціалізованій стоматологічній допомозі // Вісник стоматології. – 2007. - № 6. – С. 24-31.

3. Чумакова Ю.Г. Роль цитокинів в регуляції запалення тканин пародонта у хворих генералізованим пародонтитом // Современная стоматология. – 2004. - № 4. – С. 60-62.

4. Чумакова Ю.Г. Показатели минерального обмена и структурно-функциональное состояние костной ткани у хворих генералізованим пародонтитом різних вікових груп // Вісник стоматології. – 2006. - № 2. – С. 37-42.

5. Чумакова Ю.Г. Характер изменений в системе местного гуморального иммунитета полости рта у хворих генералізованим пародонтитом различной степени тяжести // Вісник стоматології. – 2002. - № 4. – С. 31-34.

6. Чумакова Ю.Г. Показатели клеточного и гуморального иммунитета у хворих генералізованим пародонтитом в зависимости от степени развития заболевания // Вісник стоматології. – 2004. - № 1. – С. 43-46.

7. Косенко К.Н., Чумакова Ю.Г., Городенко Э.А., Басова С.П. Микробные ассоциации пародонтального кармана у хворих генералізованим пародонтитом // Вісник стоматології. – 2000. - № 3. – С. 10-13. *Участь автора в проведенні досліджень, аналізі результатів, написанні статті.*

8. Чумакова Ю.Г. К вопросу о механизме резорбции альвеолярного отростка у хворих генералізованим пародонтитом // Вісник стоматології. – 2003. – Спец. выпуск, № 1. – С. 28-38.

9. Чумакова Ю.Г., Антипа В.И., Косоверов Ю.Е., Каташинская М.А., Трояненко Л.Н. Уровень и структура заболеваний пародонта у лиц молодого возраста (по анализу ортопантомограмм) // Современная стоматология. – 2004. -

№ 2. – С. 56-59. *Дисертантом проведено аналіз рентгенограм, статистичну обробку даних, написання статті.*

10. Чумакова Ю.Г., Басова С.П., Перекрест В.В. Рациональная антибиотикотерапия в комплексном лечении больных с генерализованным пародонтитом // Український медичний часопис. – 2000. - № 6 (20). – С. 69-74. *Участь здобувача в клініко-лабораторних дослідженнях і лікуванні хворих, аналізі результатів, написанні статті.*

11. Чумакова Ю.Г., Перекрест В.В. Обґрунтування вибору сучасних антибіотиків для раціональної антимікробної терапії генералізованого пародонтиту // Медичні перспективи. – Дніпропетровськ, 2003. – Т. VIII, № 3. – С. 46-52. *Участь автора в проведенні досліджень, аналізі результатів, написанні статті.*

12. Чумакова Ю.Г., Перекрест В.В. Влияние системной антибиотикотерапии на состояние тканей пародонта при лечении больных генерализованным пародонтитом // Вісник стоматології. – 2004. - № 4. – С. 36-39. *Автору належить проведення досліджень, аналіз результатів, написання статті.*

13. Чумакова Ю.Г. Рациональная антибактериальная терапия язвенно-некротического гингивита // Вісник стоматології. – 2000. - № 4. – С. 30-31.

14. Чумакова Ю.Г., Перова А.И., Мороз О.В., Запорожец Н.Н. Содержание лизоцима в различных биологических жидкостях организма у больных с воспалительными и дистрофически-воспалительными заболеваниями пародонта // Вісник стоматології. – 2001. - № 2. – С. 26-28. *Участь автора в проведенні досліджень, аналізі результатів, написанні статті.*

15. Чумакова Ю.Г., Запорожец Н.Н., Мороз О.В. Состояние местного иммунитета полости рта и системного иммунитета у лиц молодого возраста с хроническим катаральным гингивитом // Вісник стоматології. – 2002. - № 1. – С. 22-24. *Участь автора в проведенні досліджень, аналізі результатів, написанні статті.*

16. Чумакова Ю.Г., Запорожец Н.Н. Оценка эффективности применения препарата "Имудон" у больных с воспалительными заболеваниями пародонта // Современная стоматология. – 2002. - № 3. – С. 53-58. *Автору належить проведення клініко-лабораторних досліджень у хворих на ГП, аналіз і статистична обробка даних, написання статті.*

17. Воскресенский О.Н., Чумакова Ю.Г., Ткаченко Е.К. Пародонтопротекторы: актуальные вопросы скрининга, методы изучения и перспективы создания // Вісник стоматології. – 2005. - № 4. – С. 97-102. *Участь автора в аналізі літератури, написанні статті.*

18. Зубачик В.М., Левицкий А.П., Макаренко О.А., Перова Г.І., Чумакова Ю.Г. Фосфолипазная модель пародонтиту // Вісник стоматології. – 1999. - № 4. – С. 3-7. *Автором проведено виділення щелеп у щурів, морфометричні дослідження, аналіз результатів стосовно кісткової тканини, написання фрагменту статті.*

19. Чумакова Ю.Г. Обоснование применения препаратов растительных полифенолов в комплексном лечении генерализованного пародонтита // Вісник стоматології. – 2006. – Спец. випуск, № 3 (53). – С. 41-52.

