

ІВАНО-ФРАНКІВСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ

На правах рукопису

П А В Л Ю К Тетяна Данилівна

УДК 616.314.17-008.1+616.992.282+616.071-059

**ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА ЛІКУВАННЯ
ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ, УСКЛАДНЕНОГО
КАНДИДОЗОМ**

14.01.22 – стоматологія

БІБЛІОТЕКА
НМУ

Ф-50110

Дисертація

на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Науковий керівник:

ПОЛІТУН Антоніна Михайлівна

доктор медичних наук, доцент

Івано-Франківськ 2000

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	4
ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	
1.1.Патогенетичні механізми розвитку та діагностика кандидозного ускладнення при генералізованому пародонтиті	11
1.2.Особливості лікування генералізованого пародонтиту за наявності грибів роду <i>Candida</i> у пародонтальних кишнях	21
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	
2.1.Епідеміологічні дослідження	32
2.2.Мікробіологічні дослідження	33
2.2.1.Мікроскопічне дослідження.....	33
2.2.2.Виділення культур грибів <i>Candida</i>	33
2.2.3.Ідентифікація і вивчення біохімічних властивостей культур дріжджоподібних грибів.....	34
2.2.4.Визначення чутливості культур кандидаміцетів до протигрибкових препаратів.....	36
2.2.5.Виявлення антигену грибів <i>Candida</i>	37
2.3.Імунологічні дослідження.....	38
2.3.1.Визначення активності лізоциму у змішаній слині.....	39
2.3.2.Визначення концентрації імуноглобулінів у змішаній слині..	39
2.4.Клінічні дослідження.....	40
2.5.Комплексне лікування хворих.....	41
2.6.Статистичні дослідження.....	44
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ, УСКЛАДНЕНОГО КАНДИДОЗОМ	
3.1.Частота кандидозного ураження у хворих на генералізований пародонтит.....	46

3.2. Особливості клінічного перебігу генералізованого пародонтиту, ускладненого кандидозом.....	51
---	----

РОЗДІЛ 4. КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ

КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ, УСКЛАДНЕНОГО КАНДИДОЗОМ

4.1. Біологічні властивості дріжджоподібних грибів, виділених із пародонтальних кишень.....	67
4.2. Виявлення полісахаридного антигену грибів <i>Candida</i> у сироватці крові.....	72
4.3. Стан місцевого імунітету у хворих на генералізований пародонтит, ускладнений кандидозом.....	74
4.4. Чутливість грибів <i>Candida</i> , виділених із пародонтальних кишень, до антимікотичних препаратів.....	83

РОЗДІЛ 5. РЕЗУЛЬТАТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ, УСКЛАДНЕНИЙ КАНДИДОЗОМ

5.1. Безпосередні клініко-лабораторні результати лікування генералізованого пародонтиту, ускладненого кандидозом	92
5.2. Мікробіологічні та імунологічні критерії у динаміці комплексного лікування.....	107
5.2.1. Динаміка показників обсіменіння пародонтальних кишень грибами роду <i>Candida</i>	107
5.2.2. Стан показників місцевого імунітету порожнини рота в динаміці лікування.....	114
5.3. Віддалені результати комплексного лікування.....	127
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	139
ВИСНОВКИ.....	148
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	150

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- ГП - генералізований пародонтит
ГПК - генералізований пародонтит, ускладнений кандидозом
ГП поч.-I ст. - генералізований пародонтит початкового – I ступеня
ГП I-II ст. - генералізований пародонтит – I-II ступеня
ГП II-III ст. - генералізований пародонтит – II-III ступеня
ПК - пародонтальна кишеня
ПСА - полісахаридний антиген грибів роду *Candida*
СО - ступінь обсіменіння
СОПР – слизова оболонка порожнини рота

ВСТУП

Актуальність теми

Сучасна клінічна пародонтологія характеризується певними здобутками у вирішенні питань патогенезу, лікування й профілактики захворювань пародонту [1, 2, 3, 4]. Однак, і на сьогодні залишається актуальним питання підвищення ефективності комплексної терапії генералізованого пародонтиту [5, 6, 7, 8].

Генералізований пародонтит відноситься до найбільш розповсюджених стоматологічних захворювань після карієсу та його ускладнень [5, 9, 10]. За сучасними поглядами генералізований пародонтит являє собою дистрофічно-запальний процес, що уражає весь комплекс тканин пародонту і характеризується глибокими деструктивними змінами під впливом поєднаної дії різних екзогенних та ендогенних факторів [2, 10, 11, 12, 13, 14].

Із прогресуванням генералізованого пародонтиту знижується реактивність організму, відбувається мікробна сенсибілізація, виникають алергічні стани, а уражений пародонт стає осередком хронічної інфекції та інтоксикації [4, 14, 15, 16, 17].

При генералізованому пародонтиті під впливом загальних і місцевих факторів відбувається зниження захисних властивостей слини, що сприяє патогенізації аутофлори пародонтальних кишень та розвитку "опортуністичних інфекцій", до яких відносяться гриби роду *Candida* [18, 19, 20, 21, 22]. Виникає дисбактеріоз [23, 24], на тлі якого опортуністична мікрофлора чинить запальний і деструктивно-дистрофічний вплив на тканини пародонту [25].

За результатами окремих досліджень протягом останніх років відмічається зростання грибкового обсіменіння ПК [26, 27], внаслідок чого утворюються мікробні асоціації грибів з іншими видами патогенних мікроорганізмів, що значно ускладнює вибір ефективного лікування і

визначає необхідність застосування комплексного підходу до вибору методів і засобів терапії генералізованого пародонтиту, ускладненого кандидозом [1, 28, 29, 30].

Однак, в літературних джерелах дані про частоту грибкового ураження при генералізованому пародонтиті суперечливі, неоднозначно оцінюються видовий склад грибів *Candida*, їх вплив на перебіг захворювання. Дискусійним є питання щодо діагностики кандидозного ускладнення ГП. Запропоновані способи терапії не враховують чутливості дріжджоподібних грибів до антимікотичних препаратів, базуються на незначній кількості спостережень, що обумовлює необхідність подальшої розробки питання вибору оптимального ефективного лікування генералізованого пародонтиту при його ускладненні кандидозом.

Викладене вище визначило тему даного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота, виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Івано-Франківської державної медичної академії, затвердженим МОЗ України. Вона є фрагментом комплексної науково-дослідної теми кафедри терапевтичної стоматології: „Клініко-патогенетичне обґрунтування застосування нових нестероїдних протизапальних, остеотропних і протигрибкових препаратів у комплексному лікуванні пародонтиту” (шифр ВН 01.22.059.SIF 99n).

Мета і задачі дослідження

Метою дослідження було підвищення ефективності комплексного лікування генералізованого пародонтиту, ускладненого кандидозом, шляхом обґрунтування вибору засобів терапії на основі вивчення особливостей клінічного перебігу захворювання.

Для досягнення мети визначено наступні *задачі*:

1. Встановити частоту генералізованого пародонтиту, ускладненого кандидозом, серед населення Прикарпаття.

імунітету. Вперше виявлено наявність полісахаридного антигену грибів роду *Candida* у сироватці крові хворих при грибковому обсіменінні ПК, що підтверджує їх сенсibiliзуючий вплив на організм. Встановлено, що стійкий лікувальний ефект при генералізованому пародонтиті, ускладненому кандидозом, досягається шляхом застосування комплексу препаратів протигрибової, антибактеріальної, протизапальної, імуномодулюючої та гіпосенсибилізуючої дії, доведено їх клінічну ефективність.

Практичне значення одержаних результатів

Запропоновано діагностичні показники кандидозного ускладнення генералізованого пародонтиту, об'єктивізація яких досягається шляхом оцінки клінічного перебігу захворювання й зіставлення з результатами мікроскопічного дослідження вмісту пародонтальних кишень.

Запропоновано схему комплексного лікування генералізованого пародонтиту, ускладненого кандидозом, яка включає протигрибовий, антибактеріальний препарат дактарин, імуномодулюючий, протизапальний препарат імунал, сорбент із детоксикаційними властивостями "Силлард П". Приоритетність дисертаційного дослідження підтверджується рішенням про видачу патенту на винахід №99021127 від 26.02.1999 р.

Доведено високу ефективність розробленого лікувального комплексу, який дозволяє усунути мікотичне обсіменіння тканин пародонту, скоротити термін лікування, подовжити ремісію.

Запропонований спосіб лікування генералізованого пародонтиту, ускладненого кандидозом, впроваджено в лікувальний процес міської та обласної стоматологічних поліклінік м. Івано-Франківська, стоматологічної поліклініки Івано-Франківської державної медичної академії, стоматологічної поліклініки МОЗ України при Національному медичному університеті ім.О.О.Богомольця. Матеріали дисертації використовуються у навчальному процесі на кафедрах мікробіології, терапевтичної стоматології

та на кафедрі стоматології факультету післядипломної освіти Івано-Франківської державної медичної академії.

Особистий внесок здобувача в отриманні наукових результатів є основним і полягає у проведенні інформаційного пошуку та аналізу наукової літератури за даною проблемою, виборі напрямку та методів дослідження, визначенні контингенту дослідної та контрольної груп, формулюванні мети та задач дослідження, проведенні комплексних клінічних, лабораторних, мікроскопічних та цитологічних досліджень, розробці й апробації способу лікування генералізованого пародонтиту, ускладненого кандидозом, аналізі, узагальненні та статистичній обробці результатів дослідження, підготовці наукових даних до публікації.

Мікробіологічні та імунологічні дослідження, проведені разом із співробітниками кафедри мікробіології ІФДМА під керівництвом доцента Куцика Р. В., обґрунтування та вибір препаратів для комплексного лікування ГПК – зі співробітниками кафедри фармакології ІФДМА під керівництвом професора Гудивок Я.І. За темою дисертації автором опубліковано 5 самостійних робіт та 6 у співавторстві, із яких – 6 у фахових виданнях (2 самостійні та 4 у співавторстві). У наукових працях, надрукованих у співавторстві з Павлюком В.М., Мельничук Г.М., дисертантові належать клініко-лабораторні дослідження, аналіз ефективності протигрибкових засобів та препаратів ехінацеї пурпурової у комплексному лікуванні ГП. У наукових працях спільно з Політун А.М. здобувачу належить пошук та аналіз даних літератури з проблеми обґрунтування методик дослідження та їх проведення, а також аналіз отриманих результатів. У публікації спільно з Павлюком В.М., Масич З.В. здобувачу належить аналіз інформації стосовно методів діагностики грибкових захворювань. Отримано рішення про видачу патенту на винахід у співавторстві з Політун А.М., Рожком М.М. із рівною часткою науково-практичної участі кожного.

Апробація результатів дисертації

Результати досліджень, що включені до дисертації, оприлюднено на Міжнародному Конгресі Молодих Вчених Українців (Івано-Франківськ, жовтень, 1995 р.); науково-практичній конференції "Актуальні проблеми стоматології" (Одеса, 1997 р.), науково-практичній конференції "Актуальні проблеми стоматології" (Львів, 1998 р.); I (VIII) з'їзді асоціації стоматологів України (Київ, 1999 р.). Дисертаційна робота апробована на спільному засіданні кафедр терапевтичної, ортопедичної, хірургічної і дитячої стоматології та кафедри стоматології факультету післядипломної освіти Івано-Франківської державної медичної академії.

Публікації

За темою дисертації опубліковано 11 наукових праць, в тому числі у 6 виданнях, рекомендованих ВАК України (2 самостійні, 4 – у співавторстві). Інші публікації – у наукових збірниках, тезах конференцій, з'їздів.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Патогенетичні механізми розвитку та діагностика кандидозного ускладнення при генералізованому пародонтиті

За даними ВООЗ протягом останніх років спостерігається значне зростання мікотичних уражень, зокрема, кандидозу [3, 11], який займає провідне місце серед інфекційних ускладнень різних захворювань [4, 27].

В чисельних літературних джерелах [2, 26, 27, 28, 35] вказується на можливість ускладненого перебігу ГП у зв'язку із зростанням ступеня обсіменіння пародонтальних кишень грибами роду *Candida*. Порушення імунологічного статусу при прогресуванні ГП є одним із сприяючих чинників [1, 25], на тлі якого відбувається патогенізація аутофлори ПК, розвиток "опортуністичної інфекції", зокрема, грибів роду *Candida* [36].

При дослідженні вмісту ПК виявляють дріжджоподібні гриби, переважно штами *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*, *Candida pseudotropicalis* [37]. Наявність цих грибів у ПК при відсутності специфічних клінічних проявів підтримує й ускладнює перебіг патологічного процесу в тканинах пародонту [2, 18, 24, 35, 98].

Гриби роду *Candida* широко розповсюджені в природі, вони відносяться до родини *Cryptococcaceae* і включають 134 види. Зі слизових оболонок людини висівають 27 видів дріжджоподібних грибів [34, 38, 39], серед яких захворювання частіше викликають *Candida albicans* (64–77,7%), *Candida tropicalis* (8–18%), *Candida parapsilosis* (11%), *Candida krusei* (2–8%), *Candida pseudotropicalis* (3–11%) [40, 41, 42].

Гриби роду *Candida* – одноклітинні мікроорганізми. Молоді клітини розміром 2 – 5 мкм, мають круглу або яйцеподібну форму, зрілі клітини значно більші (12–16 мкм), вони круглясті або видовжені, розмножуються

шляхом брунькування. Бруньки виникають на одному або двох кінцях клітини, при цьому відбувається випинання оболонки, в яке поступає вміст материнської клітини (ядро, протоплазма та ін.) [38, 42, 43].

Від справжніх дріжджів гриби роду *Candida* відрізняються відсутністю аскоспор, а від інших родів криптококкових – формуванням псевдоміцелію. Більшість авторів доводять відсутність у грибів *Candida* міцеліальної форми існування, проте в деяких роботах описаний справжній міцелій, [34, 44].

Гриби *Candida* – аероби. В безкисневих умовах їх розвиток різко сповільнюється і зупиняється. Потреба в джерелах харчування різноманітна. Це, насамперед, азотисті сполуки (білки, амінокислоти, казеїн та інші), вуглеводні речовини (глюкоза, левулоза, крохмаль, декстрин), а також багатоатомні спирти та органічні кислоти [38, 45].

Оптимальне рН середовища 5,5 - 6,0, хоча дріжджоподібні гриби можуть переносити перебування в досить кислих середовищах (рН=2,5-3,0), при цьому їх розвиток дуже сповільнюється [46, 47]. Ріст грибів затримується при $t=40^{\circ}\text{C}$, а кип'ятіння протягом кількох хвилин повністю їх знищує. При висушуванні, а також після багаторазового заморожування й відтаювання гриби зберігають життєздатність [38]. *Candida* мають низьку чутливість до рентгенівського випромінювання, проте ультрафіолетові промені на них впливають згубно [46]. Дріжджоподібні гриби чутливі до деяких хімічних речовин, зокрема, 2–5% розчину фенолу, формаліну, хлораміну, лізолу, анілінових барвників та ін. [46, 49, 50].

Гриби роду *Candida* відносять до умовно-патогенних мікроорганізмів [3, 12, 27, 31, 34, 51]. Їх вірулентність для людини коливається в широких межах, а здатність до патогенної дії залежить від стану макроорганізму [11, 13, 32, 39, 44, 52]. Brummer E., Stevens D.A., [53] вважають, що гриби роду *Candida* взагалі не належать до нормальної мікрофлори людини.

Патогенез кандидозу складний, багатогранний, зумовлений багатьма чинниками, які призводять до порушення взаємовідношень макроорганізму й

мікрофлори, виникнення дисбактеріозу на тлі пониженої резистентності організму людини [21, 24, 34, 54, 55, 56]. Чинники, які сприяють активізації умовно-патогенних грибів роду *Candida*, підрозділяють на три групи: 1) екзогенні, що зумовлюють попадання грибів в організм людини; 2) ендогенні, що спричиняють зниження опірності макроорганізму; 3) властивості грибів *Candida*, які забезпечують їх патогенність [44, 53, 55, 57, 58].

До сприятливих екзогенних чинників належать підвищена вологість та температура, недостатня вентиляція та освітленість приміщень, їх незадовільний санітарно-гігієнічний стан, підвищений вміст спор грибів у повітрі. Кандидоз може виникати при впливі на шкіру та слизові оболонки кислот, лугів, антибіотиків [55, 57]. Кандидозне ураження порожнини рота індукується травмою, його розвитку сприяють протези, а також різноманітні захворювання слизової оболонки порожнини рота [44, 49, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64].

До ендогенних чинників відносять інфекційні та алергічні захворювання [34, 58, 65], хвороби системи крові [43, 66], травного каналу, печінки [32, 46, 64, 67], ендокринну патологію [68, 69, 70, 71, 72], порушення обміну речовин, розлади нервової системи, нераціональний та безконтрольний прийом лікарських препаратів, зокрема, антибіотиків, глюкокортикостероїдів, цитостатиків [52, 56, 73, 74]. Зниження реактивності організму, що відбувається у певні періоди життя людини може сприяти розвитку кандидозу, який частіше виникає у новонароджених, підлітків, вагітних, під час клімаксу та в старечому віці [46]. Особливе значення має поєднання різних факторів [5, 11, 13, 19, 22, 23, 44, 75, 76, 77].

Патогенність грибів роду *Candida* обумовлена високими адаптаційними властивостями збудника, оскільки клітинна стінка гриба шестишарова та має зовнішнє покриття у вигляді мікрокапсули, яка складається з мукополісахаридів. В організмі людини або при інкубації грибів *Candida* у

периферичній крові на поверхні клітин адсорбується додаткова ніжноволокниста речовина, яка разом із мікрокапсулою утворює потужне зовнішнє покриття. Його товщина в 3–4 рази перевищує товщину клітинної стінки і коливається від 1200 до 1500 нм, завдяки цьому дріжджоподібні гриби стійкі до лікарських речовин, а фагоцити "не впізнають" їх, та коли фагоцитоз все-таки відбувається, масивне зовнішнє покриття захищає клітини грибів від перетравлювання [44, 46, 49, 76].

У псевдоміцеліальної форми гриба виявлено перфоративний орган, який вважають чинником агресії, що забезпечує виражену пошкоджуючу дію грибів на клітини організму людини [52]. До чинників агресії відносять також і деякі речовини, що продукуються й накопичуються грибами роду *Candida*, а саме: токсини та ферменти. На сьогодні виділено *Candida*-токсин, глікопротеїновий чи низькомолекулярний токсин, які відрізняються за фізико-хімічними властивостями та біологічною дією. Здатність до токсиноутворення корелює із ступенем вірулентності різних штамів гриба [46, 55]. Вірулентність кандид зумовлюється також ферментами, що продукують гриби. Серед них виділяють протеолітичні та ліполітичні (карбогідраза, протеїназа, еластаза, колагеназа, фосфоліпаза та ін.); які викликають значні гістопатологічні зміни в тканинах [44, 78, 79]. Вірулентність збудника кандидозу визначається також і адгезивною здатністю дріжджоподібних грибів: чим вона більша, тим сильніша патогенна дія мікроорганізмів [76, 80, 81, 82].

Гриби можуть тривалий час зберігати життєздатність у цитоплазмі фагоцитів та всередині епітеліальних клітин. Внутрішньоклітинне розташування грибів ускладнює терапію хронічного кандидозу [76, 83]. У клітинах системи фагоцитарних мононуклеарів тривалий час зберігається антигенна речовина зруйнованих кандид, що свідчить про незакінчений фагоцитоз і сприяє подальшій сенсibiliзації організму [75, 84].

Гриби роду *Candida* мають здатність створювати мікробні асоціації із стафілококами, стрептококами, трихомонадами та іншими мікроорганізмами, внаслідок чого відбувається взаємне посилення вірулентних властивостей бактерій та грибів, ускладнюється перебіг захворювань та подовжуються терміни їх лікування [44, 85]. Це питання особливо актуальне для ГП, в розвитку якого важливе значення надають мікроорганізмам [86, 87, 88, 89]. Механізм їх дії на тканини пародонту багатоплановий, і крім безпосереднього впливу екзогенних бактерій зубного нальоту, має значення активація опортуністичної інфекції та зростання ступеня бактеріального обсіменіння [90].

Виникненню патологічних змін у пародонті сприяють бактерії: *B. gingivalis*, *B. intermedius* [91, 92], *B. melanogenicus* [93]. Встановлено, що ступінь патологічних змін у тканинах пародонту корелює із наявністю *B. gingivalis* [87], присутність яких зумовлює важкий рецидивуючий перебіг захворювання. Виявлено пряму залежність між глибиною ПК і кількістю *B. gingivalis* [94, 95, 96], та зв'язок між клінічними проявами й іншими видами бактероїдів і спірохет.

Встановлено, що *B. gingivalis* мають специфічну дію на тканини пародонту і швидко руйнують колаген, здатні приклеюватись до базальних мембран і пошкоджувати їх. Ці бактерії розщеплюють білки плазми: альбумін, гаптоглобін, а також інгібітори протеаз [97]. Виявлено здатність деяких видів бактероїдів, зокрема, *B. gingivalis* подавляти ріст інших мікроорганізмів, а також пригнічувати фагоцити [98], що сприяє прогресуванню пародонтиту, незважаючи на проведене лікування [99].

На виникнення і перебіг запальних процесів у пародонті значною мірою впливають кокові форми [100, 101], кількість яких і асоціація з іншими формами залежить від глибини ПК [103, 104, 105, 106, 107]. У разі загостреного перебігу генералізованого пародонтиту спостерігається

активація дріжджоподібних грибів та інших видів опортуністичної мікрофлори [108, 109].

Мікроорганізми пародонтальної кишені спричиняють пошкоджуючу дію на тканини пародонту за рахунок ендотоксинів, ферментів та антигенних субстанцій [101, 110, 111]. Ендотоксини порушують структуру клітинних мембран, викликають зміни мікроциркуляції у судинах пародонту, аутоалергічні реакції та сенсibilізацію організму [109, 112, 113, 114]. Під впливом ендотоксинів підвищується секреція медіаторів запалення, активується система комплементу, в результаті чого прискорюється звільнення лізосомальних ферментів, і ушкоджуються тканини пародонту [115]. Ферменти мікроорганізмів пародонтальної кишені (протеаза, гіалуронідаза, колагеназа) порушують цілісність епітелію ясен [113, 116], викликають зміни мікроциркуляції [10, 115]. Проникність судин та міграція лейкоцитів зростає під впливом бактеріальної еластази [111]. Порушення цілісності судинної стінки, збільшення їх проникності й підсилення міграції лейкоцитів спричиняється бактеріальною гіалуронідазою [117], дію якої потенціює колагеназа, ушкоджуючи білковий матрикс тканин пародонту [118].

Антигени мікрофлори ПК сенсibilізують лімфоцити, що сприяє реакції бласттрансформації, яку активують бактероїди, актиноміцети, вейлонели, лептотрихії та дріжджоподібні гриби [76, 119, 120].

У разі генералізованого пародонтиту зростає секреція лімфокінів Т-лімфоцитами, вміст яких у яснах різко збільшується. За рахунок хемотаксичних властивостей лімфокінів стимулюються остеокласти, що призводить до розвитку і прогресування деструктивних змін у кістковій тканині пародонту [121, 122, 123].

Бактерії, що знаходяться в пародонтальній кишені сприяють демінералізації кісткової тканини альвеолярного паростка та цементу коренів зубів [87, 124].

Антигени бактерій та грибів стимулюють міграцію лейкоцитів та інфільтрацію ними тканин пародонту, оскільки їм притаманні хемотаксичні властивості [76, 125, 126, 127]. Дефекти хемотаксису нейтрофільних гранулоцитів знижують активність неспецифічних захисних реакцій, що призводить до розвитку дистрофічно-запальних змін у пародонті [128]. Встановлено, що збільшення ступеню бактеріального обсіменіння пародонтальних кишень призводить до зростання кількості лейкоцитів, що забезпечує захисні механізми пародонту [129, 130, 131, 132]. Зміни функціональної активності лейкоцитів відіграють важливу роль у розвитку ГП [125, 127, 131].

Незважаючи на чисельні дослідження, присвячені провідній ролі мікроорганізмів у розвитку ГП, більшість дослідників вважають, що його прогресування визначається станом макроорганізму [133, 134, 135, 136, 137], та екзогенними чинниками (харчування, паління, несприятливі екологічні умови, стрес) [138, 139, 140, 141, 142].

В патогенезі захворювань пародонту і, зокрема, його ускладнень, все більшу увагу надають порушенням імунної системи [9, 143, 144, 145, 146], специфічним і неспецифічним факторам захисту [147, 148, 149, 150, 151, 152, 153].

У літературних джерелах наведено дані про вплив грибів роду *Candida* на імунний статус хворих, які розглядаються в трьох різних аспектах [55, 64]. Так, у разі кандіозного ураження розвивається сенсibiliзація організму [43, 154], що призводить до обтяження перебігу різноманітних захворювань [85, 155].

У присутності грибів роду *Candida* гальмуються процеси імуногенезу, зокрема, знижується продукція специфічних антибактеріальних антитіл. Гриби роду *Candida* можуть знижувати специфічний імунітет в умовах гострої бактеріальної інфекції та при створенні поствакцинального імунітету [55, 156].

Крім того, дріжджоподібні гриби суттєво впливають на неспецифічні фактори імунітету, які визначають ступінь захисту організму від збудників бактеріальних та інших інфекцій [157]. Встановлено, що у хворих із різними формами кандидозу знижується бактерицидна, лізоцимна, комплементарна та фагоцитарна активність сироватки крові, пов'язана з токсичним і алергічним впливом грибів на організм [158, 159, 160, 161]. Пошкоджуючи клітини, *Candida* сприяють аутосенсibiliзації, що обтяжує перебіг інфекційного процесу та ускладнює його діагностику [162, 163, 164].

З метою виявлення кандидозу проводять клініко-лабораторні дослідження, які необхідно здійснювати в динаміці [40, 42, 46].

Діагностику кандидозного ураження проводять за різними методами, найбільш поширений з них – мікроскопічний [38,44,54]. Для мікроскопії патологічний матеріал забирають із вогнищ ураження, розміщують на стерильне знежирене предметне скло і досліджують у незабарвленому чи забарвленому препаратах, звертаючи увагу на наявність дріжджоподібних клітин та псевдоміцелію, їх брунькування, кількість [38, 44].

На думку окремих авторів виявлення тільки дріжджової форми гриба може бути при його сапрофітній вегетації [46]. У разі кандидозного ураження СОПР у патологічному матеріалі у багатьох полях зору виявляють скопичення понад 10–15 клітин дріжджоподібних грибів із переважанням брунькування [38]. При гострих формах захворювання в мазках превалюють клітинні форми, при хронічних – псевдоміцелій. Виявлення псевдоміцелію або ланцюжків клітин у стадії брунькування вважається достатнім для встановлення діагнозу [43, 55, 59].

Крім мікроскопії використовують люмінесцентний метод, що дозволяє проводити попередню ідентифікацію та кількісний підрахунок грибів [43].