20. Левицкий А.П., Чумакова Ю.Г., Макаренко О.А., Россаханова Л.Н.,

Перова А.И. Влияние препарата "ЭКСО" на состояние тканей пародонта крыс // Вісник стоматології. – 2000. - № 1. – С. 15-17. *Участь автора в проведенні експериментальних досліджень, аналізі результатів, написанні статті.*

21. Чумакова Ю.Г., Розсаханова Л.М., Левицький А.П. Вплив фітоестрогенів на стан кісткової тканини і показники мінерального обміну при експериментальному пародонтиті у щурів // Одеський медичний журнал. – 2003. - № 5 (79). – С. 35-39. *Участь автора в проведенні експериментальних досліджень, аналізі результатів, написанні статті.*

22. Чумакова Ю.Г., Левицький А.П., Косоверов Ю.Е., Перекрест В.В. Влияние препарата "Биотрит-Дента" на показатели минерального обмена у крыс при лечении экспериментального пародонтита // Вісник стоматології. – 2001. - № 4. – С. 13-15. *Участь автора в проведенні експериментальних досліджень, аналізі результатів, написанні статті.*

23. Чумакова Ю.Г., Косоверов Ю.Е., Россаханова Л.Н., Левицький А.П. Влияние сочетанного применения препаратов "ЭКСО" и "Биотрит-Дента" на состояние тканей пародонта и показатели минерального обмена у крыс в условиях моделирования пародонтита // Вісник стоматології. – 2003. - № 1. – С. 13-19. *Участь автора в проведенні експериментальних досліджень, аналізі результатів, написанні статті.*

24. Левицький А.П., Зубачик В.М., Макаренко О.А., Чумакова Ю.Г., Перова Г.І. Дослідження лікувально-профілактичного ефекту лецитинового препарату "Віталонг" на моделях пародонтиту у білих щурів // Одеський медичний журнал. – 2001. – Т. 63, № 1. – С. 56-61. *Автору належить участь в експерименті, морфометричний аналіз щелеп, статистична обробка даних.*

25. Кутельмах О.І., Чумакова Ю.Г. Вплив комплексних препаратів на основі силікса на тканини пародонта при експериментальному пародонтиті в щурів // Вісник стоматології. – 2006. - № 1. – С. 12-18. *Автору належить морфометричний аналіз щелеп, статистична обробка даних, участь в написанні статті.*

26. Косенко К.Н., Косоверов Ю.Е., Чумакова Ю.Г. Нарушения кальций-фосфорного обмена и метаболизма костной ткани у лиц молодого возраста и влияние их на развитие и степень тяжести заболеваний пародонта // Вісник стоматології. – 2003. - № 4. – С. 20-27. *Участь здобувача в клініко-лабораторних дослідженнях, аналізі результатів, написанні статті.*

27. Георгиев Т.Д., Чумакова Ю.Г. Эффективность хирургического лечения генерализованного пародонтита у больных со сниженной минеральной плотностью костной ткани // Вісник стоматології. – 2005. - № 1. – С. 41-45. *Участь автора в клінічних дослідженнях, аналізі результатів, написанні статті.*

28. Городенко Э.А., Чумакова Ю.Г. Влияние пародонтальной повязки "Профипар" на микрофлору пародонтальных карманов у больных генерализованным пародонтитом // Вісник стоматології. – 2000. - № 5. – С. 33-34. *Участь автора в клінічних і мікробіологічних дослідженнях, аналізі результатів, написанні статті.*

29. Чумакова Ю.Г., Перова А.И., Волик Н.А., Новикова М.А. Эффективность лецитинсодержащих препаратов в комплексном лечении

генералізованого пародонтита // Вісник стоматології. – 1999. - № 3. – С. 28-30. *Участь автора в клінічних дослідженнях, аналізі результатів, написанні статті.*

30. Чумакова Ю.Г., Перова А.И., Кутельмах О.И. Исследование механизмов резорбции альвеолярной кости на различных моделях пародонтита у крыс // Вісник стоматології. – 2007. - № 4. – С. 111-120. *Участь автора в експериментальних дослідженнях, аналізі результатів, написанні статті.*

31. Перова А.И., Левицкий А.П., Чумакова Ю.Г. Патогенетические основы применения лецитиновых препаратов как средств профилактики и лечения пародонтита (обзор литературы) // Український стоматологічний альманах. – 2002. - № 2. – С. 53-58. *Дисертантом проведено аналітичний аналіз літератури, написання статті.*

32. Патент № 58471, Україна, МПК 7 А61К35/78, А61Р19/00, 1/02. Спосіб одержання біологічно активного засобу і біологічно активний засіб "ЕКСО", який має остеотропну активність /А.П. Левицький, О.А. Макаренко, О.В. Деньга, Ю.Г. Чумакова – Заявка № 2000020574; Заявл. 02.02.2000; Опубл. 15.08.2003; Бюл. № 8.

33. Деклараційний патент № 66309 А, Україна, МПК 7 А61К38/02, А61В10/00. Спосіб диференційної діагностики запальних і дистрофічно-запальних захворювань пародонту /Ю.Г. Чумакова, Н.М. Запорожець – Заявка № 20031110734; Заявл. 27.11.2003; Опубл. 15.04.2004; Бюл. № 4.

34. Деклараційний патент № 64535 А, Україна, МПК 7 А61К35/74. Спосіб лікування запальних захворювань пародонту /К.М. Косенко, Ю.Г. Чумакова, Н.М. Запорожець – Заявка № 2003065796; Заявл. 23.06.2003; Опубл. 16.02.2004; Бюл. № 2.

35. Патент на корисну модель № 29537, Україна, МПК А61Р 1/02 (2007.01). Спосіб лікування генералізованого пародонтиту /А.Г. Гулюк, В.В. Перекрест, Ю.Г. Чумакова - № u200711774; Заявл. 25.10.2007; Опубл. 10.01.2008. – Бюл. №1.

36. Чумакова Ю.Г., Перова А.И. Алгоритм проведения профессиональной гигиены полости рта у лиц с заболеваниями пародонта // Дентальные технологии. – 2006. – № 1-2. – С. 10-13. *Дисертантом проведено аналітичний аналіз літератури, написання статті.*

37. Чумакова Ю.Г. Юнацький пародонтит: поширеність, особливості діагностики, результати лікування // Імплантологія. Пародонтологія. Остеологія. – 2007. - № 1 (5). – С. 85-92. *Автору належать клінічні дослідження, аналіз літератури, отриманих даних, написання статті.*

АНОТАЦІЯ

Чумакова Ю.Г. Патогенетичне обґрунтування методів комплексного лікування генералізованого пародонтиту (клініко-експериментальне дослідження). – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія. Державна установа «Інститут стоматології АМН України», Одеса, 2007.

У дисертаційній роботі наведено експериментально-клінічне обґрунтування концепції міждисциплінарного підходу до комплексного лікування генералізованого пародонтиту, що передбачає послідовне, поетапне виконання методів консервативного, хірургічного, ортодонтичного, ортопедичного лікування і підтримуючої терапії з постійною корекцією процесу ремоделювання альвеолярної кістки.

В експериментах на різних моделях пародонтиту у щурів досліджені механізми резорбції альвеолярної кістки і показана можливість впливу на них препаратами на основі антиоксидантів, рослинних поліфенолів і лецитину.

Визначена роль місцевих чинників порожнини рота, мікрофлори пародонтальних кишень, порушень в системі місцевого імунітету порожнини рота і тканин пародонта, цитокінового дисбалансу, вікових змін мінерального обміну і метаболізму кісткової тканини в процесі прогресуючої втрати кістки альвеолярного відростка у хворих на генералізований пародонтит і з агресивними формами пародонтиту. Сформульовані основні напрями і принципи комплексного лікування хворих на генералізований пародонтит, алгоритм міждисциплінарного підходу до лікування, розроблена схема диференційованої терапії захворювання з урахуванням віку хворих, ступеня розвитку і клінічного варіанту перебігу пародонтиту. Розроблено, обґрунтовано і апробовано в клініці у хворих на генералізований пародонтит методи раціональної антимікробної та імунокорегуючої терапії.

Ключові слова: генералізований пародонтит, агресивні форми пародонтиту, мікробні асоціації, цитокіни, альвеолярна кістка, остеокластична резорбція, лікування

АННОТАЦІЯ

Чумакова Ю.Г. Патогенетическое обоснование методов комплексного лечения генерализованного пародонтита (клинико-экспериментальное исследование). – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 - стоматология. Государственное учреждение «Институт стоматологии АМН Украины», Одесса, 2007.

В диссертации представлено патогенетическое обоснование концепции комплексного лечения больных генерализованным пародонтитом на основании экспериментально-клинического изучения механизмов резорбции альвеолярной кости и путей их коррекции на этапах консервативного, хирургического, ортодонтического и ортопедического лечения.