У лабораторній діагностиці кандидозу важливе значення має кількісне визначення ступеня обсіменіння уражених тканин грибами [44]. Виявлення при первинному посіві понад 1000 колоній кандид в 1 мл змиву з тампона с

ознакою можливого кандидозу, підтвердженням діагнозу є збільшення кількості колоній при динамічному спостереженні без проведення лікування [46, 55, 59]. Дослідженнями О.І.Марченко, М.М.Руденко кількість колоній *Candida* при грибкових ураженнях слизової оболонки порожнини рота в 1 мл змиву з тампона коливається від 3640 до 13 665. У здорових осіб вона коливається в межах від 149 до 982 [38].

З метою ідентифікації грибів роду *Candida* проводять культуральну діагностику, яка базується на вивченні морфологічних ознак бактеріальних клітин, їх біохімічної активності та зовнішнього вигляду колоній [43, 45, 76]. Щоб отримати культури дріжджоподібних грибів, дослідний матеріал висівають на поживні середовища із слабо-кислою реакцією (рН=5,5–6,5): середовище Сабуро, сусло-агар, м'ясо-пептонний глюкозний агар [38, 45].

Для диференціації грибів роду *Candida* використовують також їх біохімічні властивості. Досліджують здатність ферментувати та асимілювати вуглеводи (глюкозу, мальтозу, сахарозу, лактозу та ін.), враховують відношення до азотистих та інших сполук. Біохімічні властивості є відносно постійною ознакою різних видів дріжджоподібних грибів і підтверджують їх патогенність [43, 44, 46].

З метою оцінки алергологічного стану, зумовленого кандидозною інфекцією, проводять алергічні проби. Розчини алергенів (кандидозну вакцину, глікопротеїновий чи полісахаридний антигени) в кількості 0,1 мл вводять внутрішкірно по типу реакції Манту в зовнішню поверхню плеча. Результати проби оцінюють за загальними та місцевими проявами [162, 163, 166]. У хворих на кандидоз переважають реакції сповільненої дії (набряк, почервоніння та інфільтрація в місці ін'єкції), які розвиваються через 24–48 годин. Позитивні результати алергічних проб підтверджують діагноз кандидозу, але негативні його не виключають [38, 154].

Серологічні дослідження проводяться у всіх складних випадках діагностики кандидозу, особливо при його вісцеральних формах. До них

відносяться реакція зв'язування комплементу (РЗК), реакція аглютинації (РА) та реакція преципітації (РП із кандиди-антигенами) [46, 159, 162, 164, 166]. Антитіла на введення антигенів з'являються через 4-5 днів, інтенсивно зростають на протязі кількох тижнів, досягають максимальних титрів, які поступово знижуються. [43, 156].

Оскільки розвиток і прогресування кандидозу зумовлюється також порушенням факторів неспецифічного імунітету, в діагностиці грибкових уражень мають значення показники його клітинної й гуморальної ланки. Про стан неспецифічного клітинного імунітету судять за показниками системи Т- і В-лімфоцитів, фагоцитарної активності макро- і мікрофагів, визначають кількість Т-лімфоцитів за реакцією спонтанного розеткоутворення лімфоцитів з еритроцитами барана (Е-РОК), бластної трансформації лімфоцитів (БТЛ) та ін.

Стан неспецифічного гуморального імунітету визначають за показниками титру комплементу, пропердинового комплексу, лізоциму, інтерферону, бактерицидної активності крові [34, 42, 56].

Про стан специфічного імунітету судять за концентрацією імуноглобулінів класів А, М, G у сироватці крові й слині та ін. [44, 167]. Імунологічні методи дослідження використовують також і для контролю за ходом лікування [59, 67, 76].

Отже, аналіз літературних даних свідчить про зростання грибкового обсіменіння пародонтальних кишень при генералізованому пародонтиті, яке зумовлене порушенням місцевих та загальних чинників імунного захисту. На тлі зазначених порушень збільшується вірулентність грибів *Candida*, зростає їх кількість, утворюються мікробні асоціації кандид з іншими патогенними мікроорганізмами. У мікробних асоціаціях відбувається взаємне посилення вірулентних властивостей їх представників, що призводить до обтяження перебігу ГП, сенсibiliзації організму та ускладнення вибору ефективних терапевтичних засобів.

1.2. Особливості лікування генералізованого пародонтиту за наявності грибів роду *Candida* в пародонтальних кишнях

Складні патогенетичні аспекти розвитку генералізованого пародонтиту, ускладненого кандидозом, визначають комплексний підхід до лікування захворювання [1, 14, 25]. Провідна роль мікроорганізмів у виникненні патологічного процесу в пародонті обумовлює призначення засобів антимікробної терапії [10, 29, 135].

Ефективність лікування генералізованого пародонтиту за наявності грибів роду *Candida* у вмісті ПК залежить від вірного вибору протимікробних препаратів, які повинні мати не тільки фунгіцидну, але й бактерицидну дію [26, 28, 29, 30, 168].

На сьогодні відомо чимало препаратів, що діють фунгіцидно чи фунгістатично на дріжджоподібні гриби роду *Candida*. У багатьох літературних джерелах [169, 170, 171, 172, 173] наведено рекомендації щодо використання протигрибкових антибіотиків полієнового ряду – ністатину та леворину, які раніше широко застосовували в клінічній практиці. Позитивні результати лікування грибової інфекції ністатином відмічали Thompson P. J et al. у протезоносців [174]. Ністатин, інкапсульований у ліпосоми, що запобігає лізису еритроцитів, запропонували Menta R.T., Hopfer R.Z., Tuner Z., Juliano R.Z. [175]. Проте, ряд авторів відмічають низьку клінічну ефективність ністатину [176, 177, 178, 179]. Навіть при тривалому лікуванні не виявили ефективності препарату G.H.Johnson, T.D.Taylor, D.N.Heid [180].

Більш ефективним протигрибковим антибіотиком вважають леворин. Шумский А.В., Пожарицкая М.М., Юрченко Е.В. [181] отримали позитивний ефект лікування кандидозу слизової оболонки порожнини рота із застосуванням лімфотропної терапії леворину в поєднанні з тимогеном.

Однак, леворин, як свідчать дані літератури, має також низьку ефективність, протипоказаний при вагітності, захворюваннях печінки, шлунково-кишкового тракту [170, 172, 173]. Обмежують його застосування

токсичність, вузький спектр дії, підвищення резистентності грибів *Candida* в процесі лікування, поява стійких штамів [182, 183, 184].

Високий антимікотичний ефект має амфотерицин В, проте висока токсичність, виражена побічна дія виправдовує його застосування лише при системних ураженнях [172,185]. Доведено безпосередній ефект амфотерицину В на імунокомпетентні клітини, активацію Т-супресорних лімфоцитів і макрофагів, інгібіцію Т-хелперів [167].

Інші антибіотики, які застосовують для лікування кандидозу – мікогептин, амфоглюкамін досить токсичні при ендогенному застосуванні, а при місцевій дії викликають дисбактеріоз та алергічні реакції. [172, 185, 186].

Існує чимало даних щодо ефективності сучасного протигрибкового антибіотика – пімафуцина для лікування кандидозу шкіри, слизових оболонок [187, 188, 189, 190, 191]. Проте, пімафуцин має лише вибірково протигрибкову дію, не впливаючи на іншу мікрофлору ПК [192], у зв'язку з чим при його використанні у хворих на ГП виникає необхідність додаткового призначення антибактеріальних препаратів.

На вітчизняному ринку з'явилося багато сучасних протигрибкових препаратів, які відносять до групи азолів [188, 194, 195, 196]. Найбільш вивченим у стоматології є клотримазол [51,197,198], його використовують місцево у вигляді 1% спиртового розчину чи 1-2% крему, які наносять на уражені ділянки слизової оболонки 2-3 рази на день [173, 183,187].

За даними Шеремет З.А. [179] терапевтичний ефект лікування кандидозу СОПР досягається у разі комплексного застосування клотримазолу із препаратами, що нормалізують захисні фактори організму. Клотримазол діє не тільки на дріжджоподібні гриби, але і на стафіло- та стрептококи [172], тому окремі автори рекомендують його для лікування ГПК [194, 199, 200].

Однак, Сідей Л.В, Сидорчук І.Й. [201] виявили низьку ефективність клотримазолу, оскільки лише 19,27% виділених культур *Candida albicans*

були помірно чутливими до препарату. Недостатній клінічний ефект препарату відмічають і інші автори [202, 203, 204].

Для лікування кандидозу шкіри та слизових оболонок, рекомендують застосовувати кетоконазол (нізорал, ороназол), який має фунгістатичну та фунгіцидну дію [205, 206, 207]. Wit S.A., Goossens H., Weerts D., Clumeck N.[208] показали ефективність застосування кетоконазолу для лікування орофарингеального кандидозу у хворих на СНІД.

Разом із тим, дані літератури стосовно кетоконазолу суперечливі. Як вказує Сардіко Н.Ф. [208], застосування препарату має певні недоліки, оскільки його антифунгальний ефект пов'язаний з альтерацією мембранних структур клітини гриба та інгібіцією в ній ензимів. У клітинній стінці грибів знайдено 75% АТФ-ази, глюкансинтетази, аденілатциклази й нуклеодази. Такі ж ферменти є і в мембранах лімфоїдних клітин, які приймають участь у процесі їх активації і регулюють експресію поверхневих рецепторів і антигенів. Крім того, доведено безпосередній вплив кетоконазолу на імунокомпетентні клітини: активація Т-супресорних лімфоцитів і макрофагів, інгібіція Т-хелперів. Активовані макрофаги, у свою чергу, здатні синтезувати збільшену кількість простагландину E_2 , який стимулює функції Т-супресорів. Таким чином, утворюється порочне коло, що підсилює імунодефіцит у хворих на кандидоз [208]. Крім того, кетоконазол має гепатотоксичну і ендокринотоксичну дію, із чим пов'язані побічні ефекти, що часто проявляються у разі прийому препарату [187, 205, 209].

Препарат призначають місцево у вигляді крему (2%) чи суспензії (2%), а також всередину по 1 таблетці (0,2) 1 раз на день протягом 14 днів [64, 187, 209].

Дослідженнями Dscamps M.N.H. et al. доведено перевагу застосування міконазолу порівняно з кетоконазолом при лікуванні хворих на СНІД [210]. Міконазол (дактарин) – препарат із широким спектром бактерицидної та фунгіцидної дії [188, 196]. Дактарин поєднує антимікотичний вплив на гриби

роду *Candida* та інші грибки з антибактеріальною дією на грам-позитивні та грам-негативні мікроорганізми. Препарат також ефективний при вторинно інфікованих мікозах [53, 210, 211, 212]. Особливістю при місцевому застосуванні є швидка протисвербіжна дія та відсутність системної абсорбції, що дозволяє використовувати його під час вагітності та лактації [196, 213, 214].

При кандидозі СОПР дактарин призначають місцево протягом 2-6 тижнів в вигляді 1% розчину чи 2% мазі, а також всередину в таблетках по 25 мг 4 рази на день протягом 10 днів та додатково 2 дня після зникнення симптомів захворювання [187, 215]. Побічні реакції наступають рідко, при місцевому застосуванні може виникнути алергічна реакція на міконазол у вигляді висипань, при призначенні всередину – нудота, блювота [172].

З інших похідних імідазолу широкого застосування в клінічній практиці набув флюконазол (діфлюкан, медофлюкан) – препарат, активний відносно грибів роду *Candida*, *Cryptococcus neoformans* та дерматофітів [188, 195, 196, 216]. Його застосовують для лікування кандидозу СОПР та поєднаних форм ураження, а також для лікування системного кандидозу, включаючи кандидемію [217, 218, 219, 220, 221]. Найбільш ефективним виявився діфлюкан при призначенні з метою лікування кандидозних вульвовагінітів [223, 224, 225, 226, 227], грибкових уражень стравоходу [228, 229, 230] та у хворих на СНІД із мікотичними захворюваннями [231, 232, 233]. При кандидозі слизової оболонки порожнини рота препарат призначають по 0,05 г 1 раз на добу протягом 14 днів. Тривалість лікування залежить від терапевтичної дії та переносимості флюконазолу [52, 195, 222]. Застосування препарату іноді призводить до порушення функції органів травлення, медикаментозної токсидермії [172, 215]. Позитивну дію флюконазолу знижує відсутність у нього антибактеріального впливу [172, 188].

Протягом останніх років з'явилися повідомлення про резистентність до флюконазолу окремих видів *Candida albicans* [234]. У штамів *Candida krusei*

виявлено первинну, а у *Candida glabrata* – вторинну резистентність до препарату [235]. Ряд дослідників висловили припущення щодо появи стійких до флюконазолу штамів у зв'язку з його широким застосуванням [236].

Отримано позитивні результати лікування кандидозного стоматиту ітраконазолом [237], який відноситься до групи тріазолів [52, 196], з успіхом застосовується при лікуванні кандидозних вагінітів [238, 239, 240], оніхомікозів [241], але його ефективність у разі грибкових уражень менша порівняно із флюконазолом [237, 242]. Серед інших препаратів цього ряду для лікування кандидозу слизових оболонок застосовують певарил (еконазол) та ізоконазол (травогін), які мають широкий спектр антимікотичної дії у поєднанні з бактерицидною проти грам-позитивних коків [177, 188, 196].

При кандидозах СОПР, використовують препарати інших груп. Лоцерил – активна речовина аморалфіну гідрохлориду. Використовують для місцевого лікування кандидозу, але антибактеріальна дія у нього відсутня [52, 187].

Ламізил (тербінафін) – протигрибковий препарат, похідний аліламіну, застосовують для місцевого та загального лікування грибкових уражень [52, 187, 215]. При кандидозі СОПР препарат застосовують у вигляді 1% крему 1 раз на день протягом 1-2 тижнів. Виражена побічна дія, відсутність антибактеріального ефекту обмежують застосування препарату [173, 187].

Екзодерил (нафтіфіну гідрохлорид, фетімін) – новий протигрибковий препарат, похідний аліламіну. Механізм його дії пов'язаний з інгібіцією синтезу стеролу, внаслідок чого порушується стан клітинної мембрани грибів. Препарат має фунгіцидну або фунгістатичну активність, залежно від штаму збудника, по відношенню до грибів роду *Candida*. Антимікотичний ефект екзодерилу поєднується з місцевою антибактеріальною дією на грампозитивні та грамнегативні мікроорганізми [52, 188].

Таким чином, в останні роки арсенал протигрибкових засобів поповнився новими препаратами. Проте в літературі є лише поодинокі

дослідження щодо використання їх для лікування кандидозу порожнини рота, а ефективність їх застосування у разі генералізованого пародонтиту, ускладненого кандидозом, практично не вивчена.

На гриби роду *Candida* згубно діють також інші хіміотерапевтичні препарати. З цією метою застосовують похідні четвертинних амонієвих сполук: декамін, декаметоксин, септефріл [170, 194, 195, 201,], а також препарати оксихінолінового ряду [24, 26, 32, 38, 44]. Заслужують уваги препарати йоду, анілінові барвники, поверхнево-активні речовини [23, 34, 50, 169, 170], які справляють фунгіцидну дію.

При грибкових ураженнях слизової оболонки порожнини рота, рекомендують препарати, що злужнюють середовище: полоскання 2% розчином соди, аплікації 10-20% гліцеринового розчину тетраборату натрію [38, 46, 44].

Найбільшого застосування у разі наявності дріжджоподібних грибів у пародонтальних кишнях при ГП знайшли препарати нітрофуранового ряду фуразолідон, фурацилін, солафур, фурагін [28, 168, 243, 244]. Посилення і пролонгування їх дії досягається шляхом поєднання із сорбентами чи імобілізації на них [245, 246, 247, 248, 249].

У комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту часто застосовуються фітопрепарати [2, 250, 251, 252, 253]. При їх використанні, як правило, швидко досягається терапевтичний ефект із мінімальною побічною дією. В лікарських рослинах містяться ефірні масла, фітонциди, органічні кислоти, мікроелементи та інші компоненти, які за умов відповідної обробки сировини й застосування мають комплексну дію [253, 254, 255, 256]. Так, препарати рослин, що використовуються для місцевої терапії генералізованого пародонтиту (ромашка, звіробій, кропива, календула та ін.), мають протизапальну, протинабрякову, кровоспинну, антисептичну та ранозагоювальну дію [2, 194, 253, 254, 255, 257]. Серед них заслуговують на увагу рослинні композиції, які мають протигрибкову дію.

Дані літератури щодо їх застосування в клінічній пародонтології базуються на властивостях рослин, зокрема, визначальним чинником наявності протигрибкової дії у лікарської рослини є її фітохімічний склад, в якому переважають такі біологічно активні речовини, як ефірна олія, флавоноїди, дубильні речовини, органічні кислоти та ін., які поряд із фунгіцидною мають антимікробну, протизапальну, ранозагоювальну дію [254, 257].

В літературних джерелах поширена інформація про фунгіцидну дію горіха волоського (*Juglans regia*) [253, 254]. При місцевому застосуванні крім протигрибкової, відмічається в'яжуча, антисептична, ранозагоювальна дія [2]. Найбільш результативним є застосування препарату горіха волоського – масляного розчину юглону у вигляді інстиляцій у ПК [255, 256].

Виготовлений з глечиків жовтих препарат лютенурин діє бактерістатично на грам-позитивні мікроорганізми, фунгістатично – на гриби роду *Candida*, а також має протитрихомонадну дію [1, 253, 254, 256].

Препарат маклеї дрібноплодої – сангвіритрин виявляє антимікробну активність відносно грам-позитивних та грам-негативних бактерій, грибів роду *Candida*, при ротових трихомонадах [258]. Сангвіритрин використовують у вигляді 1% лініменту, який наносять на уражені ділянки слизової оболонки 1–2 рази на добу, або вводять у ПК 0,2% спиртовий чи 1% водний розчин сангвіритрину [194, 256, 259].

Позитивні результати отримано у разі використання настою м'яти, яка має антисептичну, протигрибкову, анестезуючу й дезодоруючу дію [254, 255]. Настій застосовують у вигляді полокань, зрошень, аплікацій та інстиляцій у пародонтальні кишені [256].

Для місцевого лікування рекомендують евкаліпт, який має багатоспрямовану дію [194, 253]. Препарати евкаліпту згубно впливають на стафілококи та стрептококи, анаеробні мікроорганізми, амеби, трихомонади та гриби роду *Candida*. Крім цього, евкаліпту властиві протизапальний та ранозагоювальний ефект [194, 252, 253, 254, 257]. Офіційний препарат -

хлорофіліпт – у вигляді 0,25% або 1% спиртового застосовують для зрошень і полокань порожнини рота, 2% олійний розчин використовують для аплікацій на ясна та інстиляцій у пародонтальні кишені [253, 256].

Мох ісландський (*Lichenis islandica*) – має антисептичну та протигрибкову дію [256]. Офіційний препарат – уснінат натрію, який у вигляді 0,5% олійного, 1% спиртового, або розчину у піхтовому бальзамі вводять у ПК [254, 260].

За наявності грибів *Candida* ефективно застосування софори японської, препарати якої мають протизапальну, антибактеріальну та протигрибкову дію [194, 250, 251, 261]. Розчин настоянки софори призначають для полокання порожнини рота; нерозведений препарат вводять у ПК [194].

Для лікування кандидозних уражень порожнини рота широко застосовують препарати шавлії, які ефективні проти дріжджоподібних грибів роду *Candida*, а також грампозитивних стрептококів і стафілококів [259]. Офіційний препарат – сальвін застосовують для зрошень, аплікацій, та інстиляцій у пародонтальні кишені [254, 259]. За антибактеріальною активністю сальвін перевершує риванол, хлорамін, фурацилін [255].

В окремих літературних джерелах повідомляється про фунгіцидні властивості відкасника безстеблого, ломиноса льодяного, материнки звичайної [254, 256]. Відомий за вираженою бактеріостатичною дією чистотіл звичайний також справляє і фунгістатичну дію на дріжджоподібні гриби [255, 256, 257, 262, 264]. Протигрибкову дію мають і такі відомі рослини як ожина, часник, цибуля, насіння чорної редьки, супліддя смоковниці звичайної, а також ефірна олія мандарину й цитрини [254, 256, 264, 265, 266].

Цікаві дані отримані при вивченні властивостей ехінацеї пурпурової (*Echinacea purpurea*). Як виявилось, препарати ехінацеї при місцевому застосуванні гальмують ріст грибів *Candida* і збільшують їх фагоцитоз гранулоцитами та моноцитами [266, 267], мають імуностимулюючу [268,

269, 270, 271, 272], протизапальну [273, 274, 275, 276] та антисептичну дію [254, 256, 266, 267]. Ряд авторів вказують на імуномодулюючі властивості препаратів ехінацеї [277, 278, 279], під їх дією активізується стимуляція репаративної регенерації тканин [254, 256, 280]. Показано, що застосування препаратів ехінацеї сприяє нормалізації факторів клітинного й гуморального імунітету, які зазнають суттєвих порушень при кандидозному ураженні [281, 282]. Встановлено, що під впливом ехінацеї пурпурової, основними діючими чинниками якої є полісахариди, в два рази посилюється інтенсивність фагоцитозу, активуються макрофаги, гістіоцити та лімфоцити (особливо Т-лімфоцити), посилюється кліренс вуглецю клітинами PEC [281, 283, 284], підвищується рівень загального імуноглобуліну сироватки крові та синтез антитіл, покращується регенерація тканин [266, 272, 285].

Поряд із застосуванням імунокорегуючих препаратів перспективним напрямком нормалізації біоценозу пародонтальних кишень, який порушується на тлі зниження захисних властивостей організму, що сприяє розвитку й прогресуванню дистрофічно-запальних зміни в пародонті, є використання пробіотиків [25]. Основу цих препаратів складають живі мікробні культури – антагоністи патогенної флори [286, 287]. Позитивний їх вплив полягає у пригніченні росту патогенних мікроорганізмів без негативної дії на нормальну мікрофлору [288, 289]. Показано, що при застосуванні ацилакту, імудону та інших пробіотиків настає нормалізація біоценозу пародонтальних кишень [290, 291, 292]. Заслуговує на увагу біоспорин – високоефективний препарат, основою якого є бактерії роду *Bacillus*, рекомендовані до застосування з метою корекції мікрофлори [25]. Найважливіші властивості біоспорину: антагонізм до патогенних мікроорганізмів, стимуляція ферментативної активності травлення, протиалергічна та антитоксична дія [293].

У комплексному лікуванні грибкових уражень рекомендують також призначення засобів імуномодулюючої, гіпосенсибілізуючої дії,

269, 270, 271, 272], протизапальну [273, 274, 275, 276] та антисептичну дію [254, 256, 266, 267]. Ряд авторів вказують на імуномодулюючі властивості препаратів ехінацеї [277, 278, 279], під їх дією активізується стимуляція репаративної регенерації тканин [254, 256, 280]. Показано, що застосування препаратів ехінацеї сприяє нормалізації факторів клітинного й гуморального імунітету, які зазнають суттєвих порушень при кандидозному ураженні [281, 282]. Встановлено, що під впливом ехінацеї пурпурової, основними діючими чинниками якої є полісахариди, в два рази посилюється інтенсивність фагоцитозу, активуються макрофаги, гістіоцити та лімфоцити (особливо Т-лімфоцити), посилюється кліренс вуглецю клітинами PEC [281, 283, 284], підвищується рівень загального імуноглобуліну сироватки крові та синтез антитіл, покращується регенерація тканин [266, 272, 285].

Поряд із застосуванням імунокорегуючих препаратів перспективним напрямком нормалізації біоценозу пародонтальних кишень, який порушується на тлі зниження захисних властивостей організму, що сприяє розвитку й прогресуванню дистрофічно-запальних зміни в пародонті, є використання пробіотиків [25]. Основу цих препаратів складають живі мікробні культури – антагоністи патогенної флори [286, 287]. Позитивний їх вплив полягає у пригніченні росту патогенних мікроорганізмів без негативної дії на нормальну мікрофлору [288, 289]. Показано, що при застосуванні ацилакту, імудону та інших пробіотиків настає нормалізація біоценозу пародонтальних кишень [290, 291, 292]. Заслуговує на увагу біоспорин – високоефективний препарат, основою якого є бактерії роду *Bacillus*, рекомендовані до застосування з метою корекції мікрофлори [25]. Найважливіші властивості біоспорину: антагонізм до патогенних мікроорганізмів, стимуляція ферментативної активності травлення, протиалергічна та антиоксична дія [293].

У комплексному лікуванні грибкових уражень рекомендують також призначення засобів імуномодулюючої, гіпосенсибілізуючої дії,

полівітамінних та мікроелементних препаратів, дієти з виключенням або обмеженням вуглеводів і достатньою кількістю білків [33, 44, 46, 58].

Таким чином, лікування ГП за наявності кандид у ПК потребує застосування комплексного підходу з урахуванням патогенетичних аспектів розвитку даної патології, серед яких значне місце посідає протигрибкова терапія. На даний час арсенал антимікотичних препаратів доволі широкий. Однак, різний механізм їх дії, мало вивчені особливості клінічного перебігу ГПК та імунно-мікробіологічні аспекти проблеми обмежують їх застосування у комплексній терапії захворювання і потребують подальшого вивчення.

Висновки. Проведений огляд літературних джерел свідчить про зростання частоти виявлення кандидозного обсіменіння ПК при ГП. Більшість авторів відносять гриби роду *Candida* до умовно-патогенних мікроорганізмів, які є складовою частиною біоценозу порожнини рота. За певних умов, пов'язаних із сприятливою дією екзогенних та ендогенних чинників, зростає вірулентність дріжджоподібних грибів та збільшується їх кількість.

Провідну роль у виникненні кандидозу відіграє стан імунної системи. Загальноновизнані порушення чинників неспецифічної резистентності при ГП є сприятливим фоном для розвитку грибкового ускладнення захворювання.

Веgetуючи у ПК, гриби роду *Candida* створюють мікробні асоціації з пародонтопатогенними штамами мікроорганізмів, в результаті чого взаємно посилюється їх вірулентність, що ще більше виснажує чинники антимікробного захисту та ускладнює вибір ефективних лікувальних засобів.

Арсенал протигрибкових засобів поповнився новими антимікотичними середниками, які мають фунгіцидний чи фунгістатичний ефект. Окремі з них мають ще й антибактеріальну дію, що робить доцільним їх застосування у комплексній терапії ГПК. Заслужують уваги протигрибкові властивості фітопрепаратів, які можна використовувати з лікувальною й профілактичною метою. Явище дисбактеріозу, супутне кандидозному ураженню, потребує

комплексного підходу, ретельного вибору засобів терапії, серед яких перспективним напрямком є застосування пробіотиків.

Однак, в літературних джерелах не висвітлено питань частоти кандидозного ускладнення генералізованого пародонтиту, впливу грибів *Candida* на клінічний перебіг захворювання, відсутні дані про кількісний склад грибової флори у вмісті пародонтальних кишень залежно від ступеня ураження пародонту та характеру перебігу захворювання. Не досліджені імунологічні аспекти розвитку даної патології. Дискусійним є питання щодо діагностики кандидозного ускладнення пародонтиту.

На даний час відсутні відомості про чутливість дріжджоподібних грибів, виділених із пародонтальних кишень, до антимікотичних препаратів, а рекомендації до застосування сучасних протигрибкових засобів у лікуванні оральних форм кандидозу обмежені. Такий стан проблеми обумовлює необхідність подальшого вивчення патогенетичних аспектів генералізованого пародонтиту при його ускладненні кандидозом із метою визначення оптимального ефективного лікування захворювання.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для вирішення поставлених у роботі завдань проведено епідеміологічні, клініко-рентгенологічні, лабораторні, цитологічні, мікробіологічні та імунологічні дослідження.

2.1. Епідеміологічні дослідження

З метою вивчення розповсюдженості генералізованого пародонтиту, ускладненого кандидозом, серед населення Івано-Франківської області проведено епідеміологічне обстеження осіб, які проживають в різних клімато-географічних зонах. Вік обстежених складав 18-60 років. Для обстеження обрано Івано-Франківський, Косівський та Верховинський райони, які належать, відповідно, до рівнинної, передгірської та гірської зони і відрізняються за розповсюдженістю захворювань тканин пародонту [294].

Епідеміологічне обстеження проводили за методикою ВООЗ [9, 10]. Результати обстеження реєстрували в картах ВООЗ [295]. Стан тканин пародонту визначали за структурою індексу CPITN [296], розповсюдженість його захворювань – за оціночними критеріями ВООЗ [297].

Епідеміологічне обстеження населення доповнювали соціологічним дослідженням, результати якого відображали у спеціальних картах, основними пунктами якої були: крім паспортних даних – зона постійного проживання; – наявність супутніх захворювань; – застосування лікарських препаратів здатних сприяти розвитку кандидозу; – шкідливі звички; – дотримання правил гігієни порожнини рота.

Діагностику захворювань пародонту проводили за класифікацією М.Ф.Данилевського [298].

Карту заповнювали за опитуванням та клінічним обстеженням хворих.

2.2. Мікробіологічні дослідження

Мікробіологічні дослідження проводили з метою виявлення грибів роду *Candida* у вмісті ПК та визначення їх ролі у патологічному процесі. У разі значного обсіменіння ПК дріжджоподібними грибами, підтвердженого мікроскопічними, культуральними та серологічними дослідженнями, ГП вважали ускладненим кандидозом. Крім того, мікробіологічні дослідження проводили для визначення чутливості кандид, виділених із ПК, до протигрибкових препаратів, що слугувало основою їх вибору для лікування.

2.2.1. Мікроскопічне дослідження.

Мікрофлору ПК вивчали шляхом мікроскопії їх вмісту [299, 300]. Забір матеріалу здійснювали за допомогою спеціальної петлі діаметром 2 мм, яку вводили в пародонтальні кишені в місцях їх найбільшої глибини. Матеріал наносили на стерильні знежирені скляні пластинки, розтирали петлею в краплі води, розподіляли тонким шаром по предметному склу, висушували, фіксували прогріванням, фарбували метиленовим синім. Препарат досліджували під мікроскопом спочатку при малому збільшенні, потім переходили на велике [43].

При мікроскопії мазків визначали кількісний і якісний склад мікрофлори ПК, одночасно вивчали цитологічні показники: кількість епітеліальних клітин, лейкоцитів, наявність фагоцитозу, його завершеність [14].

В цих же мазках визначали наявність і кількість клітин та псевдоміцелію грибів роду *Candida*, скопичення дріжджоподібних клітин у стадії брунькування. Критерієм кандидозного ураження тканин пародонту вважали виявлення в патологічному матеріалі скопичення понад 15 клітин дріжджоподібних грибів із переважанням брунькування чи псевдоміцелію у багатьох полях зору [38].

2.2.2. Виділення культур грибів *Candida*.

Крім того, для підтвердження кандидозного ускладнення ГП проводили виділення культур дріжджоподібних грибів роду *Candida* із

пародонтальних кишень з одночасним визначенням ступеня грибкового обсіменіння, застосовуючи загальноприйняту методику [38].

Забір матеріалу здійснювали стерильними ватяними тампонами на корневих голках, які опускали в стерильні пробірки з 5,0 мл фізіологічного розчину. Внесений у пробірки матеріал старанно гомогенізували протягом 5 хв. Після цього 0,5 мл суспензії рівномірно розтирали стерильним шпателем по поверхні середовища Сабуро з хлорамфеніколом і гентаміцином (фірма "Sanofi Diagnostics Pasteur", Франція) або селективного середовища *Candiselect* (тієї ж фірми) в чашках Петрі діаметром 90 мм. Посіви витримували в термостаті при температурі 37°C протягом 48 год. [46]. Після цього підраховували кількість колоній, що виростили на чашках і визначали ступінь обсіменіння, який відповідає кількості життєздатних клітин в 1,0 мл змиву з тампона (КУО/мл)[38]. Виявлення в первинному посіві від 10 до 100 колоній кандид не являється критерієм кандидозу, а тільки свідчить про його можливість, і потребує подальших досліджень. При наявності у змиві з тампона понад 1000 колоній дріжджоподібних грибів констатували кандидозне ускладнення пародонтиту [44, 45, 85]. Для уточнення діагнозу проводили повторні посіви за умов відсутності лікування. Повторні посіви здійснювали також з метою контролю ефективності лікування.

2.2.3 Ідентифікація і вивчення біохімічних властивостей культур дріжджоподібних грибів.

Ідентифікацію виділених культур кандид здійснювали за допомогою селективного диференціально-діагностичного середовища *Candiselect* і біохімічних мікротестів *Auxacolor*[®] ("Sanofi Diagnostics Pasteur", Франція). Середовище *Candiselect*, крім поживної основи (пептону, грибкового екстракту й глюкози), містить селективні добавки (хлорамфенікол і гентаміцин) для пригнічення росту бактеріальної флори та кольоровий субстрат для виявлення активності ферменту N-ацеліл- β -D-галактозамінідази, специфічного для грибів виду *Candida albicans* [301].

Завдяки наявності N-ацелил- β -D-галактозамінази гриби *Candida albicans* гідролізують хромогенний субстрат, внаслідок чого їх колонії забарвлюються в блакитний колір [302]. Представники інших видів роду *Candida* виростають у вигляді колоній білого кольору. Ідентифікацію грибів *Candida tropicalis*, *pseudotropicalis*, *glabrata*, *krusei* проводили за таблицею та кольоровими еталонами відповідно до діаметру та вигляду колоній [303].

Для детального вивчення біологічних властивостей виділених культур та додаткової ідентифікації інших видів *Candida* використовували ідентифікаційну систему Auxacolor[®] ("Sanofi Diagnostics Pasteur", Франція). Вона дозволяє перевірити здатність культур до ферментації 13 вуглеводів і багатоатомних спиртів – глюкози, мальтози, сахарози, галактози, лактози, рафінози, інозиту, целобіози, трегалози, адонітолу, мелезитози, ксилози й арабінози. Планшети для дослідження містять відповідні вуглеводи, дегідратовані в присутності базового розчину та індикатора рН бромкрезолу. Ферментацію вуглеводів виявляли за зміною кольору індикатора від блакитного до жовтого [304].

Крім того, до набору Auxacolor входять фенолоксидазний тест (що дозволяє за зміною забарвлення від зеленого до коричневого диференціювати гриби *Cryptococcus neoformans*) і тест актинідинової резистентності (завдяки окисно-відновному індикатору забарвлення змінюється від блакитного до рожевого).

По 1-2 ізольовані колонії грибів *Candida*, вирощені протягом 24-48 год. на селективному середовищі Сабуро, бактеріологічною петлею вносили у стерильний флакон з 3,0 мл фізіологічного розчину і гомогенізували до одержання суспензії – оптичного еквіваленту. По 100 мкл одержаної суспензії вносили у кожен комірок мікропланшета. Планшети інкубували протягом 24-48 год. при температурі 30°C. Після цього оцінювали характер росту культури в комірках (за помутнінням середовища) і прояви ферментативної активності (за зміною забарвлення індикатора).

Одержані в ході дослідження дані порівнювали з біохімічними властивостями грибів роду *Candida*, наведеними у спеціальній таблиці, і таким чином проводили кінцеву ідентифікацію виділених культур [305].

2.2.4. Визначення чутливості культур кандидаміцетів до протигрибкових препаратів.

З метою визначення чутливості дріжджоподібних грибів, виділених у хворих на ГПК, до протигрибкових засобів використовували систему *Fungitest*[®] ("Sanofi Diagnostics Pasteur", Франція). По 2 ізольовані колонії грибів *Candida*, вирощені протягом 24–48 год. на селективному середовищі Сабуро, бактеріологічною петлею вносили у стерильний флакон з 3,0 мл фізіологічного розчину і перемішували до утворення гомогенної суспензії. Таким чином отримували перший калібрований інокулят, який відповідав стандарту еквівалента мутності Mac Farland №1 (3×10^6 КУО/мл). Далі 100 мкл одержаної суспензії вносили в новий стерильний флакон з 1,9 мл ізотонічного розчину натрію хлориду і старанно перемішували. 20 мкл цієї суспензії додавали до 3,0 мл буферного розчину. Таким чином отримували кінцеве розведення грибкової культури ($\approx 1 \times 10^3$ КУО/мл), яку використовували для подальшого дослідження.

Розведену грибкову культуру в кількості 100 мкл вносили в комірки мікропланшети системи *Fungitest*. Кожний мікропланшет системи містить комірки з дегідратованим модифікованим середовищем RPMI 1640: по 2 комірки для контролю росту (без антифунгальних препаратів), по 2 комірки негативного контролю і комірки з 6 протигрибковими препаратами в двох концентраціях: 5-флюороцитозин (2 і 32 мкг/мл), амфотерицин В (2 і 8 мкг/мл), міконазол (0,5 і 8 мкг/мл), кетоконазол (0,5 і 4 мкг/мл), ітраконазол (0,5 і 4 мкг/мл) і флюконазол (8 і 64 мкг/мл). Мікропланшети інкубували в термостаті при 37°C протягом 48 годин.

У випадку росту інокульованої культури колір присутнього в комірках індикатора змінювався від блакитного до рожевого. Результати тестування

враховували лише у разі росту культури в комірках позитивного контролю. Відсутність зміни забарвлення індикатора в обох комірках з протигрибковим препаратом (у двох різних концентраціях) свідчить про пригнічення росту грибкової культури цим препаратом *in vitro*. Рожеве забарвлення індикатора в комірці з нижчою концентрацією препарату і блакитне – у комірці з більшою високою концентрацією свідчить про часткову чутливість культури до протигрибкового засобу. Рожеве забарвлення в обох комірках вказує на повну резистентність культури до протигрибкового препарату *in vitro*.

Чутливість виділених дріжджоподібних грибів до ністатину, леворину визначали за загальноприйнятою методикою дифузії препаратів в агарове середовище [306]. Для цього виготовляли диски, просочені розчинами названих протигрибкових препаратів. Диски наносили на поверхню поживного середовища в чашках Петрі, попередньо засіяного досліджуваними культурами. Антимікотичну активність препаратів оцінювали за діаметром зон пригнічення росту грибів.

2.2.5 Виявлення антигену грибів *Candida*.

З метою визначення сенсibiliзуючого впливу грибів *Candida* на організм людини у разі генералізованого пародонтиту, ускладненого кандіозом, та для підтвердження діагнозу проводили визначення розчинного полісахаридного антигену грибів у сироватці крові хворих методом латекс-аглютинації. Для цього використовували тестовий набір Pastorex® *Candida* (“Sanofi Diagnostics Pasteur”, Франція) [307,308].

Набір дозволяє виявити в сироватці крові полісахарид (маннан), який є головним компонентом клітинної стінки грибів роду *Candida* і основним циркулюючим антигеном збудника [162, 163]. Для цього в тесті використовують латексні частинки, сенсibiliзовані моноклональними антитілами до маннану. Вони вступають в реакцію аглютинації з полісахаридним антигеном *Candida*, яка виявляється неозброєним оком. Поріг чутливості тесту 2,5 нг/мл. 300 мкл досліджуваної сироватки крові

хворих вносять в 1,5 мл пробірки Еппендорфа, потім додають по 100 мл реагенту для обробки сироваток. Вміст пробірок добре перемішують і, струшуючи, прогрівають протягом 3 хвилин на водяній бані при 100°C для забезпечення дисоціації циркулюючих імунних комплексів та запобігання неспецифічній реакції. Після цього суміш центрифугують протягом 10 хвилин при 10 000 g. Тестування супернатанту проводили, розміщуючи його по 40 мкл на спеціальні окреслені кружки на карточках. До супернатанту додавали по 10 мкл *Candida*-латексу. Суміш гомогенізували до утворення рівномірної суспензії, аглютинаційні карточки розміщували в шейкері і через 10 хвилин спостерігали реакцію аглютинації. В якості позитивного контролю використовували очищений маннан *Candida albicans* у концентрації 20 нг/мл.

Моноклональні антитіла Pastorex® *Candida* виявляють перехресну активність із різними видами грибів роду *Candida*: *C.albicans*, *C.tropicalis*, *C.pseudotropicalis*, *C.glabrata*, *C.parapsilosis*, *C.guilliermondii*, *C.stellatoidea*, що дозволяє широко використовувати вказану діагностичну систему з метою визначення сенсibiliзації організму при кандидозному ураженні [166, 309].

2.3. Імунологічні дослідження

Про стан неспецифічної реактивності організму хворих на ГП судили за показниками гемограми [310, 311].

Бар'єрні властивості тканин пародонту оцінювали за результатами реакції адсорбції мікроорганізмів клітинами букального епітелію (РАМ) за методикою Т.А.Беленчук [312], та за даними цитологічного дослідження вмісту ПК [14, 299].

Для оцінки стану місцевого імунітету ротової порожнини вивчали активність лізоциму й концентрацію імуноглобулінів (IgG, IgA, SIgA та IgM) у змішаній слині. Обстежено 216 хворих на ГП, серед яких – у 188 осіб ГП ускладнювався кандидозом. У якості контролю визначали імунологічні

показники у 30 практично здорових осіб без ознак ГП, дефектів зубних рядів і супутньої патології внутрішніх органів.

Забір ротової рідини проводили у обстежених осіб до початку і після лікування. Змішану слину забирали натще протягом 10–15 хвилин після попереднього полоскання ротової порожнини ізотонічним розчином натрію хлориду. Отриману слину центрифугували протягом 15–20 хв. при 3 000 об./хв. В супернатанті, який зберігався при $t^{\circ} +4^{\circ}\text{C}$ протягом доби, вивчали активність лізоциму. Для визначення концентрації імуноглобулінів зразки відцентрифугованої слини зберігали до моменту використання при $t^{\circ} -4^{\circ}\text{C}$.

2.3.1. Визначення активності лізоциму у змішаній слині.

Для визначення активності лізоциму в змішаній слині використовували нефелометричний метод О.В.Бухаріна і Н.В.Васильєва [313].

Концентрацію лізоциму (у мкг/мл) визначали за допомогою спеціальної таблиці, складеної авторами методу. Для вираховування остаточної концентрації лізоциму в слині до уваги приймали коефіцієнт її розведення.

2.3.2. Визначення концентрації імуноглобулінів у змішаній слині

Вміст імуноглобулінів класів IgM, IgG, IgA, а також секреторного SIgA у змішаній слині визначали методом радіальної імунодифузії за G.Mancini і співавторами [314]. Для кількісного аналізу IgM, IgG, IgA, використовували моноспецифічні імунні сироватки проти важких ланцюгів імуноглобулінів людини (виробництва Нижньо-Новгородського НДІ епідеміології й мікробіології, Росія). Для визначення концентрації SIgA використовували моноспецифічну сироватку проти секреторного компоненту IgA людини (виробництва Московського ЦНДІ вакцин і сироваток ім. І.І.Мечникова, Росія). Крім того, визначали вміст загального IgA (сума значень концентрацій IgA, позбавленого секреторного компоненту та SIgA) і відсоток SIgA від загального, а також оцінювали показник загального вмісту імуноглобулінів у змішаній слині (сума відповідних значень для IgM, IgG і загального IgA).

2.4.Клінічні дослідження

Проведено клініко-лабораторне обстеження 364 хворих на генералізований пародонтит, ускладнений кандидозом, віком 18 – 60 років. 216 осіб того ж віку із генералізованим пародонтитом, у яких у вмісті пародонтальних кишень грибів *Candida* не виявлено, склали контрольну групу.

Для характеристики стану тканин пародонту проводили детальний огляд, визначали поширеність та інтенсивність дистрофічно-запального процесу в яснах, його форму, наявність ПК, їх глибину, характер та кількість ексудату, ступінь рецесії ясен, патологічну рухомість зубів. Звертали увагу на наявність зубних відкладень, травматичної оклюзії та інших подразників тканин пародонту [299, 315]. Стан кісткової тканини альвеолярних відростків визначали за результатами панорамної та внутрішньоротової контактної рентгенографії [1, 14, 316, 317].

З метою об'єктивної оцінки стану пародонту проводили пробу Шиллера-Пісарєва, підраховували йодне число Свракова, визначали індекси Рамфйорда, СРІТН [10, 14, 20, 299, 318].

Стійкість капілярів ясен оцінювали за методикою В.І.Кулаженко [319, 320]. Кровоточивість ясен визначали за пробою Mühlemann H.P., Son S (1971) в модифікації Коуєла (1975) [316].

За допомогою бензидинової проби визначали характер ексудату пародонтальних кишень [1, 299], про наявність звиразкувань судили за позитивними результатами формалінової проби [10, 143].

Рухомість зубів визначали за шкалою Міллера в модифікації Флезара (1980) [20, 315].

Оцінку гігієнічного стану порожнини рота проводили за допомогою спрощеного гігієнічного індексу (ОНУ-S), J.G.Green, I.R.Vermillion [1, 10].

За допомогою індикаторного паперу визначали рН ротової рідини. Величину рН оцінювали за змінами кольору паперових полосок, які порівнювали з діагностичною шкалою [14, 321].

2.5. Комплексне лікування хворих

Комплексне лікування генералізованого пародонтиту, ускладненого кандидозом, проведено 222 хворим, на базі клініки кафедри терапевтичної стоматології Івано-Франківської державної медичної академії.

Залежно від проведеного лікування хворих на ГПК розподілено на 2 групи: основну й контрольну. Хворих основної групи поділено на дві підгрупи:

- першу підгрупу (1) - склали 65 осіб, яким у комплексному лікуванні застосовували суспензію дактарину та "Силларду П" у вигляді аплікацій та інстиляцій;

- другу підгрупу (2) - склали 95 осіб, яким у комплексному лікуванні застосовували суспензії дактарину, імуналу та "Силларду П".

Суспензію готували *ex tempore* із розрахунку: 1 частина дактарину, 2 частини імуналу, 5 частин "Силларду П". Компоненти замішували на дистильованій воді до утворення суспензії, яку висушували, після чого розтирали в ступці. Отриманий порошок з'єднували з дистильованою водою до утворення гелеподібної суспензії, яку вводили у ПК та накладали на ясна [322].

Контрольну групу склали 57 чоловік, яким проводили загальноприйняте лікування з місцевим застосуванням суспензії фуразолідону, імобілізованого на "Силлард П" [323].

Розподіл хворих основної та контрольної груп за ступенем розвитку генералізованого пародонтиту, ускладненого кандидозом, та перебігом (табл. 2.1 і 2.2). підтверджує їх однорідність.

Таблиця 2.1

Розподіл хворих на ГПК залежно від проведеного лікування та ступеня ураження пародонту

Ступінь ГП	Групи хворих					
	Основна				Контрольна	
	1 підгрупа		2 підгрупа			
	Кількість хворих	%	Кількість хворих	%	Кількість хворих	%
Початковий – I	28	43,07	42	42,42	25	43,11
I – II	37	56,83	57	57,58	33	56,89

Окрему групу склали 39 хворих на ГП, у яких при мікроскопії вмісту ПК в окремих полях зору виявляли незначну кількість клітин дріжджоподібних грибів (10-15) чи псевдоміцелію при ступені обсіменіння $10^2 - 10^3$ КУО/мл, який не зростав при повторних дослідженнях, що розцінювалось як кандиданосійство [55, 324]. Таким хворим проводили лікування із застосуванням пробіотика біоспорину, основною властивістю якого є нормалізація мікробного пейзажу ПК [25, 293]. Результати порівнювали з отриманими у контрольній групі, яку склали 37 хворих із відповідним діагнозом, котрим призначали загальноновизнане лікування без застосування біоспорину.

Таблиця 2.2

Розподіл хворих на ГПК залежно характеру перебігу патологічного процесу

Перебіг пародонтиту	Групи хворих					
	Основна				Контрольна	
	1 підгрупа		2 підгрупа			
	Кількість хворих	%	Кількість хворих	%	Кількість хворих	%
Хронічний	34	52,41	52	52,63	32	53,45
Загострений	31	47,69	47	47,47	26	46,55

Біоспорин застосовували після видалення зубних відкладень та зрошень порожнини рота 0,06% розчином хлоргексидину біглюконату у вигляді

аплікацій розчину 1 дози в 5 мл дистильованої води протягом 20-30 хв. Процедури проводили щоденно. Одночасно біоспорин призначали всередину по 2 дози 2 рази на день впродовж 10-14 днів.

Всім хворим на початку лікування було проведено детальне обстеження, а при потребі - консультації профільних спеціалістів.

Лікування хворих розпочинали зі зрошення ротової порожнини розчинами антисептиків або настоями лікарських рослин, після чого під аплікаційним знеболенням Sol. Lidocaini 10% ретельно видаляли зубні відкладення [1, 14]. Механічне видалення зубних відкладень поєднували з ультразвуковим, яке здійснювали за допомогою апарату "Ультростом". Процедуру закінчували старанним шліфуванням і поліруванням пришийкових ділянок та контактних поверхонь із наступною їх обробкою фторвмісними препаратами [10, 318].

Далі проводили місцеву протизапальну терапію відповідно до обраного методу лікування. При хронічному перебігу композицію лікарських препаратів фіксували твердіючою пов'язкою, при загостреному – в перші дні лікування застосовували інстиляції та аплікації. Після усунення симптомів загострення лікування проводили так, як при хронічному ГПК [316].

При глибині ПК 4- 5мм (у хворих на ГП II ст.) проводили їх кюретаж за умов відсутності гнійних виділень та загострення запального процесу [20, 325]. Пародонтальні кишені після кюретажу заповнювали суспензією зазначених препаратів, іммобілізованих на "Силларді П", фіксуючи їх твердіючою пов'язкою. У разі наявності пародонтальних абсцесів проводили гінгівотомію з наступним кюретажем [10, 326].

Обов'язковим елементом комплексного лікування було усунення травматичної оклюзії. З метою вирівнювання оклюзійних поверхонь виявляли передчасні контакти та проводили вибіркоче пришліфування зубів [19, 300]. При показаннях проводили тимчасове шинування, яке передувало

терапевтичному лікуванню. У разі потреби тимчасові шини замінювались на постійні. За показаннями проводили ортопедичне лікування [9, 24, 316, 327].

Всім хворим на ГП, незалежно від групи, призначали загальне лікування [14, 25, 329]. Насамперед, таким пацієнтам рекомендувалась вітамінізована висококалорійна дієта, багата білками, овочами та несолодкими фруктами, а також молочнокислими продуктами з виключенням солодоців та обмеженням мучних, крохмалистих страв [44, 46, 330]. Крім того, призначали полівітамінний препарат дуовіт із оптимальним вмістом необхідних вітамінів і мікроелементів.

Для зміцнення імунної системи організму, яка відіграє вирішальне значення у розвитку кандидозного ураження, хворим основної групи другої підгрупи призначали імунал по 20 крапель, розведених у $\frac{1}{2}$ столових ложки води, за 30 хвилин до їди, тричі на день. Препарат рекомендували вживати 3-4 тижня [279].

З метою усунення сенсibiliзуючого впливу дріжджоподібних грибів [44, 46, 154] призначали антигістамінний препарат тавегіл по 1 табл (0,001 г) два рази на день. Вибір препарату ґрунтувався на його вираженій десенсибилізуючій і незначній побічній дії та відсутності седативного ефекту [187].

Оцінку ефективності лікування проводили за результатами клінічних, цитологічних, мікробіологічних та імунологічних показників до, після лікування та у віддалені терміни (через 6 і 12-18 місяців).

2.6. Статистичні методи дослідження

З метою об'єктивної оцінки ступеню вірогідності результатів дослідження використано варіаційно-статистичний метод аналізу отриманих результатів на персональному комп'ютері Pentium II із застосуванням пакету статистичних програм "Statgraphic – 2,3".

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проводили, обчислюючи середню арифметичну величину (M), середнє квадратичне відхилення (m), середню похибку (τ), вірогідність (P). Достовірними вважали результати, коли коефіцієнт вірогідності був меншим, або дорівнював 0,05. Наявність корелятивного зв'язку між різними показниками визначали за коефіцієнтом рангової кореляції. Розрахунки проведено у відповідності з Міжнародною Системою одиниць (СИ). Для визначення статистичної достовірності клініко-лабораторних і клініко-інструментальних параметрів в динаміці користувалися також рекомендаціями І.А.Ойвіна [331].

Міжклінічний дослідження проводили за допомогою статистичних пакетів ПК. Для цієї групи використовували методи статистичної обробки даних у вигляді таблиць мікроматриць. Для визначення вірогідності порівняння між групами використовували критерій Манна-Уїтні. Результати дослідження представлено в таблицях 1-4.

За результатами дослідження встановлено, що середній вік пацієнтів становив 41,2 роки (стандартне відхилення - 10,5 роки). У дослідженні брали участь 15 чоловік з діагнозом гіпертонічна хвороба та 15 осіб з діагнозом гіперліпідемія. Середній вік пацієнтів становив 41,2 роки (стандартне відхилення - 10,5 роки). У дослідженні брали участь 15 чоловік з діагнозом гіпертонічна хвороба та 15 осіб з діагнозом гіперліпідемія. Середній вік пацієнтів становив 41,2 роки (стандартне відхилення - 10,5 роки).

Аналіз частоти ГТК здійснено на місці проведення дослідження, на основі аналізу у групі від 41 до 83 років (табл. 3.1).

Таблиця 3.1
Частота ГТК залежно від віку обстежених

Вік, роки	Група з високим рівнем холестерину		Група з високим рівнем тригліцеридів	
	Кількість пацієнтів	Частота ГТК, %	Кількість пацієнтів	Частота ГТК, %
40-50	4	100,0 ± 0,0	4	100,0 ± 0,0
51-60	6	15,0 ± 0,0	6	50,0 ± 0,0
61-70	10	27,3 ± 0,3	6	20,0 ± 0,4
71-80	12	16,7 ± 0,3	3	12,5 ± 0,2
81-90	9	16,7 ± 0,3	2	22,2 ± 0,4

РОЗДІЛ 3
ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО
ПАРОДОНТИТУ, УСКЛАДНЕНОГО КАНДИДОЗОМ

**3.1 Частота кандидозного ураження у хворих на генералізований
пародонтит**

Проведено епідеміологічне обстеження населення Прикарпаття з метою вивчення частоти кандидозного ураження у хворих на ГП. Діагноз ГПК встановлювали на основі зіставлення результатів клінічного обстеження і мікроскопічного дослідження вмісту ПК. До цієї групи відносили хворих на ГП, у яких при мікроскопії вмісту ПК виявляли понад 15 клітин дріжджоподібних грибів та псевдоміцелій у всіх полях зору [46, 299].