В экспериментах на разных моделях пародонтита у крыс установлено, что независимо от этиологического фактора в основе деструктивно-резорбтивных процессов в альвеолярной кости лежат интенсификация ПОЛ на фоне недостаточности АОС, повышение активности фосфолипазы А₂ в тканях, усиление протеолиза. Убедительно показано, что снизить темпы резорбции альвеолярного отростка при пародонтите можно не только применением классических остеотропных средств, но и препаратами с широким спектром

противовоспалительного действия (антиоксидантным, мембранотропным), что подчеркивает роль воспаления, как первичного звена в патогенезе пародонтита.

Впервые в эксперименте на модели пародонтита у крыс установлены пародонтопротекторные и остеотропные свойства изофлавонов сои в виде гликозидов («ЕКСО» - Патент Украины № 58471 от 15.08.2003 г.) и наиболее выраженные при введении их в агликоновой форме («ИФСО»).

Изучена значимость немикробных факторов полости рта (аномалии мягких тканей преддверия, зубочелюстные аномалии, вторичные деформации зубных рядов) в развитии и прогрессировании ГП. По результатам многофакторного корреляционного анализа установлено, что наиболее значимым ($p < 0,001$) пародонтопатогенным фактором в молодом возрасте, у больных ХКГ и ГП нач.-I, I степени является мелкое преддверие полости рта, а у больных ГП II, III степени и с АФП – вторичные деформации зубных рядов.

Впервые изучена структура микробных ассоциаций пародонтального кармана в зависимости от степени ГП, характера течения (обострившееся или хроническое) и у больных с АФП. Установлена роль отдельных видов бактерий (*S. haemolyticus*, *S. auricularis*, *Str. pyogenes*, *Bacteroides* spp.) в обострении ГП. Впервые выделены в пародонтальных карманах патогенные дрожжевые грибы *Cryptococcus neoformans*.

При сопоставлении идентичных иммунологических показателей крови, ротовой и десневой жидкости (содержание SIgA, IgA, IgG, цитокинов) больных ГП установлено, что регуляция воспалительных и иммунологических реакций осуществляется непосредственно в очаге хронического воспаления пародонта. Показано, что обострение пародонтита происходит при усиленной инфильтрации тканей нейтрофилами, их активации и повышении микробицидного потенциала, росте уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α) при снижении содержания противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10), усиленной продукции специфических антител (IgA, IgG).

Выявлены разноплановые нарушения минерального обмена, метаболизма костной ткани и СФСКТ скелета у больных ГП разных возрастных групп, установлено статистически значимое ($p < 0,05$) влияние состояния костной ткани скелета (по индексу прочности кости) на состояние тканей пародонта.

Впервые установлено, что при рациональном выборе препарата для системной антибиотикотерапии ГП (на примере клиндамицина) возможно не только достичь эрадикации патогенной микрофлоры из пародонтального кармана, но и создать оптимальные условия для репаративной регенерации пародонтальных структур после проведенного хирургического лечения путем нормализации метаболизма тканей и цитокиновой регуляции.

Сформулированы основные направления и принципы комплексного лечения больных ГП, алгоритм междисциплинарного подхода к лечению ГП, разработана схема дифференцированной терапии ГП с учетом возраста больных, степени развития и клинического варианта течения заболевания.

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, агрессивные формы пародонтита, микробные ассоциации, цитокины, альвеолярная кость, остеокластическая резорбция, лечение.

ANNOTATION

Chumakova Y.G. Pathogenetic substantiation of methods of complex treatment of generalized periodontitis (clinic-experimental research). – A manuscript.

Dissertation for the doctor of medical sciences degree in speciality 14.01.22 - dentistry. – State Establishment “Institute of Dentistry of the Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Odessa, 2007.

Dissertation is devoted to the pathogenetic substantiation of the concept of complex treatment of patients with generalized periodontitis on the basis of experimental-clinical studying mechanisms of resorption an alveolar bone and ways of their correction at stages of conservative, surgical, orthodontic and orthopedic treatment.

In experiment on various models of periodontitis at rats mechanisms of resorption an alveolar bone are investigated and the opportunity of influence on them is shown by preparations on the basis of antioxidants, vegetative polyphenols and lecithin.

The role of local factors of an oral cavity, microflora a periodontal pocket, infringements in system of local immunity of an oral cavity and periodontal tissue, cytokine disbalance is investigated, age changes of a mineral exchange and a metabolism of bone tissue during progressing of resorption an alveolar shoot at patients with generalized periodontitis and ways of influence on an alveolar bone at stages of complex treatment are determined.

The basic directions and principles of complex treatment of patients with generalized periodontitis, algorithm of the interdisciplinary approach to treatment generalized periodontitis are formulated, the circuit of differentiated therapy generalized periodontitis is developed in view of age of patients, a degree of development and a clinical variant of current of disease.

Key words: generalized periodontitis, aggressive forms of periodontitis, microbic associations, cytokine, resorption an alveolar bone, treatment.