За результатами комплексного стоматологічного обстеження 612 постійних мешканців м.Івано-Франківська та області виявлено високу розповсюдженість ГП (94,77%). Встановлено, що серед хворих на ГП ускладнення кандидозом спостерігається у $62,76 \pm 1,33\%$.

Аналіз частоти ГПК залежно від віку показав її зростання, яке досягає максимуму у групі від 41 до 50 років (табл. 3.1.).

Таблиця 3.1.
Частота ГПК залежно від віку обстежених

Вік, роки	Генералізований пародонтит			
	Ускладнений, n=364		Неускладнений, n=216	
	Кількість хворих	%	Кількість хворих	%
До 20	4	1,09±0,91	7	3,24±0,91
21-30	68	18,68±0,82	69	31,94±1,04
31-40	101	27,75±1,2	61	28,24±1,14
41-50	132	36,26±1,3	34	15,74±1,81
51-60	59	16,20±1,2	45	20,83±0,1

ГПК на 17,58% частіше зустрічається у жінок, порівняно з чоловіками, ($p < 0,01$), різниця частоти за статтю у разі неускладненого ГП є несуттєвою ($2,6 \pm 1,57\%$) ($p > 0,05$).

Привертають увагу дані щодо частоти ГПК у сільського та міського населення Прикарпаття (табл. 3.2). Як видно, ГПК на 32,99% частіше зустрічається у мешканців села, порівняно із жителями міста ($p < 0,001$).

Таблиця 3.2.

Частота ГПК у сільського та міського населення Прикарпаття

Населення	ГП				Всього	
	Ускладнений, n=364		Неускладнений, n=216		Кіль- кість хворих	%
	Кіль- кість хворих	%	Кіль- кість хворих	%		
Сільське	118	88,06 \pm 2,11	16	11,94 \pm 1,71	134	100
Міське	246	55,16 \pm 1,31	200	44,84 \pm 1,62	446	100

Для виявлення взаємозв'язку високої частоти ГПК серед сільського населення стоматологічне обстеження доповнювали скринінг-опитуванням. За даними анкетування у харчовому раціоні сільських жителів переважають вуглеводи (73,18 \pm 2,04%), 59,12 \pm 2,15% обстежених відзначають низький вміст білка, що, як відомо, створює передумови для розвитку кандидозу [46]. Виявлено незадовільний стан гігієни порожнини рота у сільських жителів: регулярно чистять зуби тільки 6,21 \pm 1,42% обстежених; 25,16 \pm 2,14% - чистять зуби нерегулярно, 68,63 \pm 2,32% - не дотримуються правил гігієни порожнини рота. Наявність карієсу та його ускладнень констатовано у 96,19 \pm 2,41% обстежених, що поряд із незадовільним гігієнічним станом сприяє розвитку дріжджоподібних грибів [32].

Результати наших досліджень показали, що у 89,68 \pm 1,17% обстежених хворих на ГПК мали супутні захворювання органів і систем (табл. 3.3). Встановлено, що у хворих цієї категорії найчастіше зустрічаються

захворювання травної системи ($20,05 \pm 1,23\%$), дихальних шляхів ($19,23 \pm 1,33\%$) та ендокринні ($15,41 \pm 1,142\%$).

Аналіз клінічних проявів ГПК показав зростання частоти загостреного перебігу захворювання, який виявлено у $58,10 \pm 1,62\%$ (у разі неускладненого ГП - $26,39 \pm 1,32\%$, $p < 0,001$).

Таблиця 3.3.

Частота ГПК залежно від супутніх захворювань

Супутні захворювання	Генералізований пародонтит			
	Ускладнений, n=364		Неускладнений, n=216	
	Кількість хворих	%	Кількість хворих	%
Захворювання ШКТ	73	$20,05 \pm 1,23$	13	$6,02 \pm 1,08$
Ендокринні	56	$15,41 \pm 1,42$	8	$3,75 \pm 1,03$
Сечо-статевої системи	50	$13,73 \pm 1,13$	14	$6,48 \pm 1,13$
Серцево-судинні	16	$4,41 \pm 1,08$	37	$17,13 \pm 1,21$
Дихальних шляхів	70	$19,23 \pm 1,33$	14	$6,48 \pm 1,31$
Алергічні	42	$11,54 \pm 1,12$	24	$11,11 \pm 1,02$
Без патології	37	$10,32 \pm 0,19$	89	$41,66 \pm 1,25$

Виявлено, що в міру поглиблення патологічного процесу в пародонті зростає частота кандидозного обсіменіння пародонтальних кишень. Так, при ГП початкового-I ступеня, ускладнення кандидозом виявлено у $46,35 \pm 2,11\%$ хворих, при ГП I-II ступеня – у $57,87 \pm 1,43\%$, при ГП II-III ступеня – у $81,68 \pm 1,04\%$ обстежених.

За даними літератури, на виникнення й розвиток ГПК впливають ендогенні й екзогенні чинники, неякісний гігієнічний догляд за порожниною рота, прийом лікарських засобів [38, 58]. В першу чергу, це стосується антибіотиків, сульфаніламідних та антипротозойних препаратів, які згубно діють на інших представників мікробного біоценозу пародонтальних кишень

[44], тим самим сприяючи прогресуючому росту й розмноженню грибів роду *Candida* (табл. 3.4)

Таблиця 3.4.

Частота ГПК залежно від застосування лікарських препаратів

Групи препаратів	Генералізований пародонтит			
	Ускладнений, n=364		Неускладнений, n=216	
	Кількість хворих	%	Кількість хворих	%
Антибіотики	67	18,54±1,32	21	9,76±1,21
Сульфаніламідни	43	11,88±1,21	18	8,54±1,14
Глюкокортикоїди	46	12,54±1,27	5	2,13±0,43
Антипротозойні	50	13,73±1,17	8	3,36±0,51
Гормональні протизачаткові	45	12,25±1,21	15	6,19±0,49
Інші	27	7,48±1,13	32	14,93±1,18
Не застосовували	86	24,58±1,42	117	56,09±2,11

За даними анамнезу виявлено, що 18,54±1,32% хворих на генералізований пародонтит, ускладнений кандидозом, для лікування інших захворювань застосовували антибіотики, 11,88±1,21% – сульфаніламідни, 13,73±1,17% – антипротозойні препарати.

Таку ж закономірність виявлено щодо застосування глюкокортикостероїдів. Як відомо, одним із ускладнень глюкокортикостероїдної терапії є виникнення кандидозу, що пов'язують із змінами імунної системи хворих при застосуванні цих препаратів [52, 331]. За результатами наших досліджень виявлено, що 12,54±1,27% хворих на ГПК вказують на застосування глюкокортикостероїдних препаратів. У 12,25±1,21% обстежених з ускладненим перебігом генералізованого пародонтиту в анамнезі виявлено застосування оральних контрацептивів. За даними деяких авторів ці препарати порушують гормональний баланс організму жінки, створюючи передумови до виникнення кандидозу [59, 85]. Отримані дані значно відрізняються від результатів відповідного аналізу у хворих із неускладненим перебігом ГП. Серед хворих на неускладнений

генералізований пародонтит відсоток осіб, що застосовували глюкокортикостероїдні засоби та оральні контрацептиви незначний і відповідно складає $2,13 \pm 0,43\%$ та $6,19 \pm 0,49\%$ ($p < 0,05$).

З літературних джерел відомо, що сприяючими чинниками виникнення кандидозного ускладнення є порушення режиму харчування та надмірне вживання рафінованих вуглеводів, зокрема, солодошів та мучних страв [34, 38]. Проведені дослідження впливу характеру харчування на частоту ГПК показали, що, у $39,17 \pm 1,43\%$; таких хворих харчування було нераціональним (прийом їжі без збалансування її складу за кількістю білків, жирів та вуглеводів), у $51,34 \pm 1,21\%$ – виявлено надмірне вживання вуглеводів, $23,41 \pm 2,14\%$ хворих харчувалось нерегулярно. Порушення харчування значно рідше виявляється у хворих із неускладненим ГП, проте серед них виявлено більше осіб, що приймають їжу нерегулярно ($32,18 \pm 1,47\%$, $p < 0,01$).

Таблиця 3.5.

Частота ГПК залежно від стану гігієнічного догляду за порожниною рота

Дотримання правил гігієни	Генералізований пародонтит			
	Ускладнений, n=364		Неускладнений, n=216	
	Кількість хворих	%	Кількість хворих	%
Регулярно	70	$19,31 \pm 1,71$	111	$51,24 \pm 1,68$
Нерегулярно	177	$48,51 \pm 1,74$	63	$29,32 \pm 1,43$
Не дотримуються	117	$32,18 \pm 1,76$	42	$19,44 \pm 1,13$

Таким чином, нами встановлено, що у населення Прикарпатського регіону спостерігається значна розповсюдженість ГПК. Частота кандидозного ускладнення при ГП залежить від віку, статі, місця проживання, наявності супутніх захворювань, застосування таких препаратів як антибіотики, гормональні засоби, порушення режиму харчування, надмірного вживання вуглеводів та низького рівня гігієнічного догляду за порожниною рота. Ці дані співпадають із відомими дослідженнями в літературі [2, 32, 34, 38, 44].

3.2. Особливості клінічного перебігу генералізованого пародонтиту, ускладненого кандидозом

На основі комплексного клінічного обстеження 364 хворих на ГПК виявлено деякі особливості клінічного перебігу захворювання. Результати обстеження хворих із ГПК порівнювали з даними, отриманими у 216 хворих на генералізований пародонтит без кандидозу.

Безсимптомний перебіг ГПК виявлено лише у $3,85 \pm 0,04\%$ обстежених, у разі неускладненого пародонтиту цей показник зростає до $18,64 \pm 0,17$, $p < 0,05$ (табл. 3.6). Характерним для ускладненого кандидозом ГП є скарги на печію ($38,10 \pm 1,58\%$), свербіж ясен ($34,48 \pm 1,25\%$), сухість у порожнині рота ($25,51 \pm 1,31\%$), спотворення смаку ($36,89 \pm 2,19\%$), кровоточивість ясен ($97,42 \pm 1,17\%$), швидке утворення нальоту на зубах ($27,43 \pm 1,18\%$).

Таблиця 3.6.

Характеристика суб'єктивних проявів ГПК

Скарги	Генералізований пародонтит			
	Ускладнений n=364		Неускладнений n=216	
	Кількість хворих	%	Кількість хворих	%
Біль	191	$52,37 \pm 1,92$	63	$29,31 \pm 1,42$
Свербіж	125	$34,43 \pm 1,25$	59	$23,71 \pm 1,23$
Печія	139	$38,18 \pm 1,58$	31	$14,35 \pm 0,85$
Сухість	93	$25,61 \pm 1,31$	0	0
"Важкість" в яснах	65	$17,86 \pm 1,53$	64	$29,63 \pm 1,21$
Гіперестезія	89	$24,48 \pm 1,32$	54	$25,18 \pm 1,29$
Спотворення смаку	134	$36,81 \pm 2,19$	21	$9,53 \pm 1,09$
Неприємний запах	318	$91,61 \pm 1,47$	184	$85,47 \pm 1,56$
Кровоточивість	355	$97,42 \pm 1,17$	178	$82,21 \pm 2,19$
Швидке утворення нальоту	101	$27,43 \pm 1,18$	9	$4,29 \pm 1,02$

Домінуючою ознакою ГПК є скарги на сухість у порожнині рота, які не зустрічались у жодного хворого на ГП без кандидозу. У 2,6 рази частіше у

хворих на ГПК відмічається печія ясен ($38,18 \pm 1,58\%$ проти $14,35 \pm 0,85\%$ у разі неускладненого ГП, $p < 0,001$). Слід звернути увагу на виражену тенденцію у хворих на ГПК до швидкого утворення нальоту на зубах. Ця частина хворих ($27,49 \pm 1,18\%$) майже у 6 разів перевищує аналогічну в групі хворих на ГП без кандидозу ($4,29 \pm 1,02$, $p < 0,001$). У третини хворих на ГПК констатовано спотворення смаку, ця ознака зустрічається у них майже у 4 рази частіше, порівняно з неускладненим ГП ($p < 0,001$).

Встановлено також, що у разі кандидозного ускладнення порівняно з типовим перебігом ГП, зростає кровоточивість ясен ($p < 0,01$). Однак, достовірних відмінностей між такими проявами, як гіперестезія та неприємний запах із рота не виявлено ($p > 0,05$).

Характер скарг хворих на ГПК залежить від перебігу патологічного процесу в тканинах пародонту (табл. 3.7).

Таблиця 3.7.

Суб'єктивні прояви ГПК, залежно від характеру перебігу захворювання

Скарги	Характер перебігу ГПК			
	Хронічний, n=153		Загострений, n=211	
	Кількість хворих	%	Кількість хворих	%
Відсутні	11	$7,19 \pm 0,32$	-	-
Біль	2	$1,31 \pm 0,02$	211	100
Свербіння	55	$35,95 \pm 1,98$	69	$32,70 \pm 1,03$
Печія	42	$27,45 \pm 1,72$	104	$49,28 \pm 1,29$
Сухість	53	$34,64 \pm 1,18$	20	$9,52 \pm 1,16$
"Важкість в яснах"	12	$7,84 \pm 1,13$	60	$28,43 \pm 1,52$
Гіперестезія	16	$10,46 \pm 1,17$	81	$38,38 \pm 1,19$
Спотворення смаку	40	$26,14 \pm 1,15$	113	$53,55 \pm 1,27$
Неприємний запах	144	$94,11 \pm 2,14$	211	100,0
Кровоточивість	145	$94,77 \pm 1,93$	211	100,0
Швидке утворення нальоту	35	$22,88 \pm 1,18$	67	$31,75 \pm 1,44$

У хворих на ГПК загостреного перебігу частіше відмічено скарги на печію в яснах ($49,28 \pm 1,29\%$ проти $27,45 \pm 1,72\%$ при хронічному перебігу, $p < 0,05$), спотворення смаку ($53,55 \pm 1,27\%$ проти $26,14 \pm 1,15\%$ при хронічному перебігу, $p < 0,05$), гіперестезію зубів ($38,38 \pm 1,19\%$ проти $10,46 \pm 1,17\%$ при хронічному перебігу, $p < 0,05$). У 100% хворих наявні скарги на біль, кровоточивість ясен, неприємний запах. Одна з визначальних ознак кандидозу – сухість, у хворих на ГПК у разі хронічного перебігу відмічається у 3,54 рази частіше, ніж при загостреному ($p < 0,001$).

Як показали анамнестичні дані, більша частина хворих, незалежно від характеру захворювання, зверталась за лікарською допомогою. Однак, позитивний тимчасовий результат лікування відмічали тільки $13,18 \pm 1,13\%$ хворих на ГПК, $44,51 \pm 1,05\%$ обстежених вказують на відсутність ефекту попереднього лікування, а у $42,31 \pm 1,33\%$ хворих спостерігалось прогресування захворювання ($p < 0,001$).

Об'єктивний стан тканин пародонту хворих на ГПК оцінювали за пародонтальними індексами. За кількісними показниками виявлено різницю основних клінічних критеріїв у разі ГПК порівняно із хворими на ГП (табл. 3.8). Так, індекс Рамфйорда у хворих на ГПК, становив $4,79 \pm 0,11$ балів проти $4,28 \pm 0,08$ балів у хворих на ГП, ($p < 0,001$); кількість уражених секстантів за індексом СРІТN, відповідно – $4,87 \pm 0,12$ проти $4,23 \pm 0,05$ ($p < 0,001$).

Про більш глибоке ураження тканин пародонту при значному обсіменінні ПК грибами роду *Candida* свідчить збільшення глибини ПК до $4,93 \pm 0,08$ проти $4,32 \pm 0,12$ балів у разі неускладненого ГП.

ГПК характеризується підвищеним індексом кровоточивості, який становить $2,25 \pm 0,11$ балів; при неускладненому перебігу захворювання показник індексу вірогідно менший і становить $1,67 \pm 0,08$ бали ($p < 0,001$). У разі значного обсіменіння ПК дріжджоподібними грибами знижується стійкість капілярів за пробою Кулаженко, до $19,58 \pm 1,21$ сек., проти $18,62 \pm 1,26$ ($p < 0,05$) у хворих із неускладненим перебігом ГП. Між

показниками індексу рухомості зубів достовірної різниці у разі ускладненого й неускладненого перебігу ГП не виявлено ($p>0,05$).

Таблиця 3.8.

Стан тканин пародонту у хворих на ГПК, $M\pm m$

Клінічні показники	Генералізований пародонтит	
	Ускладнений, n=364	Неускладнений, n=216
Індекси:		
Рамфйорда, бали	4,79±0,11	4,28±0,08
СРІТN ,кількість уражених секстантів	4,87±0,12	4,43±0,06
Кровоточивість, бали	2,25±0,11	1,67±0,08
Рухомість, бали	0,72±0,04	0,68±0,08
Число Свракова, бали	4,53±0,11	4,03±0,15
Проба Кулаженко, сек	14,58±1,21	18,62±1,26
Глибина ПК, мм	4,61±0,12	3,93±0,08

Аналізуючи стан тканин пародонту при ГПК, залежно від ступеня розвитку патологічного процесу (табл. 3.9), потрібно відзначити зростання значень індексів Рамфйорда, СРІТN, кровоточивості, рухомості, числа Свракова, глибини ПК, які мають максимальні показники при II-III ст.ГПК.

Індекс Рамфйорда, як інтегральний показник ступені ураження тканин пародонту у хворих при ГПК початкового – I ступеня складає $3,94\pm 0,03$ бала, у міру розвитку патологічного процесу зростає до $4,84\pm 0,09$ бала при ГПК I–II ступеня ($p<0,05$) досягаючи $5,62\pm 0,08$ бала ($p<0,01$) при ГПК II–III ступеня. Індекс СРІТN також зростає, складаючи у хворих на ГПК початкового-I ступеня $3,86\pm 0,12$ уражених секстанта на одного хворого, у хворих на ГПК I–II ступеня – відповідно, – $4,93\pm 0,11$ секстанта ($p<0,001$), а у хворих на ГПК II–III ступеня – $5,67\pm 0,17$ секстанта ($p<0,001$).

Про глибину ураження тканин пародонту у хворих на ГПК свідчать результати визначення окремих клінічних показників. Індекс кровоточивості у хворих при ГПК початкового–I ступеня складає $1,92\pm 0,08$ бала, при ГПК I–II ступеня – збільшується до $2,09\pm 0,09$ бала ($p>0,01$), а у хворих із ГПК II–III

ступеня – до $2,76 \pm 0,02$ бала ($p < 0,001$). Показова динаміка проби Кулаженко: у хворих на ГПК I–II ступеня час утворення гематоми зменшується у 1,2 раза, при II–III ступені – у 1,6 раза порівняно із таким при початковому – I ступені ($p < 0,001$). Подібно змінюються показники рухомості зубів і глибина ПК.

Таблиця 3.9.

Стан тканин пародонту у хворих на ГПК різного ступеню, $M \pm m$

Клінічні показники	Ступінь ГПК		
	Початковий-I	I-II	II-III
Індекси:			
Рамфйорда, бали	$3,94 \pm 0,08$	$4,84 \pm 0,09$	$5,62 \pm 0,08$
СРІТН, кількість уражених секстантів	$3,86 \pm 0,12$	$4,93 \pm 0,11$	$5,67 \pm 0,17$
Кровоточивість, бали	$1,92 \pm 0,08$	$2,09 \pm 0,09$	$2,76 \pm 0,08$
Рухомість зубів, бали	$0,14 \pm 0,01$	$0,77 \pm 0,03$	$1,24 \pm 0,09$
Число Свракова, бали	$3,17 \pm 0,11$	$4,63 \pm 0,14$	$5,74 \pm 0,13$
Проба			
Кулаженко, сек	$19,32 \pm 1,09$	$13,92 \pm 1,16$	$10,51 \pm 0,92$
Глибина ПК, мм	$3,23 \pm 0,11$	$4,53 \pm 0,13$	$5,21 \pm 0,12$

Клінічні прояви ГПК значною мірою залежать від характеру перебігу дистрофічно-запального процесу в пародонті. Виявлено істотну відмінність індексних показників стану пародонту між цими групами хворих (табл. 3.10). Так, індекс Рамфйорда у разі хронічного перебігу складає $4,37 \pm 0,09$ балів, при загостреному – $5,21 \pm 0,12$ балів ($p < 0,01$). Індекс СРІТН у хворих із хронічним перебігом ГПК складає $4,35 \pm 0,12$ уражених секстантів на одного хворого та $5,39 \pm 0,17$ уражених секстантів у разі загостреного перебігу захворювання ($p < 0,001$).

Загострений перебіг ГПК характеризується вираженим запальним процесом, що підтверджується зростанням числа Свракова на 35,94% порівняно із його значенням при хронічному перебігу захворювання ($p < 0,001$).

Таблиця 3.10.
Стан тканин пародонту у хворих на ГПК залежно від характеру перебігу,
M±m

Клінічні показники	Характер перебігу ГПК	
	Хронічний, n=153	Загострений, n=211
Індекси:		
Рамфйорда, бали	4,37±0,09	5,21±0,12
СРІТN, кількість уражених секстантів	4,35±0,12	5,39±0,17
Кровоточивість, бали	1,98±0,06	2,52±0,08
Рухомість зубів, бали	0,43±0,07	1,01±0,06
Число Свракова, бали	3,84±0,14	5,22±0,12
Проба Кулаженко, сек	17,73±1,12	11,43±1,23
Глибина ПК, мм	4,09±0,11	5,25±0,13

У хворих на ГПК із загостреним перебігом у 1,27 раза зростає індекс кровоточивості порівняно із аналогічним показником при хронічному перебігу ($p < 0,01$), а рухомість зубів зростає у 2,35 раза ($p < 0,001$). Глибина ПК у разі загостреного перебігу ГПК на 35,94% перевищує значення цього показника при хронічному перебігу захворювання ($p < 0,001$). Час виникнення гематоми за пробою Кулаженко при загостренні запального процесу знижується до $11,43 \pm 1,23$ сек., проти $17,73 \pm 1,12$ сек. при хронічному перебігу ГПК ($p < 0,05$).

Аналізуючи клінічні ознаки ГПК, встановлено, що у більшості хворих у ПК переважав гнійний ексудат, який виявлено у $54,17 \pm 1,24\%$ обстежених, проти $31,71 \pm 1,32\%$ у хворих із неускладненим ГП ($p < 0,05$).

Розвиткові кандидозу сприяють зміни біохімічних властивостей ротової рідини, зокрема її рН [2, 3, 4]. Нами виявлено зміни рН змішаної слини хворих на ГПК залежно від характеру перебігу та ступеню ураження тканин пародонту (табл. 3.11 та 3.12). Середнє значення рН змішаної слини у хворих на ГПК істотно знижується порівняно із неускладненим ГП: $5,83 \pm 0,02$ та $6,73 \pm 0,11$ відповідно ($p < 0,001$). Як показали результати наших досліджень, особливо знижуються показники рН при загостреному перебігу ГПК. Спостерігається зворотній кореляційний зв'язок між значенням рН і

Таблиця 3.11

Показники рН слини хворих на ГПК залежно від характеру його перебігу

Показник	Генералізований пародонтит				Неускладнений, n=124				Здорові, n=18
	Ускладнений, n=143		Хронічний		Загострений		Всього		
рН	6,07±0,14	5,59±0,23	5,83±0,21	6,89±0,13	6,57±0,27	6,73±0,14	7,08±0,09		

Таблиця 3.12

Показники рН слини хворих на ГПК залежно від ступеня ураження тканин пародонту

Показник	Генералізований пародонтит				Неускладнений, n=124				Здорові, n=18
	Ускладнений, n=143		Хронічний		Загострений		Всього		
рН	6,02±0,13	5,87±0,14	5,76±0,21	5,83±0,15	6,81±0,19	6,73±0,08	6,65±0,04	6,73±0,11	7,08±0,09

ступенем патологічного процесу: рН слини зменшується із зростанням ступеня ГП, як при ускладненому так і неускладненому перебігу пародонтиту. Однак, рН слини у хворих на ГПК, має нижчі цифрові показники, що свідчить про значне порушення кислотно-лужної рівноваги у таких хворих. Зміни рН середовища порожнини рота до кислої реакції сприяють прогресуванню запально-дистрофічного процесу в тканинах пародонту [5], та створюють сприятливі умови для життєдіяльності дріжджоподібних грибів, оскільки оптимальне значення рН для *Candida* коливається від 5,8 до 6,5 [6]. Отже, зміни рН у кислу сторону можна розцінювати як ознаку ГПК або фактор ризику його виникнення.

У хворих на ГПК виявлено низький рівень стану гігієни порожнини рота, порівняно із неускладненим перебігом, про що свідчать показники індексу гігієни за Грін-Вермільоном (табл. 3.13). Середнє значення гігієнічного індексу при ГПК складає $1,91 \pm 0,12$ бали (при ГП – $1,48 \pm 0,18$ балів, $p < 0,01$). Найгірші показники стану гігієни порожнини рота виявлено у хворих на ГПК загостреного перебігу II-III ступеня.

Таблиця 3.13

Стан гігієни порожнини рота у хворих на ГПК, залежно від ступеню та характеру перебігу, $M \pm m$

Генералізований пародонтит	Гігієнічний індекс, бали					
	Хронічний перебіг			Загострений перебіг		
	Початковий-І ступінь	I-II ступінь	II-III ступінь	Початковий-І ступінь	I-II ступінь	II-III ступінь
Ускладнений	$1,17 \pm 0,04$	$1,53 \pm 0,06$	$2,17 \pm 0,09$	$1,51 \pm 0,05$	$2,03 \pm 0,03$	$2,77 \pm 0,11$
Неускладнений	$1,01 \pm 0,01$	$1,27 \pm 0,03$	$1,75 \pm 0,02$	$1,15 \pm 0,01$	$1,59 \pm 0,02$	$2,11 \pm 0,03$

ГПК у $47,20 \pm 1,19\%$ хворих поєднувався з ураженням різних ділянок СОПР, серед яких переважав кандидозний глосит, виявлений у

52,48±1,32% обстежених (рис. 3.1). Кандидоз слизової оболонки щік та перехідних складок діагностовано у 15,84±1,12% хворих на ГПК, у 31,68±1,23% обстежених виявлено кандидозне ураження всієї СОПР. Поєднання ГПК із грибковим хейлітом відмічалось у 1,98±0,25% випадків.

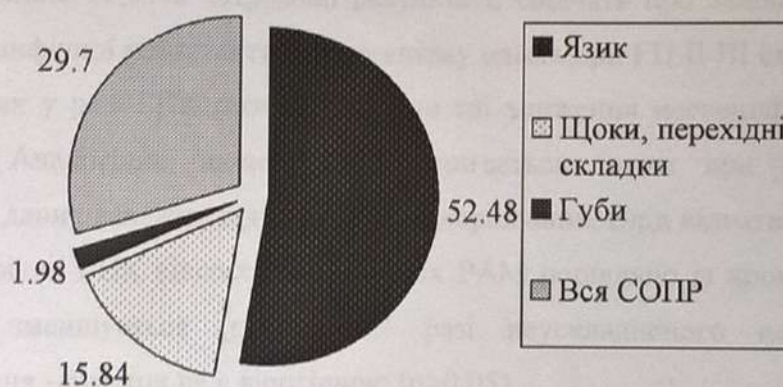


Рис. 3.1. Частота поєднання ГПК із грибковим ураженням різних ділянок СОПР.

Із зростанням ступеня ГПК збільшувалась частота діагностики грибкового ураження іншої локалізації. Якщо при початковому-I ступені захворювання кандидоз різних ділянок СОПР виявлено у 21,13±1,14% обстежених, то при I-II ступені, відповідно – у 52,05±1,02% ($p<0,001$), а при II-III ступені – у 68,57±1,21% хворих ($p<0,001$). Характерно, що у разі загостреного перебігу ГПК поєднання із грибковими ураженнями різних ділянок СОПР виявлено майже удвічі частіше (64,36±1,25%) порівняно із хронічним (35,64±1,33%), $p<0,001$.

У хворих на ГПК значно змінені показники місцевого імунітету, про що свідчать достовірні відмінності значень РАМ, порівняно з неускладненим ГП. Так, відсоток позитивних значень РАМ при ГПК початкового-I ступеня становив $34,12 \pm 5,73\%$ проти $51,19 \pm 4,15\%$ при неускладненому ГП ($p < 0,001$). Таку ж значну різницю показників виявлено при I-II ступені захворювання, коли у разі ГПК позитивних значень РАМ було на $15,98\%$ менше; при II-III ступені ця різниця становить лише $11,53\%$. Отримані результати свідчать про задовільний стан неспецифічної резистентності організму навіть при ГП II-III ступеня, в той час як у разі ГПК розвивається на тлі зниження неспецифічного імунітету. Аналогічна тенденція спостерігається також при аналізі отриманих даних залежно від перебігу захворювання. Слід відмітити, що при загостренні ГПК відсоток позитивних РАМ порівняно із хронічним перебігом зменшується ($p < 0,05$). У разі неускладненого перебігу захворювання - різниця не є вірогідною ($p > 0,05$).

Аналіз клітинного складу вмісту ПК за результатами цитологічного дослідження виявив зміни залежно від ступеню ГП та характеру перебігу патологічного процесу (табл. 3.14, 3.15, 3.16).

У хворих на ГПК, виявлено значне переважання зруйнованих форм нейтрофільних гранулоцитів, яке складало у хворих із початковим-I ступенем при хронічному перебігу $67,96 \pm 1,23\%$ та $68,95 \pm 2,23\%$ при загостреному; у хворих із I-II ступенем, відповідно, - $71,84 \pm 2,15\%$ та $72,93 \pm 1,16\%$; а у хворих з II-III ступенем, відповідно, - $72,17 \pm 2,27\%$ та $74,16 \pm 2,43\%$. Встановлено також, що кількість зруйнованих нейтрофільних гранулоцитів у хворих на ГПК була достовірно більшою порівняно з неускладненим ГП, при якому у осіб із початковим-I ступенем захворювання при хронічному перебігу їх було $59,32 \pm 2,12\%$ ($p < 0,01$), при загостреному - $58,46 \pm 1,43$ ($p < 0,01$); у осіб із I-II ступенем при хронічному перебігу - $63,17 \pm 2,47\%$ ($p < 0,01$) та $63,86 \pm 1,38\%$ ($p < 0,01$) -

при загостреному; аналогічно, у осіб із II-III ступенем хронічного пародонтиту – $67,12 \pm 2,33\%$ ($p < 0,01$) та при загостреному перебігу – $68,03 \pm 2,59\%$ ($p < 0,01$). При порівнянні результатів у межах підгрупи достовірних відмінностей між показниками не виявлено ($p > 0,05$).

При ГПК початкового-I ступеня хронічного перебігу кількість фагоцитів складає $0,34 \pm 0,05\%$, при загостреному - $0,33 \pm 0,06\%$; у хворих на ГПК I-II ступеня – відповідно, $0,31 \pm 0,09\%$ і $0,31 \pm 0,07\%$; та $0,28 \pm 0,04\%$ і $0,29 \pm 0,05\%$ при ГПК II-III ступеня, що достовірно нижче ($p < 0,01$) порівняно з аналогічними групами при неускладненому ГП. Слід відмітити, при загостренні процесу у хворих на неускладнений ГП відмічається зростання відсотку фагоцитів ($p < 0,05$), а у осіб із ГПК кількість фагоцитів залишається незмінною ($p > 0,05$). Відсоток лімфоцитів у вмісті ПК при хронічному перебігу ГПК був вищим порівняно із загостреним перебігом і складав, відповідно, $0,68 \pm 0,07\%$ та $0,32 \pm 0,09\%$ ($p < 0,01$) при початковому – I ступені; $0,65 \pm 0,09\%$ та $0,29 \pm 0,05\%$ ($p < 0,01$) – при I-II ступені; $0,63 \pm 0,07\%$ та $0,26 \pm 0,04\%$ ($p < 0,01$) – при II-III ступені.

Кількість епітеліальних клітин вірогідно зростає при загостренні ГПК ($p < 0,05$), із збільшенням ступеня процесу ($p < 0,05$), та при порівнянні їх кількості в межах аналогічних груп хворих на неускладнений ГП.

Отже, клітинний склад вмісту ПК при значному їх обсіменінні грибами роду *Candida* значно відрізняється порівняно із таким у разі відсутності дріжджоподібних грибів, що полягає у переважанні зруйнованих форм нейтрофільних гранулоцитів, поєднанні із низькими показниками фагоцитозу, зниженні кількості полібластів та збільшенням клітин злушеного епітелію. Така картина свідчить про суттєвий патогенний вплив грибів *Candida* на перебіг ГП, який проявляється у зниженні факторів місцевого імунітету та репаративних можливостей тканин пародонту.

Клітинний склад вмісту ПК у хворих на ГПК початкового – I ступеня, (%)

Таблиця 3.14.

Клінічні Елементи	ГПК		ГПІ		P ₁	P ₂
	Хронічний	Загострений	Хронічний	Загострений		
Нейтрофільні гранулоцити:						
незмінені	24,93±2,03	25,43±2,12	34,75±2,12	33,77±2,14	<0,001	<0,01
фагоцити	0,34±0,05	0,33±0,06	0,58±0,09	0,59±0,07	<0,05	<0,01
зруйновані	67,96±1,23	66,95±2,31	59,32±2,12	58,46±1,43	<0,01	<0,01
Лімфоцити	0,68±0,07	0,32±0,09	0,47±0,09	0,28±0,14	<0,05	>0,05
Полібласти	0,42±0,09	0,38±0,07	0,67±0,07	0,41±0,13	<0,05	>0,05
Епітеліальні клітини	5,67±0,31	6,59±0,23	4,21±0,22	6,49±0,14	<0,05	>0,05

Примітки:

- 1 – P₁ – порівняння показників при хронічному перебігу генералізованого пародонтиту
 2 – P₂ – порівняння показників при загостреному перебігу генералізованого пародонтиту

Клітинний склад вмісту ПКУ хворих на ГПК I – II ступеня, (%)

Таблиця 3.15.

Клінічні Елементи	ГПК		ГПІ		P ₁	P ₂
	Хронічний	Загострений	Хронічний	Загострений		
Нейтрофільні гранулоцити:						
незмінені	19,21±1,21	21,94±1,37	30,07±2,33	28,81±2,52	<0,05	<0,05
фагоцити	0,31±0,09	0,31±0,07	0,53±0,06	0,55±0,08	<0,01	<0,01
зруйновані	73,84±2,15	69,93±1,16	63,17±2,47	63,86±1,38	<0,01	<0,01
Лімфоцити	0,65±0,09	0,29±0,05	0,43±0,11	0,29±0,09	<0,05	>0,05
Полібласти	0,39±0,07	0,34±0,03	0,56±0,08	0,38±0,06	<0,05	>0,05
Егітегіальні клітини	6,29±0,23	7,19±0,16	5,24±1,37	6,11±1,53	<0,05	>0,05

Примітки:

1 – P₁ – порівняння показників при хронічному перебігу генералізованого пародонтиту2 – P₂ – порівняння показників при загостреному перебігу генералізованого пародонтиту

Клітинний склад вмісту ПКУ хворих на ГПК, II – III ступеня, (%)

Таблиця 3.16.

Клінічні Елементи	ГП				P ₁	P ₂
	Ускладнений		Неускладнений			
	Хронічний	Загострений	Хронічний	Загострений		
Нейтрофільні гранулоцити:						
незмінені	17,49±1,37	19,53±1,63	26,07±2,02	24,69±1,81	<0,01	<0,01
фагоцити	0,28±0,04	0,29±0,05	0,49±0,07	0,51±0,08	<0,05	<0,01
зруйновані	74,17±2,27	72,16±2,43	67,12±2,33	68,03±2,59	<0,01	<0,01
Лімфоцити	0,63±0,07	0,26±0,04	0,39±0,09	0,32±0,03	<0,05	>0,05
Полібласти	0,36±0,05	0,31±0,07	0,51±0,08	0,36±0,06	<0,05	>0,05
Егітеліальні клітини	6,72±0,12	7,45±0,32	5,42±0,18	6,09±0,19	<0,05	<0,05

Примітки:

1 – P₁ – порівняння показників при хронічному перебігу ГП2 – P₂ – порівняння показників при загостреному перебігу ГП

Висновки. Комплексне стоматологічне обстеження населення Прикарпатського регіону виявило значну розповсюдженість генералізованого пародонтиту (94,77%). Встановлено, що серед хворих на генералізований пародонтит ускладнення кандидозом спостерігається у $62,76 \pm 3,31\%$. Генералізований пародонтит, ускладнений кандидозом, на 17,58% частіше зустрічається у жінок, на 32,99% частіше - у сільського населення, порівняно з міським; у 47,20 % обстежених захворювання поєднується з кандидозним ураженням різних ділянок слизової оболонки порожнини рота, а його розповсюдженість зростає з віком, досягаючи максимуму серед осіб 41-50 років ($36,26 \pm 2,32\%$).

Встановлено, що ускладнення генералізованого пародонтиту кандидозом спостерігається при наявності супутніх захворювань, виявлених у 89,83% обстежених, серед яких переважають хвороби травної системи, дихальних шляхів та ендокринні.

За результатами скринінг-опитування виявлено, що 56,87% обстежених вказують на часте і безконтрольне застосування медикаментів, зокрема, антибіотиків, антипротозойних, глюкокортикостероїдних та гормональних протизаплідних препаратів.

Результати клініко-лабораторного обстеження хворих на ГПК виявили особливості його клінічного перебігу. Основними суб'єктивними проявами ускладнення є скарги на печію, свербіж, сухість у роті, спотворення смаку. ГПК характеризується частим загостреним перебігом ($58,10 \pm 2,62\%$). У міру прогресування патологічного процесу в тканинах пародонту частота грибкового обсіменіння пародонтальних кишень зростає.

Індексна оцінка стану тканин пародонту свідчить про більш глибоке його ураження. Так, у разі ГПК індекс Рамфйорда складав $4,79 \pm 0,17$ балів проти $4,28 \pm 0,11$ балів при неускладненому перебігу ($p < 0,05$); індекс СРІТН, відповідно – $4,87 \pm 0,12$ секстанта проти $4,43 \pm 0,16$ секстанта ($p < 0,05$).

ГПК характеризується зростанням ступеня дистрофічно-запальних змін у тканинах пародонту, що підтверджується збільшенням числа Свракова до $4,53 \pm 0,11$ проти $4,03 \pm 0,15$ при неускладненому перебігу, $p < 0,01$; зростанням глибини пародонтальних кишень до $4,61 \pm 0,12$ мм проти $3,93 \pm 0,08$ мм при неускладненому перебігу, $p < 0,001$, наявністю серозно-гнійного та гнійного ексудату в $88,60 \pm 3,25\%$ хворих проти $65,57 \pm 2,03\%$ при неускладненому перебігу, $p < 0,001$; підвищенням індексу кровоточивості до $2,25 \pm 0,11$ проти $1,67 \pm 0,08$ при неускладненому перебігу, $p < 0,001$; та зменшенням стійкості капілярів за пробою Кулаженка до $14,58 \pm 1,21$ сек. проти $18,62 \pm 1,26$ сек., $p < 0,05$.

У $39,17\%$ хворих на ГПК, констатовано порушення режиму харчування, а у $51,34\%$ – надмірне вживання вуглеводів, що призводить до поганого рівня гігієни, який за індексом Грін-Вермільона складає $1,91 \pm 0,12$ бали (при неускладненому ГП – $1,48 \pm 0,18$ балів, $p < 0,01$).

ГПК супроводжується змінами рН ротової рідини, яка складає $5,83 \pm 0,21$ проти $6,73 \pm 0,14$ у разі неускладненого перебігу, $p < 0,001$.

У разі генералізованого пародонтиту, ускладненого кандидозом, знижуються захисні властивості тканин пародонту. За оцінкою реакції адсорбції мікроорганізмів виявлено зменшення позитивних значень РАМ до $28,26\%$ при $43,16\%$ у разі неускладненого перебігу; аналіз цитограм вмісту пародонтальних кишень виявив значне зменшення фагоцитів при збільшеній кількості зруйнованих нейтрофільних гранулоцитів.

РОЗДІЛ 4
КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ
КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО
ПАРОДОНТИТУ, УСКЛАДНЕНОГО КАНДИДОЗОМ

З метою патогенетичного обґрунтування лікування генералізованого пародонтиту, ускладненого кандидозом, проведено комплексне клініко-лабораторне, бактеріологічне та імунологічне обстеження хворих. Отримані дані аналізували з урахуванням ступеню дистрофічно-запального процесу в тканинах пародонту, характеру перебігу захворювання і порівнювали з результатами обстеження хворих із неускладненим ГП.

4. 1 Біологічні властивості дріжджоподібних грибів, виділених із пародонтальних кишень

Для підтвердження діагнозу ГПК проводили мікроскопічне дослідження вмісту ПК хворих, а також виділяли культури дріжджоподібних грибів роду *Candida*, із ПК, одночасно визначаючи ступінь грибкового обсіменіння.

У всіх 364 осіб, яким було встановлено діагноз генералізований пародонтит, ускладнений кандидозом, присутність дріжджоподібних грибів у вмісті пародонтальних кишень підтверджено мікроскопічним методом – у мазках у всіх полях зору виявлялися численні клітини грибів з переважанням брунькування (понад 15) і псевдоміцелій. Крім того, відмічалось зростання масивності бактеріального обсіменіння ПК стафілококами, стрептококами, паличками, спірохетами, особливо виражене при загостреному перебігу ГПК.

У 142 хворих цієї групи бактеріологічним методом виділяли чисту культуру кандидаміцетів. В цілому результати посіву виявилися позитивними у 136 хворих (95,77±3,89%). Ступінь обсіменіння грибами в

середньому складав $4,51 \pm 0,17$ lg КУО/мл. У разі відсутності лікування характерним виявилось зростання ступеня обсіменіння кандидаміцетами при повторних дослідженнях

Серед обстежених із неускладненим ГП у 7 хворих при мікроскопії вмісту ПК виявляли поодинокі клітини кандид (до 10) у окремих полях зору. Частота висівання дріжджоподібних грибів у них була достовірно нижчою – їх виділено лише від 2 осіб із 35 обстежених ($5,71 \pm 3,92\%$, $p < 0,001$). Крім того, для таких хворих характерним є надто низький рівень грибкового обсіменіння – у одного обстеженого він становив 50 КУО/мл, а в іншого – 100 КУО/мл. В середньому по групі СО кандидаміцетами складала $0,11 \pm 0,08$ lg КУО/мл ($p < 0,001$). В усіх без винятку 30 здорових осіб контрольної групи, грибів роду *Candida* із ясенної борозни не виявлено.

Окрему групу склали 39 хворих на ГП без клінічних ознак грибкового ускладнення, у яких при мікроскопічному дослідженні вмісту ПК виявляли 10-15 клітин кандидаміцетів у окремих полях зору. Бактеріологічне дослідження, проведене у 19 таких хворих, виявило коливання ступеню обсіменіння ПК від 100 КУО/мл до 1000 КУО/мл при середньому значенні $2,74 \pm 0,18$ lg КУО/мл. При повторних дослідженнях СО не збільшувалась, що дало підставу розцінювати такий стан як кандиданосійство [46, 55].

Встановлено, що СО пародонтальних кишень дріжджоподібними грибами залежить від ступеню ГПК (рис. 4.1). Простежується закономірність, за якою із прогресуванням захворювання ступінь обсіменіння ПК грибами *Candida* зростає. Якщо при ГПК початкового–I ступеня СО складає $3,47 \pm 0,18$ lg КУО/мл, то при I–II ступені – зростає до $4,54 \pm 0,33$ lg КУО/мл, а при II–III ступені $5,51 \pm 0,12$ lg КУО/мл.

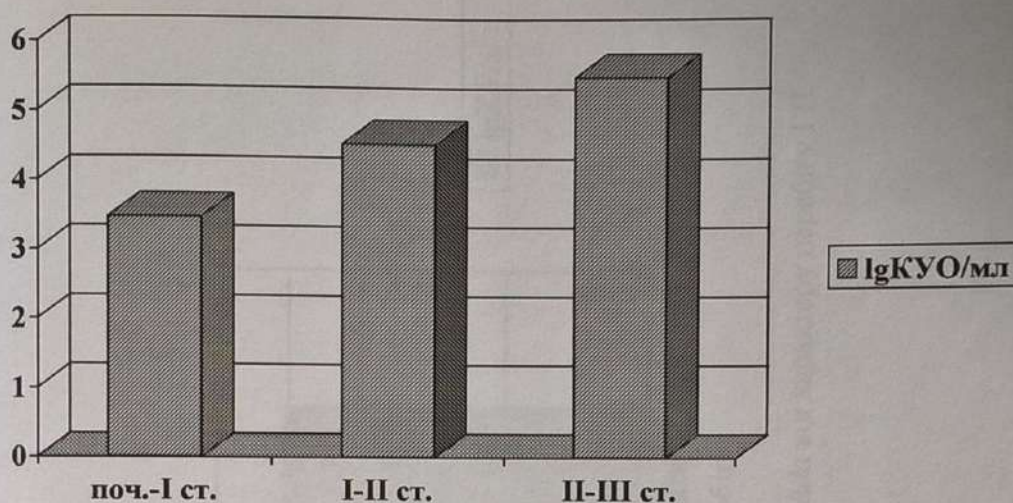


Рис. 4.1. Залежність ступеня обсіменіння ПК грибами *Candida* від ступеню ГПК

У хворих на ГПК загостреного перебігу спостерігаються значно вищі середні значення показника грибкового обсіменіння, який становить $5,07 \pm 0,18$ IgKYO/мл, в той час у осіб із хронічним перебігом захворювання - $3,94 \pm 0,23$ IgKYO/мл, $p < 0,01$ (рис. 4.2.).

Крім того, проведена ідентифікація 136 культур кандидаміцетів, виділених із ПК хворих на ГПК, на основі вивчення їх біохімічних та морфологічних властивостей. Ідентифіковано як *C. albicans* (92 штами - $72,1 \pm 5,43\%$), *C. tropicalis* (22 штами - $16,2 \pm 4,47\%$), *C. pseudotropicalis* (6 штамів - $4,4 \pm 2,49\%$), *C. glabrata* (6 штамів - $4,4 \pm 2,49\%$), *C. parapsilosis* (4 штами - $2,9 \pm 2,03\%$). Аналіз ферментативних властивостей основних видів кандидаміцетів, виділених із ПК наведено в табл. 4.1.

Більшість виділених культур *C. albicans* проявляли виражену ферментативну здатність до глюкози (100%), мальтози ($95,9 \pm 2,8$), галактози ($98,0 \pm 2,0\%$), трегалози (100%), ксилози ($98,0 \pm 2,0$), а $95,9 \pm 2,8\%$ штамів були резистентними до актидіону.

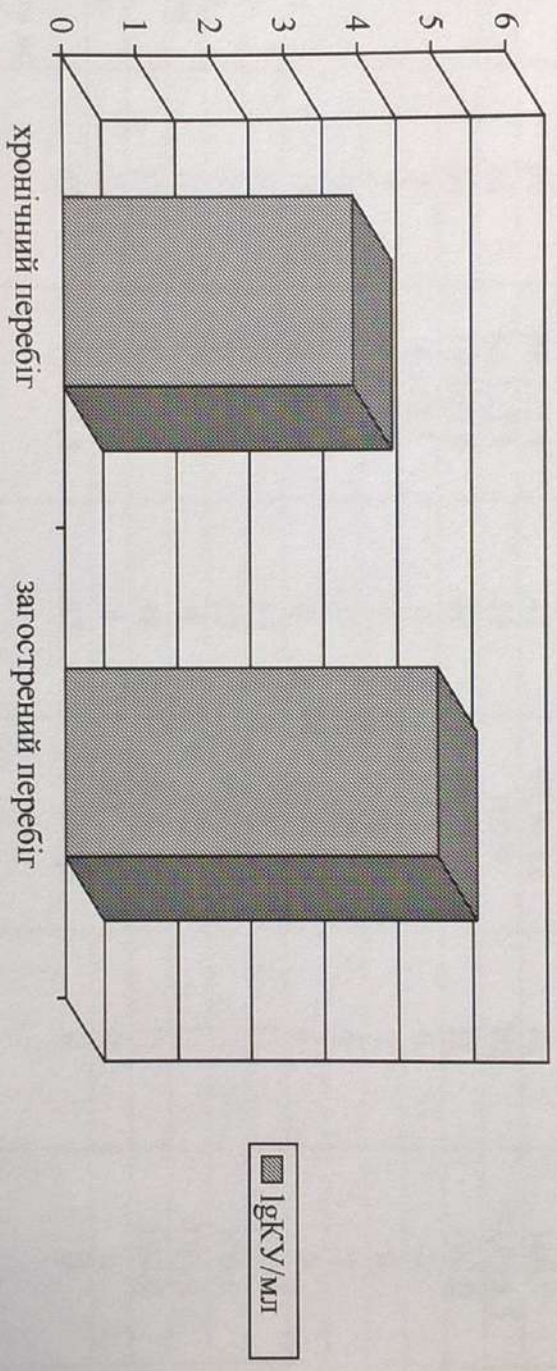


Рис. 4.2. Залежність ступеня обміненія (lgКУO/ml) ПК грибами *Candida* від характеру перебігу ГП.

Таблиця 4.1.

Ферментативні властивості грибів роду *Candida*, виділених із ПК хворих на ПК.

	Культури <i>Candida</i> (n=68)		<i>C. albicans</i> (n=49)		<i>C. tropicalis</i> (n=11)	
	Кількість позитивних тестів	%	Кількість позитивних тестів	%	Кількість позитивних тестів	%
Глюкоза	68	100,0	49	100,0	11	100,0
* Мальтоза	60	88,2±3,9	47	95,9±2,8	11	100,0
Сахароза	64	64,1±2,9	49	100,0	10	90,9±3,5
Галактоза	64	64,1±2,9	48	98,0±2,0	11	100,0
Лактоза	3	4,4±2,5	0	0	0	0
Рафіноза	3	4,4±2,5	0	0	0	0
Інозитол	0	0	0	0	0	0
Целобіоза	0	0	0	0	0	0
Трегалоза	65	95,6±2,5	49	100,0	11	100,0
Адонітол	35	51,5±6,1	23	46,9±7,1	11	100,0
Мелезитоза	12	17,6±4,6	0	0	11	100,0
Ксилоза	63	92,6±3,2	48	98,0±2,0	11	100,0
Арабіноза	8	11,8±3,9	4	8,2±3,9	0	0
Тест на резистентність до активіону	49	72,1±5,4	47	95,9±2,8	0	0
Фенолоксидазний тест	0	0	0	0	0	0

Виділені культури *C. tropicalis* проявляли 100% ферментативну активність до глюкози, мальтози, галактози, трегалози, адонітолу, мелезитози, ксилози, та $90,9 \pm 3,5\%$ – до сахарози.

Виявлена ферментативна активність виділених штамів грибів слугувала підтвердженням їх видової належності та свідчила про високу патогенність штамів *C. albicans* та *C. tropicalis* при ГПК [46, 303, 304, 305].

4. 2. Виявлення полісахаридного антигену грибів *Candida* у сироватці крові

Важливим діагностичним критерієм кандидозу є виявлення циркулюючих антигенів дріжджоподібних грибів у сироватці крові хворих. За допомогою набору Pastorex[®] Candida нами протестовано сироватки крові хворих на пародонтит на присутність маннану. Моноклональні антитіла Pastorex[®] Candida дозволяють виявити маннан різних видів кандидаміцетів – *C. albicans* (серогрупи А і В), *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii* і *C. stellatoidea*. Поріг чутливості застосованого тесту складає 2,5 нг/мл.

Слід зауважити, що у сироватках здорових донорів маннан клітинної стінки грибів роду *Candida* не виявляється. При тестуванні 28 сироваток крові хворих на неускладнений ГП, зареєстровано лише 1 позитивний результат ($3,57 \pm 3,50\%$). При ГПК циркулюючий ПСА виявлено у $55,29 \pm 5,39\%$ хворих ($p < 0,001$ порівняно з обома контрольними групами).

Встановлено, що циркуляція маннану у кров'яному руслі мало залежить від ступеня активності дистрофічно-запального процесу в тканинах пародонту і коливається на рівні 53-55% у хворих на ГПК як початкового-I, так і I-II ступеня ($p > 0,05$) (табл. 4.2). Значно більший вплив на присутність ПСА виявляє характер клінічного перебігу ГПК. В цілому (незалежно від ступеню захворювання) у хворих із загостреним перебігом

ГПК, маннан *Candida* виявляється в сироватці крові у 2,1 рази частіше ($p < 0,001$), ніж при хронічному перебігу хвороби. Подібна закономірність зберігається при аналізі відповідного показника із врахуванням ступеню ГП (мал. 4.3.). При початковому-I ступені захворювання із загостреним перебігом полісахаридний антиген *Candida* виявляється у крові хворих у 1,94 рази, а при I-II ступені – у 2,28 рази частіше ($p < 0,001$), порівняно із хронічним перебігом.

Таблиця 4.2.

Частота виявлення маннану *Candida* у сироватці крові хворих на ГПК, залежно від ступеня й характеру перебігу захворювання

Ступінь і перебіг ГПК	n	Виявлено ПСА		Не виявлено ПСА	
		Число хворих	%	Число хворих	%
Початковий-I ступінь	40	22	55,00±7,87	18	45,00±7,87
I-II ступінь	45	24	53,33±7,44	21	46,67±4,44
Хронічний перебіг	45	16	35,56±7,14	29	64,44±7,14
Загострений перебіг	40	30	75,00±6,85	10	25,00±6,85

Таким чином, проведені серологічні дослідження свідчать, що у значної частини хворих на ГПК, у кров'яному руслі виявляється полісахаридний антиген *Candida* – маннан клітинної стінки гриба. Факт виявлення ПСА дріжджоподібних грибів свідчить про їх значний патогенний вплив не лише на тканини пародонту при ГПК, але і на організм у цілому. Сенсibiliзуюча дія грибів *Candida* зумовлює необхідність відповідного патогенетичного лікування в комплексній терапії захворювання. З іншого боку, наявність ПСА у крові хворих на ГПК, може слугувати додатковим діагностичним критерієм кандидозного ускладнення та бути інформативним для контролю за динамікою лікування, особливо у разі загостреного перебігу захворювання.



Рис. 4.3. Залежність частоти виявлення маннану *Candida* в сироватці крові хворих на ГПК від ступеня та характеру перебігу захворювання

Примітки:

1. I – ГПК початкового-І-ступеня
2. II – ГПК I-II-ступеня

4.3 Стан місцевого імунітету у хворих на генералізований пародонтит, ускладнений кандидозом

Важлива роль у виникненні і розвитку дистрофічно-запального процесу в тканинах пародонту належить чинникам місцевого імунітету, які забезпечують захисні бар'єрні властивості пародонту [144, 145]. Враховуючи назване, у хворих на ГПК проаналізовано стан неспецифічних чинників антимікробного захисту та гуморального імунітету у змішаній слині. У ході дослідження визначали активність лізоциму змішаної слини та вміст у ній імуноглобулінів різних класів [150, 151].

Активність лізоциму змішаної слини у хворих на ГП та ГПК достовірно знижена порівняно із обстеженими без патології пародонту, у яких вона складає $111,99 \pm 7,15$ мкг/мл. При неускладненому ГП активність лізоциму зменшується на 30,1%, досягаючи $78,28 \pm 4,23$ мкг/мл. У хворих на ГПК це зниження є ще більш вираженим – середній рівень активності лізоциму

слини складає $57,57 \pm 3,29$ мкг/мл, що на 51,4% менше за контрольні значення і суттєво відрізняється від даних у хворих із неускладненим ГП ($p < 0,001$).

Аналіз отриманих результатів виявив залежність активності лізоциму змішаної слини хворих від ступеню і характеру перебігу ГП (рис. 4.4).

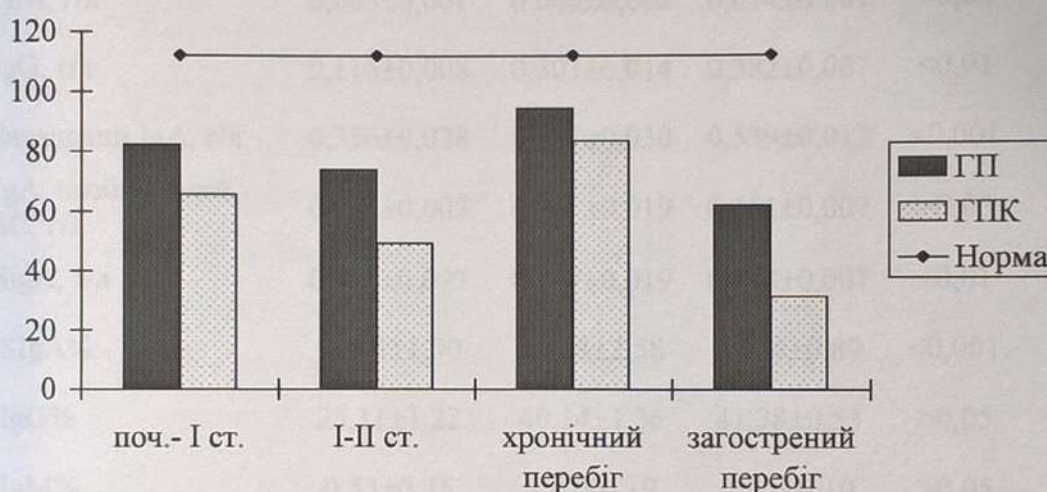


Рис. 4.4. Динаміка активності лізоциму змішаної слини хворих на ГП

У всіх порівнюваних групах активність лізоциму у змішаній слині хворих на ГПК була нижчою, ніж при неускладненому ГП. Найбільшу різницю активності лізоциму виявлено при загостреному перебігу ГПК.

Важливу роль у посиленні захисних бар'єрних властивостей тканин пародонту відіграють імуноглобуліни слини [144, 152]. Нами вивчено концентрацію імуноглобулінів різних класів та їх співвідношення у змішаній слині хворих на ГП та ГПК (табл. 4.3.).

Таблиця 4.3.

Вміст імуноглобулінів різних класів у слині хворих на ГП

Імуноглобуліни	Без патології пародонта, n=30	ГП, n=28	ГПК, n=188	P
Загальні імуноглобуліни, г/л	0,474±0,033	0,769±0,041	0,936±0,017	<0,001
IgM, г/л	0,003±0,001	0,006±0,002	0,014±0,001	<0,05
IgG, г/л	0,116±0,008	0,303±0,014	0,382±0,007	<0,01
Загальний IgA, г/л	0,356±0,028	0,458±0,030	0,539±0,012	<0,001
IgA, позбавлений SC, г/л	0,028±0,003	0,161±0,019	0,151±0,007	>0,05
SigA, г/л	0,328±0,027	0,297±0,019	0,388±0,007	<0,01
SIgA%	91,54±1,00	71,38±2,58	26,46±0,89	<0,001
IgG%	25,11±1,22	40,14±1,36	41,38±0,53	>0,05
IgM%	0,53±0,25	1,07±0,19	1,42±0,10	>0,05
IgA%	74,36±1,29	58,79±1,35	57,21±0,54	>0,05

Примітка: P- вірогідність різниці між групами з ускладненим і неускладненим ГП

У хворих на ГП виявлено достовірне підвищення загального вмісту імуноглобулінів у змішаній слині, а також концентрації IgG, IgA. Ці відхилення достовірно виражені у разі ГПК. Крім того, у змішаній слині з'являється не властивий здоровим IgM. Так, імуноглобулін цього класу виявляється у слині лише 13,3±6,2% здорових осіб, а при пародонтиті – у 5,1 раза частіше (при неускладненому кандидозом у 27,9±8,8% випадків, при ускладненому кандидозом – у 68,1±3,4%, p<0,001).

Рівень загального IgA у слині хворих на ГПК зростає на 51,6% відносно контрольних значень, а при неускладненому – лише на 28,7%

($p < 0,001$). Це збільшення відбувається в основному за рахунок фракції IgA, позбавленого секреторного компоненту, і в меншій мірі – за рахунок SIgA. У хворих із неускладненим пародонтитом виявлено інший перерозподіл фракцій IgA слини. Істотно зростає лише кількість IgA, позбавленого секреторного компоненту, а концентрація SIgA у змішаній слині знижується. Про порушення рівноваги між обома фракціями IgA слини при пародонтиті свідчить різке зниження частки SIgA по відношенню до загального з $91,54 \pm 1,00\%$ у контролі до $71,38 \pm 2,58\%$ ($p < 0,05$) у хворих на неускладнений ГП і до $26,46 \pm 0,89\%$ ($p < 0,001$) у хворих на ГПК.

Результати проведених імунологічних досліджень вказують на те, що концентрація імуноглобулінів у слині хворих на ГП значною мірою залежить від ступеня патологічного процесу (рис.4.5., 4.6.). Загальний вміст імуноглобулінів, концентрація IgG та загального IgA у хворих із ГП I-II ступеня достовірно вищі ($p < 0,01$), ніж при ГП поч. -I ступеня.

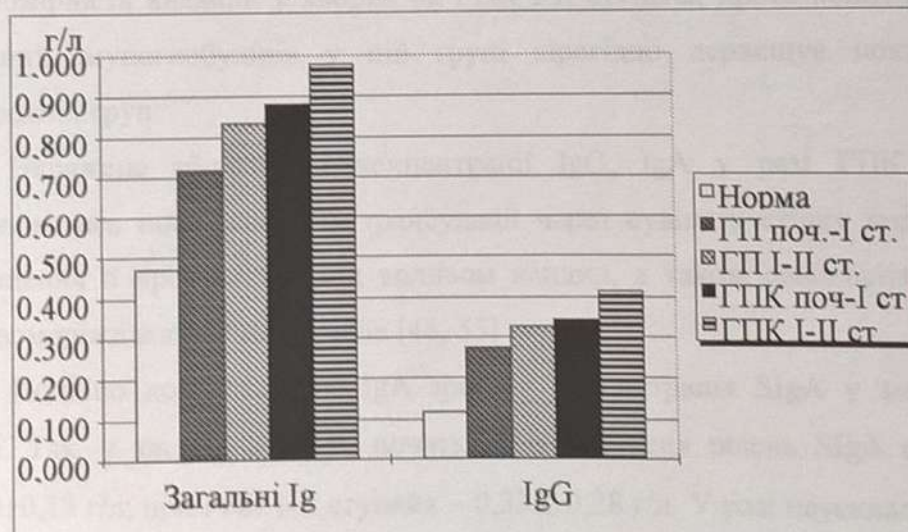


Рис. 4.5. Вміст імуноглобулінів у змішаній слині хворих на ГП різного ступеню.

У хворих на ГПК початкового-I ступеня характерним є підвищення вмісту загальних імуноглобулінів, загального IgA та IgG. Аналогічну

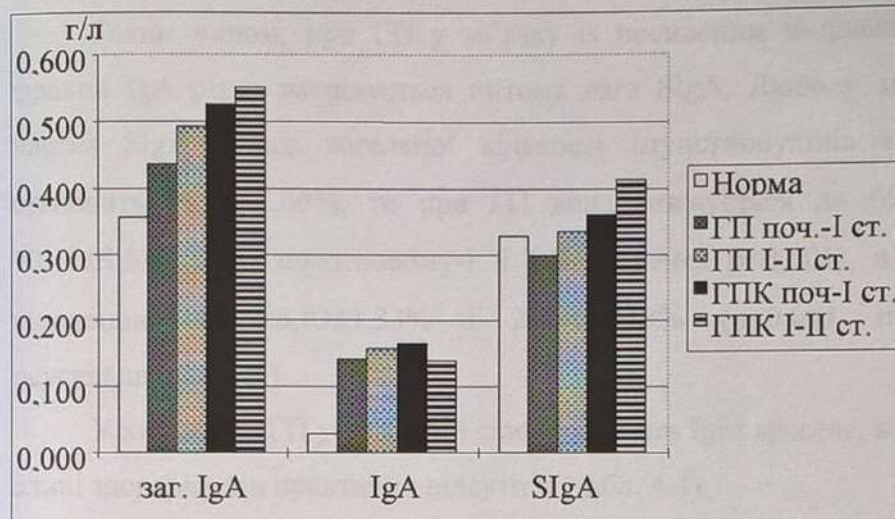


Рис. 4.6. Концентрація IgA у змішаній слині хворих на ГП різного ступеню.

закономірність виявили у хворих на ГПК I-II ступеня, проте концентрація вказаних імуноглобулінів у цій групі вірогідно перевищує показники попередніх груп.

Виразене збільшення концентрації IgG, IgA у разі ГПК може пояснюватись посиленням їх трансудації через судинну стінку внаслідок збільшення її проникності під впливом кандид, а також сенсibiliзуючим впливом дріжджоподібних грибів [46, 55]

Подібно до загального IgA зростає концентрація SIgA у змішаній слині. Так, у хворих на ГПК початкового-I ступеня рівень SIgA складає $0,360 \pm 0,13$ г/л; при ГПК I-II ступеня – $0,335 \pm 0,28$ г/л. У разі неускладненого ГП початкового-I ступеня – $0,295 \pm 0,25$ г/л, відповідно, при I-II ступеня – $0,335 \pm 0,28$ г/л (у контролі – $0,328 \pm 0,003$ г/л).

Що стосується фракції IgA, позбавленого секреторного компонента, то її вміст у слині не залежить від наявності кандидозного ускладнення та

характеру перебігу. В усіх порівнюваних підгрупах вона була істотно підвищеною – у 1,98–3,37 раза ($p < 0,001$).

Таким чином, при ГП у зв'язку із посиленням виділенням у слину фракції IgA різко зменшується питома вага SIgA. Якщо у здорових осіб частка SIgA (серед загальної кількості імуноглобулінів цього класу) становить $91,54 \pm 1,00\%$, то при ГП вона знижується до $69,90 \pm 3,79\%$ і $70,15 \pm 3,61\%$ (при початковому-I й I-II ступенях $p < 0,001$), а при ГПК – відповідно до $28,83 \pm 1,33\%$ і $24,54 \pm 1,18\%$ ($p < 0,001$ порівняно із неускладненим ГП).

У хворих на ГП у змішаній слині кількість IgM зростає, в той час, як у слині здорових він практично відсутній (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Вміст IgM у змішаній слині хворих на ГП залежно від ступеня

Групи хворих	Концентрація IgM, г/л
Без патології пародонта	$0,002 \pm 0,001$
ГП початкового-I ступеня	$0,004 \pm 0,002$
ГПК початкового-I ступеня	$0,011 \pm 0,001$
	P
	<0,001
ГП I-II ступеня	$0,008 \pm 0,002$
ГПК I-II ступеня	$0,017 \pm 0,001$
	P
	<0,001

Примітка. P – достовірність різниці між групами з ускладненим і неускладненим ГП

Порівняно зі здоровими, при ГП початкового-I ступеня IgM виявляється у змішаній слині у 2 раза частіше, а при ГП I-II ступеня – у 4 раза. Вміст IgM у змішаній слині хворих на ГПК достовірно вищий, ніж при неускладненому перебігу захворювання ($p < 0,01$).

За результатами проведених досліджень виявлено порушення нормального співвідношення між імуноглобулінами різних класів (рис. 4.7). Частка IgG достовірно підвищується (у 1,53-1,69 рази, $p < 0,001$), істотно знижується питома вага загального IgA у секреті змішаної слини. Зміна нормального співвідношення між імуноглобулінами різних класів у слині проявляється у однаковій мірі незалежно від ступеня важкості патологічного процесу в тканинах пародонту.

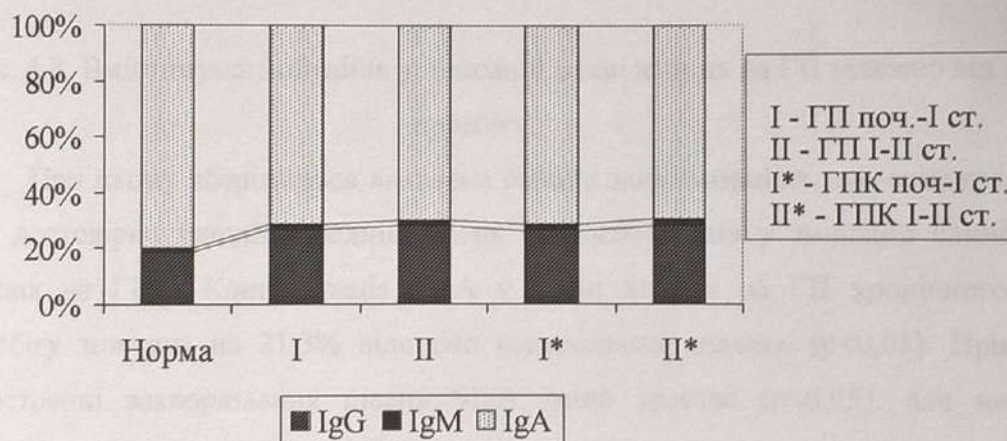


Рис. 4.7. Співвідношення між імуноглобулінами різних класів у змішаній слині хворих на ГП різного ступеня

Вміст імуноглобулінів у слині хворих на ГП залежить також від характеру перебігу захворювання. Концентрація загальних імуноглобулінів та IgM, IgG і IgA зокрема у хворих на ГП загостреного перебігу значно вища, ніж у хворих із хронічним перебігом захворювання (рис. 4.8, 4.9, рис. 4.10).

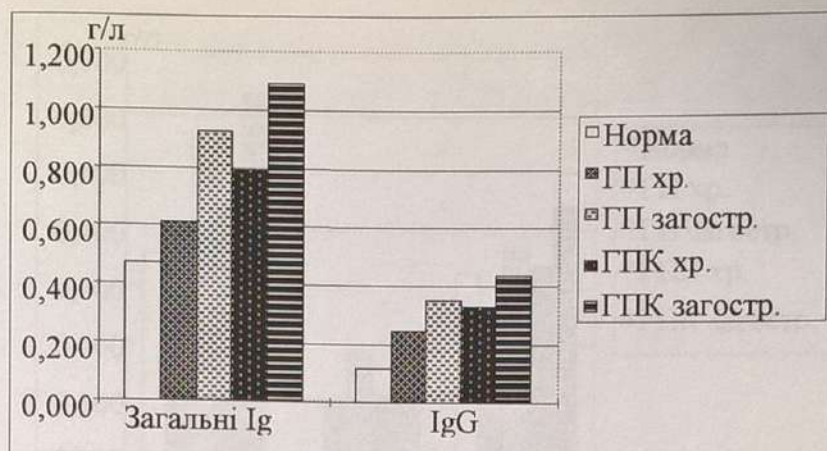


Рис. 4.8. Вміст імуноглобулінів у змішаній слині хворих на ГП залежно від перебігу.

При цьому зберігається виявлена раніше закономірність, що свідчить про достовірно вищий середній рівень імуноглобулінів у змішаній слині хворих на ГПК. Концентрація SIgA у слині хворих на ГП хронічного перебігу знижена на 21,3% відносно контрольних значень ($p < 0,05$). При загостренні захворювання рівень SIgA дещо зростає ($p < 0,05$), але не перевищує верхньої межі норми.

У хворих на ГПК середній рівень SIgA не відрізняється від контролю, а при загостренні зростає на 35,1% ($p < 0,001$). Вміст IgA у змішаній слині при хронічному перебігу ГП зростає відповідно у 3,52 і у 4,03 рази при неускладненому і ускладненому кандидозом. У разі загостреного перебігу концентрація його підвищується ще більше – у 6,86 і 6,81 рази відповідно. Внаслідок цього при загостренні ГП підвищується концентрація загального IgA у слині ($p < 0,001$).

Аналіз частоти виявлення IgM та його концентрації у слині хворих з ускладненим і неускладненим кандидозом пародонтитом виявив його максимальний рівень при загостренні ГПК (табл. 4.5).

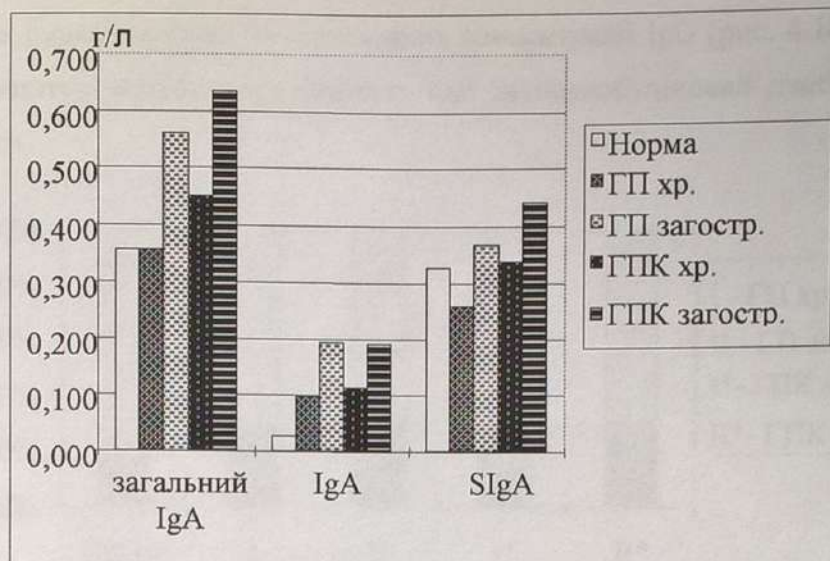


Рис. 4.9. Концентрація IgA у змішаній слині хворих на ГП різного ступеню.

Таблиця 4.5.

Вміст IgM у змішаній слині хворих на ГП залежно від перебігу захворювання

Групи обстежених	Концентрація IgM, г/л	Частота виявлення IgM, %
Здорові	0,002±0,001	13,3±6,2
ГП, хронічний перебіг	0,003±0,002	69,2±12,8
ГПК, хронічний перебіг	0,014±0,002	51,5±5,1
P	<0,05	<0,01
ГП, загострений перебіг	0,009±0,003	66,7±12,2
ГПК, загострений перебіг	0,021±0,001	84,6±3,8
P	<0,001	<0,01

Примітка: P – достовірність різниці між групами на ГП та ГПК

У хворих при ГП та ГПК спостерігається порушення співвідношення між імуноглобулінами різних класів у змішаній слині, яке виникає за

рахунок більш вираженого підвищення концентрації IgG (рис. 4.10). Проте від характеру перебігу пародонтиту цей імуноглобуліновий дисбаланс не залежить.

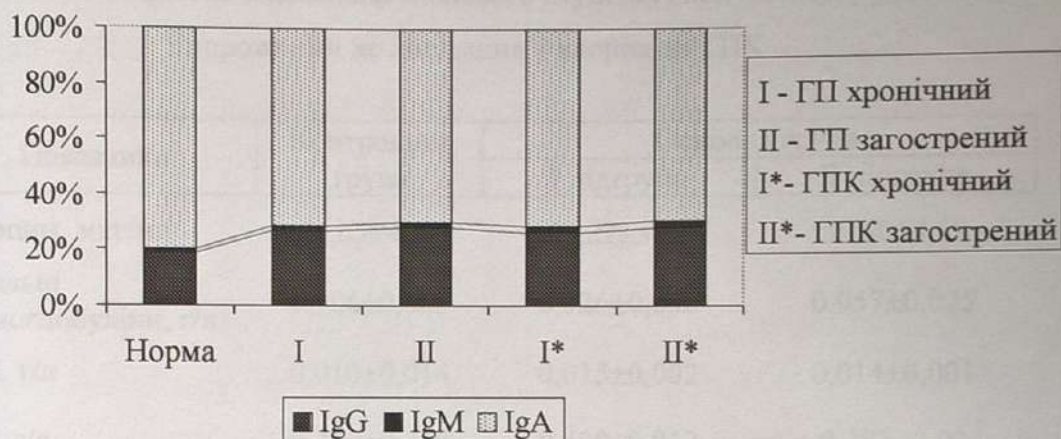


Рис. 4.10. Співвідношення між імуноглобулінами різних класів у слині хворих на ГП залежно від перебігу

Усіх хворих на ГПК було розділено на 3 групи відповідно до комплексного лікування. Ці групи характеризуються однорідністю за відсотком пацієнтів з ГП I та II ступеню, а також за характером перебігу захворювання. Як видно з матеріалів, наведених у табл. 4.6, вони рівнозначні також за початковими рівнями параметрів, які характеризують імунний статус.

4.4. Чутливість грибів *Candida*, виділених із пародонтальних кишень, до антимікотичних препаратів

Усі культури дріжджоподібних грибів, виділені з пародонтальних кишень хворих на ГПК, вивчали на чутливість до протигрибкових засобів. Установлено, що переважна більшість культур виявляє резистентність до традиційних протигрибкових препаратів (зокрема, антибіотиків ністатину і леворину), які застосовуються протягом тривалого часу.

В цілому до ністатину чутливими були 32, а до леворину – 30 культур із 136 (відповідно, $23,5 \pm 5,1\%$ і $22,1 \pm 5,0\%$). Проте, індивідуальна чутливість

Таблиця 4.6.

Початковий рівень показників місцевого імунологічного статусу ротової порожнини до лікування у хворих на ГПК

Показники	Контрольна група	Основна група	
		I підгрупа	II підгрупа
Лізоцим, мкг/мл	56,63±4,62	59,22±3,46	56,86±4,69
Загальні імуноглобуліни, г/л	0,906±0,030	0,926±0,030	0,957±0,025
IgM, г/л	0,010±0,014	0,015±0,002	0,014±0,001
IgG, г/л	0,350±0,180	0,400±0,012	0,387±0,09
Загальний IgA, г/л	0,542±0,025	0,511±0,021	0,556±0,018
IgA, позбавлений SC, г/л	0,164±0,013	0,131±0,013	0,156±0,012
SigA, г/л	0,378±0,017	0,380±0,014	0,399±0,010
SigA, %	71,10±1,51	75,15±2,01	73,82±1,12
IgG, %	38,88±1,48	43,87±1,50	41,13±0,63
IgM, %	1,63±0,23	1,50±0,17	1,29±0,14
IgA, %	59,49±1,59	54,63±1,09	57,58±0,66

культур значною мірою визначається їх видовою приналежністю. Резистентність до протигрибкових препаратів найбільш поширена серед грибів *Candida albicans* – чутливими до ністатину були $12,2 \pm 4,7\%$ штамів, а до леворину – $10,2 \pm 4,3\%$ (рис. 4.11). Штамам *Candida tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. glabrata* і *C. parapsilosis* властива достовірно вища чутливість до цих препаратів порівняно з *Candida albicans*. Так, чутливість до ністатину виявлено у $38,7\%$ штамів *Candida tropicalis* ($p < 0,001$), у $68,5 \pm 3,1\%$ штамів *C. pseudotropicalis* ($p < 0,001$), у $67,9 \pm 2,4\%$ штамів *C. glabrata* ($p < 0,001$), та у 100% *C. parapsilosis* ($p < 0,001$).

Оскільки *C. albicans*, порівняно з іншими видами дріжджоподібних грибів, виділяється від хворих на ГПК, найчастіше (у $72,10 \pm 5,43\%$ випадків), виникають серйозні сумніви щодо доцільності застосування ністатину та леворину для місцевого лікування таких хворих. У зв'язку з цим нами вивчено чутливість виділених культур до нових синтетичних протигрибкових засобів (5-флюороцитозину, міконазолу, кетоконазолу, ітраконазолу, флюконазолу), а також до протигрибкового антибіотика амфотерицину В.

Як показали результати проведених досліджень, резистентність до цих препаратів зустрічається серед протестованих штамів значно рідше, ніж стійкість до ністатину і леворину (табл. 4.7). Слід відзначити, що резистентність до синтетичних протигрибкових засобів серед грибів *C. albicans* поширена частіше, ніж серед інших видів дріжджоподібних грибів. Проте лише поодинокі штами *C. albicans* характеризувалися резистентністю до міконазолу ($1,5 \pm 0,1\%$). Кількість резистентних штамів до амфотерицину В, кетоконазолу, флюконазолу, флюороцитозину зростає до відповідній послідовності від $2,9 \pm 0,2\%$ до $11,8 \pm 0,9\%$ ($p < 0,001$).

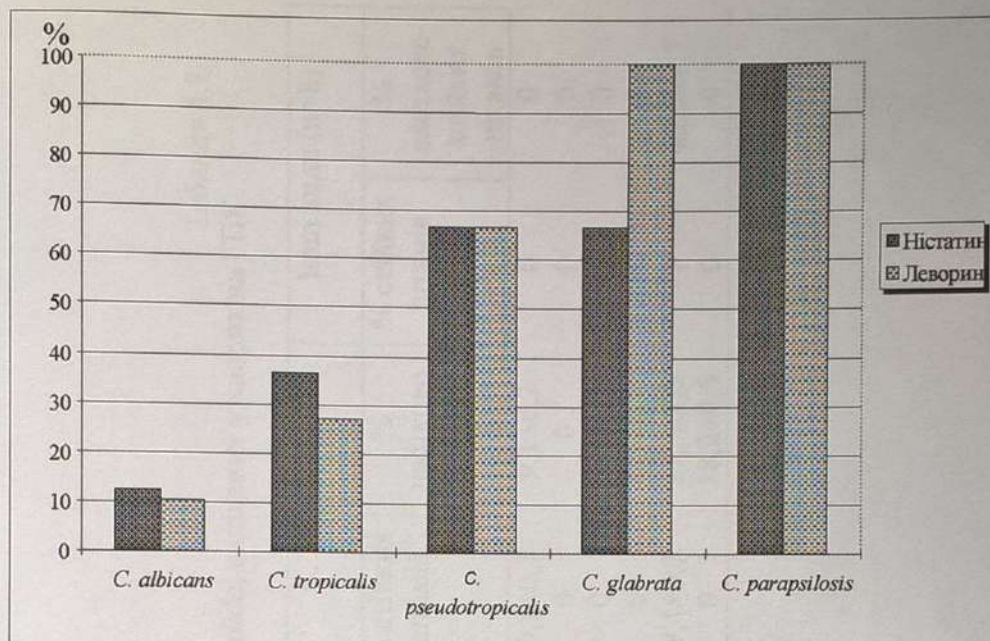


Рис. 4.11. Чутливість до ністатину і леворину грибів роду *Candida*, виділених від хворих на ГПК.

Разом з тим, досить високою є питома вага культур, які проявляють повну або часткову резистентність до ітраконазолу – $14,7 \pm 4,3\%$ і $25,0 \pm 1,6\%$ відповідно. Причому, повну резистентність до ітраконазолу виявлено у $18,4 \pm 5,5\%$ штамів *C. albicans*, та у $9,1 \pm 0,7\%$ *C. tropicalis*; часткову резистентність виявлено у $26,5 \pm 6,3\%$ штамів *C. albicans*, $27,13 \pm 3,4\%$ *C. tropicalis*, та $12,5 \pm 1,7\%$ штамів інших видів дріжджоподібних грибів. Варто зауважити, що серед *C. albicans*, виділених у хворих на ГП, виявлено явище полірезистентності: 7 штамів ($14,3 \pm 5,0\%$) характеризувалися повною або частковою стійкістю одночасно до 4-6 протигрибкових препаратів.

Серед *C. tropicalis* виявлено $9,1 \pm 1,7\%$ штамів із повною резистентністю до 5-флюороцитозину, такий же відсоток штамів *C. tropicalis* виявляв проміжну чутливість до препарату. Проміжну чутливість

Таблиця 4.7.
Резистентність до протигрибкових препаратів грибів *Candida*, виділених у хворих на ГПК.

Препарати	Усі культури <i>Candida</i> (n=68)		<i>C. albicans</i>		<i>C. tropicalis</i>		Інші види (n=8)	
	% стійких штамів	% частково стійких штамів	% стійких штамів	% частково стійких штамів	% стійких штамів	% частково стійких штамів	% стійких штамів	% частково стійких штамів
Флюороцитозин	11,8±0,9	14,7±1,3	14,3±1,0	18,4±1,5	9,1±0,7	9,1±0,7	0	0
Амфотерицин В	2,9±0,2	4,4±0,5	4,1±0,8	6,1±0,9	0	0	0	0
Міконазол	1,5±0,1	4,4±0,5	2,0±0,4	6,1±0,9	0	0	0	0
Кетоконазол	4,4±0,3	8,8±1,2	6,1±0,9	10,2±1,1	0	9,1±0,7	0	0
Інтраконазол	14,7±1,0	25,0±1,6	18,4±1,3	26,5±1,2	9,1±0,7	27,3±1,5	0	12,5±0,7
Флюконазол	5,9±0,6	11,8±0,7	8,2±0,4	12,2±0,7	0	18,2±0,6	0	0

до кетоконазолу встановлено у $9,1 \pm 1,7\%$ штамів *C. tropicalis*, до флюконазолу, - у $18,2 \pm 1,6\%$ штамів.

Штами кандидаміцетів інших видів (*C. pseudotropicalis*, *C. glabrata* і *C. parapsilosis*), характеризувались чутливістю до амфотерицину В і синтетичних протигрибкових засобів (рис.4.12).

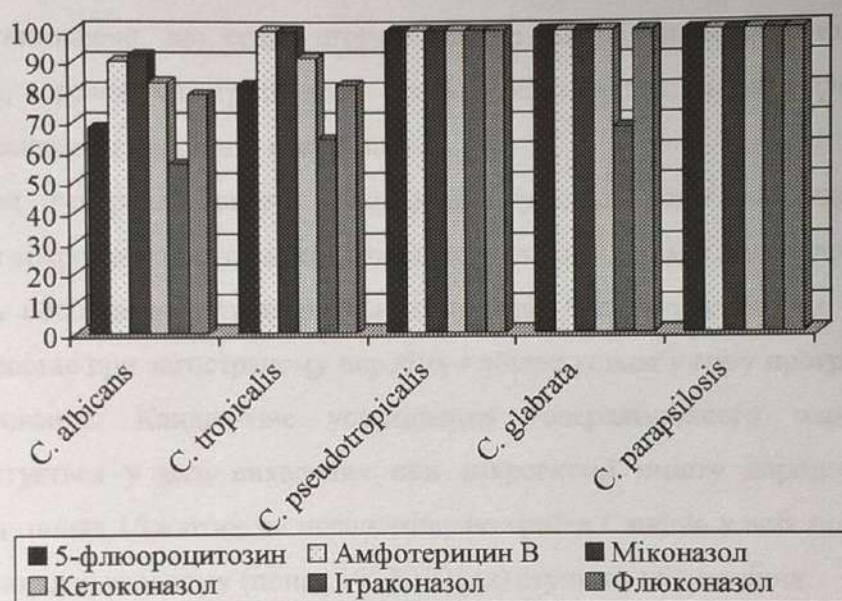


Рис. 4.12. Чутливість різних видів грибів *Candida*, виділених із ПК хворих на ГПК, до протигрибкових засобів.

Таким чином, проведені нами мікробіологічні дослідження свідчать, що гриби виду *C. albicans*, які найчастіше виділяються при ГПК, проявляють дуже високий рівень резистентності до ністатину і леворину, мають високу чутливість до синтетичних протигрибкових засобів: 5-флюороцитозину, флюконазолу, кетоконазолу, ітраконазолу, міконазолу та протигрибкового антибіотика амфотерицину В, серед яких максимальна - до міконазолу.

Проведені дослідження стали основою вибору дактарину (міконазолу) - найбільш ефективного з антимікотичних препаратів для лікування ГПК,

оскільки до нього виявлено максимальну чутливість кандид, виділених із пародонтальних кишень.

Висновки. Таким чином, за результатами проведених досліджень визначено ряд клініко-мікробіологічних та клініко-імунологічних особливостей перебігу генералізованого пародонтиту, ускладненого кандидозом.

Встановлено, що серед штамів кандид, виділених із пародонтальних кишень, переважають гриби роду *Candida albicans* та *Candida tropicalis*, які мають виражені патогенні властивості.

При генералізованому пародонтиті, ускладненому кандидозом, за даними мікроскопічного та бактеріологічного дослідження виявлено високий ступінь обсіменіння пародонтальних кишень дріжджоподібними грибами, який зростає при загостреному перебігу і збільшується у міру прогресування захворювання. Кандидозне ускладнення генералізованого пародонтиту діагностується у разі виявлення при мікроскопії вмісту пародонтальних кишень понад 15 клітин чи псевдоміцелію грибів *Candida* у всіх полях зору, що відповідає високому (понад 10^3 КУО/мл) ступеню обсіменіння.

Виявлення 10-15 клітин чи псевдоміцелію кандид при ступені обсіменіння від 10^2 до 10^3 КУО/мл розцінюється як кандиданосійство, а поодинокі клітини у окремих полях зору чи псевдоміцелій при низькому ступені обсіменіння (до 10^2 КУО/мл) свідчать про відсутність ураження.

Вивчення біохімічних властивостей грибів роду *Candida*, виділених із пародонтальних кишень, виявило їх високу ферментативну здатність до розщеплення вуглеводів, що підтверджує патогенність кандид.

Патогенність кандидаміцетів підтверджується також і позитивними серологічними реакціями на маннан, виявленими у $55,29 \pm 5,39\%$ хворих на генералізований пародонтит, ускладнений кандидозом. Частота виявлення розчинного полісахаридного антигену клітинної стінки кандид достовірно зростає при загостреному перебігу захворювання незалежно від його ступеня.

Наявність маннану в крові свідчить про сенсibiliзуючий вплив дріжджоподібних грибів на організм у разі кандидозного ускладнення генералізованого пародонтиту, що потребує відповідної медикаментозної корекції і зумовлює застосування гіпосенсибилізуючих засобів у комплексному лікуванні захворювання.

Як показали імунологічні дослідження у хворих на генералізований пародонтит, ускладнений кандидозом, виявлено значні порушення місцевого імунітету та захисної бар'єрної функції пародонту, зокрема, активність лізоциму знижується на 51,4%, особливо виражена різниця у разі загостреного перебігу захворювання.

Дефіцит лізоциму поєднується з імуноглобуліновим дисбалансом, який виявлено у змішаній слині. На тлі вірогідного підвищення концентрації IgG, IgA, IgM, SIgA спостерігається різке зменшення питомої ваги SIgA. Такі порушення більше виражені при загостреному перебігу захворювання. Поява у змішаній слині IgM, збільшення концентрації IgG та IgA можуть пояснюватись як безпосереднім впливом кандид на систему мікрогемоциркуляції, що збільшить трансудацію імуноглобулінів на поверхню слизової оболонки порожнини рота, так і сенсibiliзуючим впливом грибів.

На підставі проведених клініко-лабораторних, мікробіологічних, імунологічних досліджень із метою підвищення ефективності лікування генералізованого пародонтиту, ускладненого кандидозом, запропонована його комплексна терапія із застосуванням суспензії дактарину, імуналу та "Силларду П" для місцевого лікування та ендогенним призначенням імуналу, тавегілу та дуовіту.

Вибір дактарину обумовлений результатами визначення чутливості грибів *Candida*, виділених із ПК, до протигрибкових препаратів, за якими до дактарину виявлено тільки 1,5% стійких штамів, а також його антибактеріальною та протинабряковою дією.

РОЗДІЛ 5
РЕЗУЛЬТАТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА
ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ, УСКЛАДНЕНИЙ
КАНДИДОЗОМ

5.1. Безпосередні клініко-лабораторні результати лікування генералізованого пародонтиту, ускладненого кандидозом

Оцінку результатів лікування ГПК, проводили за динамікою показників клініко-лабораторних, мікробіологічних та імунологічних досліджень. Ефективність комплексного лікування оцінювали безпосередньо після його проведення та у віддалені терміни (через 6, 12, 18 місяців). Позитивними вважали клінічні результати, які свідчили про ремісію запально-дистрофічного процесу в пародонті або його покращення [300]. У разі відсутності суттєвих змін після проведеного лікування або при прогресуванні захворювання результати лікування вважали незадовільними. Дані про безпосередні результати комплексного лікування ГПК хворих основної й контрольної груп за описаними критеріями наведено в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Безпосередні результати лікування ГПК

Групи хворих	Кількість хворих, n	Результати комплексного лікування							
		Ремісія		Покращення		Без змін		Прогресування процесу	
		n	%	n	%	n	%	N	%
Основна :	65	58	89,23	7	10,77	-	-	-	-
1 підгрупа									
2 підгрупа	99	97	97,98	2	2,02	-	-	-	-
Контрольна	58	35	60,34	14	24,14	7	12,07	2	3,45

Як видно з таблиці, проведене лікування хворим основної групи було ефективним в 100%, а незадовільних результатів не виявлено. Аналізуючи отримані дані залежно від підгрупи, слід визначити найкращі результати

лікування у хворих 2-ої підгрупи, серед яких стабілізація запально-дистрофічного процесу в пародонті відмічалась у 97,98% проти 89,23% у хворих 1-ої підгрупи. Разом із тим, у контрольній групі стабілізація наступала лише у 60,34% хворих, покращення – в 24,14%, лікування було неефективним в 12,07%, прогресування процесу в пародонті спостерігалось в 3,45%.

Таким чином, найкращі результати лікування відмічались у разі застосування комплексної терапії, що включала дактарин, імунал та "Силлард П".

Оцінка ефективності лікування проводилась також за його тривалістю. В таблиці 5.2 наведено дані про середню кількість сеансів, необхідних для досягнення позитивних результатів: повного усунення суб"ективних і об"ективних ознак запалення або значного його зменшення (при збереженні залишкових проявів 1-2 симптомів) та нормалізації мікробного пейзажу пародонтальних кишень.

Таблиця 5.2.
Середня тривалість лікування ГПК, залежно від ступеню та перебігу,
M±m

Групи хворих	Середня кількість сеансів			
	Ступінь ГПК		Перебіг ГПК	
	Початковий-I	I – II	Хронічний	Загострений
Основна група	4,55±0,15	5,91±0,18	4,33±0,12	6,13±0,21
1 підгрупа	4,83±0,17	6,18±0,23	4,54±0,14	6,47±0,22
2 підгрупа	4,28±0,13	5,63±0,15	4,12±0,12	5,79±0,21
Контрольна група	6,13±0,29	8,57±0,43	5,74±0,27	8,96±0,45

Аналіз отриманих даних показав, що курс лікування був найбільш тривалим у хворих контрольної групи і складав 6,13±0,29 сеансів при ГПК поч. - I ст., при ГПК I-II ст. - кількість відвідувань зростала до 8,57±0,43.

Таку ж тенденцію спостерігали щодо кількості сеансів залежно від перебігу ГПК.

Середня тривалість лікування хворих основної групи була вірогідно нижчою відносно контролю і складала $4,55 \pm 0,15$ при ГПК початкового-I ступеню ($p < 0,01$) та $5,91 \pm 0,18$ – при ГПК I-II ступеню ($p < 0,01$). Вказана закономірність зберігається при порівнянні середньої тривалості лікування хворих основної та контрольної груп залежно від перебігу дистрофічно-запального процесу, яка у разі хронічного перебігу ГПК складала $4,33 \pm 0,12$ ($p < 0,01$), загостреного – $6,13 \pm 0,21$ сеансів ($p < 0,01$).

При порівнянні тривалості лікування в межах основної групи встановлено достовірно нижчі показники у хворих, що склали 2-гу підгрупу ($p < 0,05$). Так, при ГПК початкового-I ступеню середня кількість сеансів лікування хворих 1 підгрупи складала $4,83 \pm 0,17$ проти $4,28 \pm 0,13$ у 2 підгрупі ($p < 0,05$), відповідно, при I-II ступені – $6,18 \pm 0,23$ проти $5,63 \pm 0,15$ ($p < 0,05$).

Таку ж закономірність виявлено при аналізі тривалості лікування хворих 1 та 2 підгрупи залежно від перебігу ГПК. Отже, найменша тривалість лікування відзначена в групі хворих, яким у комплексній терапії застосовували дактарин, імунал та "Силлард II".

Аналіз безпосередніх результатів комплексного лікування ГПК початкового-I ступеню (табл. 5.3) свідчить про ефективність проведеного лікування у хворих всіх груп, проте більш істотне покращення стану пародонту відмічається в основній групі. За клінічними показниками виявлено вірогідні ($p < 0,01-0,001$) позитивні зміни серед осіб основної групи 2-ої підгрупи, порівняно з такими в 1-й підгрупі. Очевидно, такі результати пов'язані із тим, що хворим 2-ої підгрупи в лікувальну композицію для місцевої терапії включали імунал з одночасним призначенням його всередину.

Таблиця 5.3.

Результати лікування ГПК початкового – I ступеня, $M \pm m$

Показники	Основна група				Контрольна група	
	1 підгрупа		2 підгрупа		До лікування	Після лікування
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування		
Індекс Рамфйорда, бали	3,94±0,04	3,65±0,02	3,96±0,08	3,47±0,02	3,92±0,11	3,83±0,12
СРІТН (уражених сесктантів)	3,85±0,11	0,87±0,05	3,87±0,12	0,18±0,02	3,86±0,12	2,89±0,11
Кровоточивість, бали	1,92±0,04	0,27±0,03	1,94±0,03	0,08±0,01	1,92±0,02	1,34±0,09
Число Свракова, бали	3,18±0,12	0,26±0,02	3,19±0,11	0,12±0,01	3,16±0,10	0,78±0,14
Проба Кулаженко, сек	19,32±1,09	39,14±2,51	19,30±1,17	48,52±1,63	19,36±1,01	36,73±2,16
Рухомість, бали	0,14±0,02	0,07±0,01	0,15±0,01	0,05±0,01	0,14±0,02	0,11±0,02
Індекс гігієни (Green-Vermilion), бали	1,15±0,11	0,32±0,02	1,12±0,10	0,17±0,02	1,17±0,11	0,65±0,03
Глибина ПК, мм	3,24±0,13	2,89±0,11	3,26±0,12	2,63±0,09	3,27±0,15	3,02±0,13
РАМ, %	34,12±5,73	66,18±1,12	34,05±3,42	86,81±2,17	34,19±4,12	49,18±1,84

Позитивні результати лікування підтверджуються динамікою показників індексу Рамфйорда, який у хворих 1-ої підгрупи основної групи у процесі лікування знижується від 3,94±0,04 до 3,65±0,02 балів ($p < 0,05$), у хворих 2-ої підгрупи – відповідно від 3,96±0,08 балів - до 3,47±0,02 ($p < 0,01$), у хворих контрольної групи суттєвої зміни індексу не відмічали ($p > 0,05$). За аналізом

показників індексу CPITN виявлено, що у хворих 1-ої підгрупи основної групи кількість уражених сектантів зменшилась до $0,87 \pm 0,05$ проти $3,85 \pm 0,11$ до лікування ($p < 0,001$), у хворих 2-ої підгрупи, – до $0,18 \pm 0,02$ проти $3,87 \pm 0,12$ ($p < 0,001$). Отримані дані значно відрізняються від результатів у контрольній групі, де кількість уражених сектантів зменшилась з $3,86 \pm 0,12$ до $2,89 \pm 0,11$ ($p > 0,05$).

Динаміка показників індексної оцінки стану пародонту у хворих основної групи порівняно з контрольною свідчить про позитивний вплив комплексного застосування препаратів протигрибкової, антибактеріальної дії у поєднанні із сорбентами, ефективність яких посилюється при призначенні імуналу.

Ефективність запропонованої комплексної терапії ГПК підтверджується змінами показників кровоточивості ясен, числа Свракова, рухомості зубів, глибини пародонтальних кишень. Так, індекс кровоточивості у хворих 1-ої підгрупи за час лікування зменшується з $1,92 \pm 0,04$ до $0,27 \pm 0,03$ балів ($p < 0,01$), 2-ої підгрупи – з $1,94 \pm 0,03$ балів до $0,08 \pm 0,01$ балів ($p < 0,001$), у хворих контрольної групи – з $1,92 \pm 0,02$ до $1,34 \pm 0,09$ балів ($p < 0,05$). Під впливом проведеного комплексного лікування значно зменшується запальний процес, про що свідчить позитивна динаміка числа Свракова у хворих як основної, так і контрольної груп ($p < 0,01-0,001$). Однак, у хворих 1 підгрупи цей показник був у 3 рази меншим порівняно із контролем ($0,26 \pm 0,02$ проти $0,78 \pm 0,14$ $p < 0,01$), а у хворих 2 підгрупи, відповідно, - у 6,5 раза ($0,12 \pm 0,01$ проти $0,78 \pm 0,14$ $p < 0,001$). В той же час показники йодного числа суттєво відрізняються у хворих в межах основної групи: його значення у хворих 2 підгрупи у 2,16 раза менше, порівняно з результатами I підгрупи ($p < 0,01$), що, очевидно, пов'язане із застосуванням ехінацеї, препаратам якої притаманні протизапальні та імуномодулюючі властивості [280].

Позитивна динаміка відмічається за індексом рухомості зубів у хворих усіх груп. Проте, отримані дані у контрольній групі статистично не

підтверджуються ($p > 0,05$). У хворих основної групи 1 підгрупи патологічна рухомість зубів після лікування зменшується з $0,14 \pm 0,02$ до $0,07 \pm 0,01$ балів ($p < 0,01$); 2 підгрупи – відповідно, - з $0,15 \pm 0,01$ до $0,05 \pm 0,01$ балів ($p < 0,01$).

Глибина ПК під впливом проведеного лікування у хворих основної групи значно зменшується й складає у 1 підгрупі $2,89 \pm 0,11$ мм порівняно із $3,24 \pm 0,13$ мм до лікування ($p < 0,01$), і, відповідно, у 2 підгрупі $2,63 \pm 0,09$ мм порівняно із $3,26 \pm 0,12$ мм ($p < 0,001$). Отже, у хворих 2 підгрупи цей показник найнижчий ($p < 0,05$), що свідчить про вищу ефективність терапії із застосуванням імуналу. У контрольній групі також відмічається зменшення глибини ПК, проте отримані значення не мають вірогідної різниці ($p > 0,05$).

Комплекс проведених лікувальних заходів, сприяє значному покращенню гігієнічного стану порожнини рота, проте, вірогідність позитивних змін різна і залежить від проведеного лікування. У хворих контрольної групи індекс гігієни за Грін-Вермільоном зменшився до $0,65 \pm 0,03$ балів, що в 2,09 рази менше вихідного рівня ($p < 0,01$). У хворих 1 підгрупи основної групи за час лікування відмічається зменшення до $0,32 \pm 0,02$ балів ($p < 0,001$), тобто в 4,19 разів проти початкового значення, а у хворих 2 підгрупи – до $0,17 \pm 0,02$ балів ($p < 0,001$), що у 8,06 рази менше вихідних даних.

Позитивний ефект лікування підтверджується також зростанням показників реакції адсорбції мікроорганізмів клітинами епітелію (РАМ). Так, кількість хворих, що мають позитивні значення РАМ у 1 підгрупі склала $66,18 \pm 1,12\%$, що 1,94 рази більше, ніж до лікування, ($p < 0,01$), у 2 підгрупі – відповідно $86,81 \pm 2,17\%$, що у 2,54 рази більше, ніж до лікування ($p < 0,001$). У хворих контрольної групи цей показник після лікування складає $49,18 \pm 1,84\%$, що у 1,44 рази перевищує значення до лікування ($p < 0,05$). Питома вага позитивних значень РАМ у 1 підгрупі переважає контрольну на 17%, або в 1,35 рази, а в 2 підгрупі, відповідно - на 37%, що у 1,77 рази більше від показників контролю.

Аналіз безпосередніх результатів проведеного комплексного лікування ускладненого ГПІ початкового–І ступеню у хворих основної та контрольної груп свідчить про підвищення ефективності лікування при застосуванні дактарину, особливо при його поєднанні з імуналом (табл. 5.4).

Таблиця 5.4.

Результати лікування ГПІК I – II ступеня, $M \pm m$

Показники	Основна група				Контрольна група	
	1 підгрупа		2 підгрупа		До лікування	Після лікування
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування		
Індекс Рамфйорда, бали СРІТN (уражених секстантів)	4,83±0,16	4,57±0,13	4,85±0,09	4,31±0,05	4,82±0,11	4,67±0,23
Кровоточивість, бали	2,11±0,06	0,34±0,05	2,09±0,07	0,16±0,03	2,08±0,09	1,48±0,13
Число Свракова, бали	4,65±0,12	0,32±0,04	4,64±0,12	0,16±0,03	4,63±0,13	0,89±0,07
Проба Кулаженко, сек	15,87±1,21	35,21±1,17	13,91±1,09	45,27±1,33	15,93±0,91	30,16±1,21
Індекс Рамфйорда, бали	0,74±0,04	0,41±0,03	0,78±0,03	0,36±0,02	0,75±0,01	0,47±0,03
Індекс гігієни (Green-Vermilion), бали	1,78±0,07	0,47±0,05	1,81±0,05	0,23±0,03	1,75±0,08	0,87±0,05
Глибина ПК, мм	4,53±0,12	4,21±0,03	4,54±0,14	4,03±0,07	4,52±0,11	4,43±0,09
РАМ, %	28,43±3,11	61,02±2,13	28,72±2,03	82,17±3,27	28,54±1,12	43,25±2,32

Як свідчить аналіз отриманих даних, стан пародонту у хворих на ГПК I-II ступеня покращився внаслідок проведеного лікування в усіх дослідних групах. Проте ефективність лікування за окремими показниками в основній та контрольній групах неоднозначна.

Результати, отримані після лікування, яке проводили запропонованими методами, вірогідно відрізняються від аналогічних у контрольній групі ($p < 0,05-0,001$), і свідчать про їх вищий терапевтичний ефект. Особливо істотне покращення за усіма показниками, що характеризують стан пародонту відмічається у хворих 2 підгрупи основної групи.

Оцінка безпосередніх результатів комплексного лікування генералізованого пародонтиту, ускладненого кандидозом, підтверджує ефективність запропонованого лікування як при хронічному, так і при загостреному перебігу захворювання. Аналіз індексних показників виявив, що у хворих основної групи 1-ї підгрупи із хронічним перебігом ГПК індекс Рамфйорда зменшився з $4,16 \pm 0,07$ до $3,98 \pm 0,02$ після лікування ($p < 0,01$), індекс CRITN – з $4,26 \pm 0,13$ до лікування до $0,98 \pm 0,09$ уражених секстантів після лікування ($p < 0,001$) (табл. 5.5).

Така ж закономірність відмічається при порівнянні аналогічних показників у хворих із загостреним перебігом ГПК (табл. 5.6). Після проведеного лікування індекс Рамфйорда зменшується до $4,16 \pm 0,07$ балів ($p < 0,01$), індекс CRITN – до $1,18 \pm 0,09$ ($p < 0,001$). Зіставлення значень названих індексів у хворих 2 підгрупи з різним характером перебігу патологічного процесу не виявило їх вірогідних відмінностей ($p > 0,05$). Проте слід відмітити, що значення індексів відповідають кращому стану пародонту після лікування у групі хворих із хронічним перебігом захворювання.

Таблиця 5.5.

Результати лікування ГПК, хронічного перебігу, $M \pm m$

Показники	Основна група				Контрольна група	
	I підгрупа		II підгрупа		До лікування	Після лікування
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування		
Індекс Рамфайорда, бали	4,16±0,07	3,98±0,02	4,19±0,09	3,83±0,03	4,16±0,08	4,19±0,02
СРІТН(кількість уражених сесквантів)	4,26±0,13	0,98±0,09	4,27±0,12	0,24±0,04	4,25±0,11	2,18±0,07
Кровоточивість, бали	1,86±0,08	0,291±0,04	1,88±0,06	0,11±0,02	1,87±0,06	1,37±0,05
Число Свракова, бали	3,72±0,15	0,27±0,03	3,75±0,12	0,13±0,01	3,75±0,14	0,81±0,03
Проба Кулаженко, сек	22,73±1,2	40,92±1,61	22,74±1,12	47,05±1,08	22,75±1,15	31,18±1,23
Рухомість, бали	0,34±0,06	0,21±0,02	0,33±0,07	0,18±0,03	0,35±0,04	0,27±0,03
Індекс гігієни бали	1,32±0,06	0,36±0,04	1,35±0,04	0,19±0,02	1,33±0,04	0,74±0,05
Глибина пародонтальних кишень, мм	3,68±0,04	3,42±0,06	3,69±0,12	3,29±0,04	3,67±0,15	3,66±0,04
РАМ, %	29,73±1,24	62,67±1,38	29,71±1,27	85,61±1,18	29,79±1,21	46,56±1,43

Таблиця 5.6.

Результати лікування ГПК загостреного перебігу, $M \pm m$

Показники	Основна група				Контрольна група	
	I підгрупа		II підгрупа		До лікування	Після лікування
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування		
Індекс Рамфйорда, бали	4,61±0,07	4,24±0,04	4,62±0,08	3,95±0,07	4,59±0,14	4,26±0,19
СРІТН(кількість уражених секстантів)	4,51±0,14	1,18±0,09	4,55±0,18	0,28±0,07	4,53±0,09	2,34±0,11
Кровоточивість, бали	2,17±0,09	0,32±0,04	2,15±0,13	0,13±0,02	2,66±0,11	1,44±0,12
Число Свракова, бали	4,11±0,12	0,31±0,03	4,06±0,13	0,15±0,02	4,05±0,08	0,86±0,14
Проба Кулаженко, сек	10,48±1,16	36,12±1,22	10,47±1,14	46,38±1,28	39,34±1,19	30,25±0,93
Рухомість, бали	0,56±0,07	0,27±0,03	0,6±0,03	0,23±0,02	0,54±0,03	0,31±0,01
Індекс гігієни, бали	1,77±0,08	0,43±0,01	1,79±0,06	0,21±0,02	1,76±0,07	0,78±0,06
Глибина пародонтальних кишень, мм	4,09±0,12	3,68±0,04	4,10±0,13	3,37±0,03	4,11±0,12	3,79±0,04
РАМ, %	26,79±2,21	64,53±1,72	26,81±2,19	83,37±3,21	26,83±2,07	45,87±2,75

Характеристика стану тканин пародонту за результатами проведеного лікування хворих 1 підгрупи з різним перебігом ГПК свідчить про високу ефективність запропонованої терапії незалежно від активності дистрофічно-запального процесу в тканинах пародонту. Так, індекс кровоточивості у хворих із хронічним перебігом ГПК знижується з $1,86 \pm 0,08$ балів до $0,29 \pm 0,14$ балів ($p < 0,001$), із загостреним, відповідно, - з $2,17 \pm 0,09$ балів до $0,32 \pm 0,04$ балів ($p < 0,001$). Істотно зменшується число Свракова як у хворих із хронічним перебігом (від $3,72 \pm 0,15$ балів до $0,27 \pm 0,03$ балів, $p < 0,001$), так і у хворих із загостреним перебігом ГПК (з $4,11 \pm 0,12$ балів до $0,31 \pm 0,001$ балів). Вірогідно зростала стійкість капілярів за Кулаженко. Так, при хронічному перебігові процесу час утворення гематоми зростав з $22,73 \pm 1,2$ сек. до $40,92 \pm 1,61$ сек. ($p < 0,001$), при загостреному відповідно, - з $10,48 \pm 1,16$ сек. до $36,12 \pm 1,22$ сек. ($p < 0,001$). В результаті проведеного лікування у хворих із хронічним перебігом ГПК рухомість зубів зменшилася з $0,34 \pm 0,06$ до $0,21 \pm 0,02$ балів ($p < 0,05$); у разі загостреного перебігу - з $0,56 \pm 0,07$ до $0,27 \pm 0,03$ балів ($p < 0,001$). Глибина ПК істотно зменшилась як у хворих із хронічним перебігом ГПК (з $3,68 \pm 0,04$ мм до $3,42 \pm 0,08$ мм, $p < 0,05$), так і у хворих із загостреним перебігом (з $4,09 \pm 0,12$ мм до $3,68 \pm 0,07$ мм, $p < 0,05$).

Незалежно від характеру перебігу дистрофічно-запального процесу в пародонті вірогідно зросло значення реакції адсорбції мікроорганізмів. Відсоток позитивної РАМ при хронічному перебігу ГПК після проведеного лікування зріс з $29,73 \pm 1,24\%$ до $62,67 \pm 1,38\%$ ($p < 0,001$). Аналогічна тенденція спостерігається при загостреному перебігу, коли виявлено зростання позитивних значень РАМ з $26,79 \pm 2,21\%$ до $62,67 \pm 1,38\%$ ($p < 0,001$).

Зіставлення отриманих даних у хворих 1 підгрупи залежно від характеру перебігу ГПК не виявило істотних відмінностей, за винятком глибини ПК. Кращі результати отримано у хворих із хронічним перебігом, у яких глибина ПК зменшилась до $3,42 \pm 0,08$ мм; при загостреному перебігу ГПК, відповідно, до $3,68 \pm 0,04$ мм ($p < 0,05$).

Високу ефективність лікування, що підтверджується результатами безпосередніх спостережень виявлено у хворих II основної групи як при хронічному, так і при загостреному перебігу. Індекс Рамфйорда зменшився з $4,19 \pm 0,09$ балів до лікування до $3,83 \pm 0,03$ балів після лікування ($p < 0,05$), індекс СРІТН – відповідно, з $4,27 \pm 0,12$ до $0,24 \pm 0,04$ уражених секстантів після лікування ($p < 0,001$). Аналогічну динаміку індексних показників стану пародонту встановлено у хворих на ГПК загостреного перебігу: індекс Рамфйорда після лікування зменшився з $4,62 \pm 0,08$ до $3,95 \pm 0,07$ балів ($p < 0,05$), індекс СРІТН, з $4,55 \pm 0,18$ до $0,28 \pm 0,07$ уражених секстантів ($p < 0,001$). Зіставлення значень вказаних індексів залежно від характеру перебігу ГПК не виявило між ними достовірної різниці ($p > 0,05$).

Аналіз провідних клінічних критеріїв ГПК у динаміці комплексної терапії із застосуванням дактарину, імуналу та "Силларду П" у хворих 2 підгрупи також підтверджує їх ефективність незалежно від характеру перебігу захворювання. Індекс кровоточивості у хворих із хронічним перебігом ГПК після лікування знижується з $1,88 \pm 0,06$ до $0,11 \pm 0,02$ балів ($p < 0,001$), із загостреним, з $2,15 \pm 0,13$ балів до $0,13 \pm 0,02$ балів ($p < 0,001$). Значення йодного числа Свракова істотно зменшується з $3,76 \pm 0,12$ до $0,13 \pm 0,01$ ($p < 0,001$) при хронічному та з $4,06 \pm 0,13$ до $0,15 \pm 0,02$ ($p < 0,001$) при загостреному перебігу захворювання. Запропонований лікувальний комплекс ефективно впливає на підвищення стійкості капілярів, яка зростає з $22,74 \pm 1,12$ сек. до $47,05 \pm 1,08$ сек. ($p < 0,001$) при хронічному перебігу ГПК та, відповідно з $10,47 \pm 1,14$ сек. до $46,38 \pm 1,28$ сек. при загостреному ($p < 0,001$). Комплексні лікувальні заходи у хворих II підгрупи основної групи приводять до зменшення рухомості зубів до $0,18 \pm 0,03$ балів проти $0,33 \pm 0,07$ балів ($p < 0,05$) у разі хронічного перебігу ГПК, та відповідно, до $0,23 \pm 0,02$ балів проти $0,60 \pm 0,03$ ($p < 0,01$) при загостренні патологічного процесу.

Комплексна терапія ГПК позитивно впливає на гігієнічний стан порожнини рота. Так, індекс гігієни за Грін-Верміліоном при хронічному

перебігу захворювання зменшується з $1,35 \pm 0,04$ бала до $0,19 \pm 0,02$ бала ($p < 0,001$), при загостреному, відповідно, - з $1,79 \pm 0,06$ до $0,21 \pm 0,02$ ($p < 0,001$), що відповідає доброму рівню гігієни.

За час проведеного лікування, незалежно від характеру перебігу патологічного процесу в тканинах пародонту, глибина ПК зменшується до $3,29 \pm 0,04$ мм проти $3,69 \pm 0,12$ мм ($p < 0,01$) при хронічному перебігу ГПК та, відповідно, - до $3,37 \pm 0,03$ проти $4,10 \pm 0,13$ мм ($p < 0,001$) при загостреному.

Висока ефективність застосованого лікувального комплексу у хворих II підгрупи основної групи підтверджується істотним зростанням неспецифічної резистентності порожнини рота за показниками РАМ. Відсоток позитивних РАМ після проведеного лікування не залежить від перебігу ГПК. У разі хронічного перебігу захворювання цей показник складає $85,61 \pm 1,18\%$ проти $29,71 \pm 1,27\%$ до лікування ($p < 0,001$), а при загостреному – відповідно, $83,37 \pm 3,21\%$ проти $26,81 \pm 2,19\%$ до лікування ($p < 0,001$).

Оцінка безпосередніх результатів лікування хворих на ГП при кандиданосійстві із застосуванням біоспорину довела його перевагу, що підтверджувалось скороченням термінів лікування до $4,82 \pm 0,27$ сеансів проти $7,23 \pm 0,34$ сеансів у контролі ($p < 0,001$).

Отримані дані співпадають із результатами мікробіологічних досліджень, за якими термін нормалізації мікробного біоценозу пародонтальних кишень зменшився у порівнянні з контролем на $3,21 \pm 0,14$ днів ($p < 0,001$).

Ступінь обсіменіння ПК дріжджоподібними грибами вірогідно знижувався від $2,74 \pm 0,18$ IgКУО/мл до $0,14 \pm 0,02$ IgКУО/мл ($p < 0,001$), в той час як після застосуванні загальноприйнятого лікування СО кандидаміцетами складав $1,18 \pm 0,03$ IgКУО/мл.

Перевага застосування біоспорину також підтверджувалась динамікою основних клініко-лабораторних показників стану пародонту в дослідній і

контрольній групі (табл. 5.7). Так, індекс Рамфйорда при ГП початкового-I ступеню склав $3,29 \pm 0,03$ бала проти $3,67 \pm 0,09$ балів до лікування (порівняно із контролем - $p < 0,001$). При I-II ступені захворювання індекс Рамфйорда в процесі лікування зменшився від $4,23 \pm 0,07$ балів до $3,68 \pm 0,02$ бала, що вірогідно ($p < 0,01$) відрізнялося від контролю. Аналогічна тенденція виявлена за результатами оцінки індексу СРІТН. Значно знизилась кровоточивість: до $0,34 \pm 0,04$ бала при ГП початкового-I ступеню ($p < 0,001$), та до $0,45 \pm 0,09$ бала при I-II ступені ($p < 0,001$), (контрольні значення становили $1,21 \pm 0,13$ бала та $1,49 \pm 0,25$, бала, відповідно). Застосування біоспорину сприяло зменшенню запального процесу, про що свідчать показники йодного числа Свракова, яке при ГП початкового-I ступеня становило $0,32 \pm 0,05$ бала, а при I-II ступені - $0,57 \pm 0,07$ бала і вірогідно відрізнялось від контрольних значень ($p < 0,001$ при ГП початкового-I ступеня, при ГП I-II ступеня - $p < 0,01$ – порівняно з контролем).

Привертає увагу значне зменшення глибини ПК у разі застосування біоспорину, порівняно з результатами традиційної терапії (до $2,61 \pm 0,05$ мм, $p < 0,001$).

У хворих, що використовували біоспорин, швидко (на 3-5 день) наступала нормалізація мікробного біоценозу ПК, яка дещо випереджувала ($p < 0,05$) показники контрольної групи.

Окрім того, гігієнічний індекс знизився вдвічі порівняно з аналогічними результатами при ГП початкового-I ступеня ($p < 0,001$), а при I-II ступені – складав $0,59 \pm 0,06$. Позитивна динаміка спостерігалась за аналізом проби Кулаженко, час виникнення вакуумної гематоми складав $39,51 \pm 0,74$ сек. при ГП початковому-I ступеню ($p < 0,01$) та $35,24 \pm 1,5$ сек. при ГП I-II ступені ($p < 0,01$).

Таблиця 5.7.

Безпосередні результати лікування ГПІ із застосуванням біоспорину

Показники	Початковий – I ступінь				I – II ступінь			
	До лікування	Після лікування		P	До лікування	Після лікування		P
		Основна група	Контрольна група			Основна група	Контрольна група	
Індекс Рамфйор-да, бали	3,67±0,09	3,29±0,03	3,58±0,02	<0,001	4,23±0,07	3,68±0,02	3,89±0,06	<0,01
СРІТН (кількість уражених сесктантів)	3,51±0,12	0,92±0,11	2,03±0,14	<0,001	4,47±0,15	1,23±0,12	2,59±0,23	<0,001
Кровоточивість, бали	1,72±0,10	0,34±0,04	1,21±0,13	<0,001	1,93±0,09	0,45±0,09	1,49±0,25	<0,001
Число Сврякова, бали	2,93±0,08	0,32±0,05	0,85±0,11	<0,001	4,15±0,12	0,57±0,07	0,91±0,08	<0,01
Проба Кулажен-ко, сек	21,13±2,05	39,51±1,74	32,27±1,22	<0,01	17,68±2,11	35,24±1,15	30,22±0,93	<0,01
Рухомість, бали	0,14±0,02	0,08±0,02	0,13±0,02	>0,05	0,72±0,04	0,35±0,03	0,49±0,04	<0,01
Індекс гігієни (Green-Vermil-ion), бали	1,09±0,02	0,36±0,03	0,73±0,09	<0,001	1,42±0,05	0,59±0,06	0,77±0,04	<0,02
Глибина пародон-тальних кишень, мм	3,04±0,12	2,61±0,05	2,94±0,02	<0,001	4,32±0,08	4,03±0,05	4,18±0,06	<0,05

Таким чином, застосування біоспорину в комплексному лікуванні ГП при кандиданосійстві призводить до вірогідного покращення клінічних характеристик пародонтологічного статусу, що робить можливим його застосування у разі потенціального виникнення ураження дріжджоподібними грибами.

5.2. Мікробіологічні та імунологічні критерії у динаміці комплексного лікування

5.2.1. Динаміка показників обсіменіння пародонтальних кишень грибами роду *Candida*.

Мікробіологічний контроль за ефективністю лікування хворих на ГПК здійснювали шляхом проведення мікроскопічних і бактеріологічних досліджень через 3, 5 та 10 днів від початку лікування. Тривалість курсу лікування визначали індивідуально для кожного хворого із урахуванням характеру перебігу захворювання, його активності та індивідуальної чутливості обстежених до протигрибкових препаратів. Курс лікування закінчували при досягненні задовільного клінічного результату, а також повній відсутності клітин та псевдоміцелію грибів роду *Candida* у мазках вмісту ПК чи при їх незначній кількості (до 10 клітин у окремих полях зору), а також за негативними результатами посіву на поживні середовища [46, 299].

Встановлено суттєву різницю ступеня обсіменіння ПК у динаміці лікування (табл. 5.8). Так, у разі ГПК початкового-I ступеню СО грибами роду *Candida* через 3 дня у хворих 1-ої підгрупи основної групи зменшився у 2,09 рази, у хворих 2-ої підгрупи – у 3,10 рази, а в контрольній групі – у 1,28 рази. Аналогічну динаміку виявлено при оцінці СО через 5 днів після лікування. У хворих основної групи показники грибкового обсіменіння пародонтальних кишень знижуються до $0,76 \pm 0,06$ lg КУО/мл в I-й підгрупі та до $0,31 \pm 0,05$

Характеристика ступеня обсіменіння (lg КУО/мл) ПК дріжджоподібними грибами в динаміці лікування
 хворих на ГПК

Таблиця 5.8.

Ступінь ГПК	Основна група											
	1 підгрупа					2 підгрупа						
	До лікування	Через 3 дні	Через 5 днів	Через 10 днів	До лікування	Через 3 дні	Через 5 днів	Через 10 днів	До лікування	Через 3 дні	Через 5 днів	Через 10 днів
Початко вид-1	3,41±0,18	1,63±0,15	0,76±0,06	0,23±0,03	3,48±0,21	1,12±0,11	0,31±0,05	0,06±0,02	3,42±0,17	2,67±0,44	2,31±0,21	1,13±0,10
I-II	4,55±0,30	2,23±0,21	0,81±0,08	0,49±0,07	4,57±0,36	1,48±0,13	0,59±0,07	0,12±0,03	4,50±0,33	3,17±0,26	2,76±0,24	1,41±0,12

IgKYO/мл у 2-й підгрупі, що вказує на відсутність кандидозного ураження. У хворих контрольної групи ступінь грибкового обсіменіння через 5 днів складає $2,31 \pm 0,21$, що свідчить про збереження кандиданосійства і недостатній ефект лікування за вказаний термін. Динаміка спостереження за хворими через 10 днів виявила значне зниження СО дріжджоподібними грибами у хворих 2-ої підгрупи основної групи, який складав $0,06 \pm 0,02$ IgKYO/мл, і менш виражене у хворих 1-ої підгрупи – $0,23 \pm 0,03$ IgKYO/мл. У контрольній групі через 10 днів від початку лікування ступінь обсіменіння ПК грибами роду *Candida* залишився значно вищим, складаючи $1,13 \pm 0,16$ IgKYO/мл.

Аналіз показників СО у разі ГПК I – II ступеня, виявив аналогічні закономірності, що свідчать про високу ефективність протигрибкової дії препаратів, призначеним хворим основної групи.

Аналізуючи показники ступеня кандидозного обсіменіння ПК залежно від перебігу, встановлено, що у разі хронічного ГПК він значно зменшується вже через 3 дня після лікування у хворих основної групи, причому без вірогідної різниці ефективності при порівнянні 1 і 2 підгрупи ($p > 0,05$). Але через 5 днів ступінь обсіменіння ПК у хворих 2 підгрупи складає $0,29 \pm 0,14$ IgKYO/мл ($p < 0,01$), продовжуючи знижуватись до $0,04 \pm 0,02$ IgKYO/мл через 10 днів від початку лікування, в той час як у 1-й підгрупі ступінь обсіменіння через 5 днів досягає $0,73 \pm 0,15$ IgKYO/мл і зменшується до $0,69 \pm 0,21$ через 10 днів. У хворих контрольної групи протягом відповідних термінів спостереження відбувається поступове зниження СО ПК грибами *Candida* і тільки через 10 днів досягає $1,27 \pm 0,11$. У разі загостреного перебігу ГПК тільки у хворих 2 підгрупи основної групи ступінь грибкового обсіменіння суттєво зменшується на 3-й день і складає $1,49 \pm 0,12$ IgKYO/мл, продовжуючи зменшуватись через 5 та 10 днів після лікування до $0,14 \pm 0,02$ IgKYO/мл. У хворих 1 підгрупи нормалізація за показником

СО дріжджоподібними грибами настає через 5 днів і утримується на досягнутому рівні через 10 днів. У контрольній групі СО поступово знижується, проте навіть через 10 днів залишається на рівні $1,57 \pm 0,15$ IgKYO/мл, що свідчить про недостатній лікувальній ефект.

Отже, результати бактеріологічного дослідження підтверджують перевагу запропонованого способу лікування ГПК порівняно із загальноприйнятим. Особливо ефективною виявилась композиція дактарину, "Силларду П" та імуналу, застосування якої упродовж 3 днів призводить до значного зменшення ступеня грибового обсіменіння ПК причому СО зменшується після припинення місцевого лікування. В контрольній групі СО ПК дріжджоподібними грибами зменшується поступово упродовж курсу лікування, проте повної санації пародонтальних кишень не відбувається.

Дані бактеріологічного дослідження співпадають із показниками мікроскопії, за якими термін нормалізації мікрофлори ПК, зокрема, грибового обсіменіння у хворих основної групи достовірно нижчий при застосуванні у комплексному лікуванні дактарину, "Силларду П" та імуналу, незалежно від ступеня та перебігу ГПК ($p < 0,01$) (табл. 5.9).

Таблиця 5.9.

Терміни нормалізації мікрофлори пародонтальних кишень

ГПК	Основна група		Контрольна група
	1 підгрупа	2 підгрупа	
Ступінь: початковий – I	$4,98 \pm 0,23$	$3,54 \pm 0,21$	$8,63 \pm 0,36$
I – II	$6,21 \pm 0,25$	$4,73 \pm 0,27$	$9,84 \pm 0,42$
Перебіг: хронічний	$4,44 \pm 0,19$	$3,22 \pm 0,19$	$7,91 \pm 0,33$
Загострений	$6,75 \pm 0,29$	$5,05 \pm 0,28$	$10,56 \pm 0,45$
Середнє значення	$5,59 \pm 0,74$	$4,13 \pm 0,73$	$9,23 \pm 0,89$

Важливим показником грибкового ураження ПК при ГПК є наявність антигенемії, а динаміка частоти циркуляції ПСА в сироватці крові хворих до і після проведеного лікування підтверджує його ефективність (табл. 5.10).

Статистично достовірне зниження частоти виявлення ПСА в сироватці крові хворих на ГПК після проведеного курсу лікування спостерігали лише в 2-й підгрупі основної групи, хворим якої поряд із “Силлардом П” і дактарином призначали імунал. У цій групі достовірно частіше, ніж в інших, отримано результати, коли лікування забезпечило зникнення ПСА з циркуляторного русла – (40,0% проти 11,11% і 10,71%; $p < 0,01$).

У контрольній групі та 1-й підгрупі основної групи у разі ГПК початкового-I ступеня лікування приводить до зниження відсотка осіб із позитивною реакцією на присутність ПСА в сироватці крові відповідно на 18,2% і 24,3%, проте ці дані не були статистично вірогідними ($p > 0,05$). У разі включення в схему лікування імуналу (II підгрупа основної групи) частота виявлення ПСА у сироватці крові знизилася на 40,0% ($p < 0,05$).

У хворих контрольної групи з I-II ступенем ГПК застосування загальноприйнятого лікування практично не змінило частоти виявлення ПСА у сироватці крові (відмічено її зниження лише на 6,3%). У хворих основної групи 1-ої підгрупи цей показник знизився на 21,4% ($p > 0,05$), і лише у хворих 2-ої підгрупи отримано вірогідну різницю ($p < 0,05$). Подібні дані виявлено за аналізом результатів лікування ГПК залежно від характеру перебігу захворювання. Найбільшу ефективність зареєстровано у хворих 2 підгрупи основної групи. У разі хронічного перебігу захворювання частота циркуляції маннану в крові хворих 2 підгрупи основної групи знизилася на 31,3%, а у разі загостреного – на 50% ($p < 0,05$). У хворих контрольної групи та I підгрупи основної

Таблиця 5.10.

Частота виявлення циркулюючого маннану *Sandida*
у сироватці крові хворих на ГПЖ в динаміці лікування

Групи	n	Виявлено ПС <i>Sandida</i>				Зникнення ПС <i>Sandida</i> із кров'яного русла	
		До лікування		Після лікування		Кількість хворих	%
		Кількість хворих	%	Кількість хворих	%	Кількість хворих	%
Здорові	30	0	0				
Контрольна група	27	14	51,85±6,62	11	40,74±9,46	3	11,11±6,05
Основна група 1 підгрупа	28	15	53,57±9,42	9	32,14±8,83	3	10,71±5,84
2 підгрупа	30	17	56,67±9,05	5	16,67±6,8*	12	40,00±8,94

Примітка. * - вірогідність різниці при порівнянні виявлення маннану до і після лікування (P<0,01).

групи комплексне лікування зменшувало частоту виявлення ПСА у сироватці крові, але різниця була недостовірною ($p > 0,05$).

Досить показовими є також дані, що констатують відсоток хворих із негативною сероконверсією – зникнення ПСА з циркуляції у сироватці крові (табл. 5.11). Найчастіше явище негативної сероконверсії спостерігали при лікуванні хворих 2 підгрупи із застосуванням дактарину, “Силларду П” та імуналу. Цей показник не залежав від ступеня ГПК і в середньому складав $40,00 \pm 1,63$. Комплексне лікування хворих 1-ї підгрупи, що включало “Силлард П” і дактарин, було менш ефективним, але воно забезпечило дещо вищу частоту негативної сероконверсії, порівняно з контрольною групою ($21,43 \pm 1,97\%$ проти $18,18 \pm 1,63\%$ при початковму–I ступені і $24,3 \pm 1,97$ проти $6,25 \pm 1,05$ I-II ступені. Зіставлення отриманих результатів залежно від характеру перебігу ГП показало, що негативна сероконверсія частіше виявляється у хворих із загостреним перебігом захворювання.

Таблиця 5.11.
Частота негативної сероконверсії реакції на маннан *Candida* при різних способах лікування хворих на ГПК

ГПК	Контрольна група	Основна група	
		I підгрупа	II підгрупа
Початковий-I ступінь	$18,18 \pm 1,63$	$21,43 \pm 1,97$	$40,00 \pm 1,63$
I-II ступінь	$6,25 \pm 1,05$	$21,43 \pm 1,97$	$40,00 \pm 1,63$
Хронічний перебіг	$7,14 \pm 1,01$	$20,00 \pm 1,33$	$31,25 \pm 1,59$
Загострений перебіг	$15,38 \pm 1,01$	$30,77 \pm 1,80$	$42,86 \pm 1,23$

Таким чином, проведені нами дослідження вказують на інформативність тесту на виявлення циркулюючого маннану клітинної

стілки *Candida* із метою контролю за ефективністю лікування хворих на ГПК. В максимальній мірі ліквідацію кандидозного полісахариду із судинного русла хворих забезпечує включення до схеми комплексної терапії композиції сорбенту "Силларду П", протигрибкового препарату дактарину та імуномодулятора імуналу

5.2.2. Стан показників місцевого імунітету порожнини рота в динаміці лікування.

Ефективність запропонованого нами комплексного лікування хворих на ГПК оцінювали також за комплексом імунологічних показників. Поглиблені клініко-імунологічні обстеження проведено у 46 хворих контрольної та 55 – 1-ї підгрупи і 87 – 2-ї підгрупи основної групи.

Результати вивчення активності лізоциму в ротовій рідині (табл. 5.12) хворих контрольної групи свідчать про незначний вплив загальноприйнятого лікування на його суттєво знижений початковий рівень. Проведене лікування призводить до підвищення активності лізоциму, лише на 5,6% ($p > 0,05$), причому його рівень залишається достовірно нижчим від контрольних значень (на 39,2%, $p < 0,001$).

Включення у лікувальну схему протигрибкового препарату дактарину проявляється більш вираженим впливом на рівень активності цього ферменту, який підвищується до $87,65 \pm 2,71$ мкг/мл ($p < 0,001$). Терапевтичний комплекс з імуналом дає ще помітніший ефект – активність лізоциму змішаної слини збільшується до $109,05 \pm 5,61$ мкг/мл, досягаючи нормальних значень ($p < 0,001$).

Вивчення активності лізоциму у змішаній слині виявило залежність показника від ступеню розвитку ГПК (рис. 5.1). У хворих контрольної групи при початковому-I ступені захворювання активність лізоциму під впливом проведеного лікування зростала на 15,7% та на

Таблиця 5.12.

Активність лізоциму змішаної слини в динаміці лікування хворих на ГПК

Групи обстежених	До лікування	Після лікування	P
Здорові	111,99±7,15		
Контрольна група	56,63±4,62	65,46±5,51	>0,05
Основна група 1 підгрупа	59,22±4,46	87,65±2,71	<0,001
2 підгрупа	56,89±4,69	109,05±5,61	<0,001

Примітка. P – достовірність різниці до і після лікування.

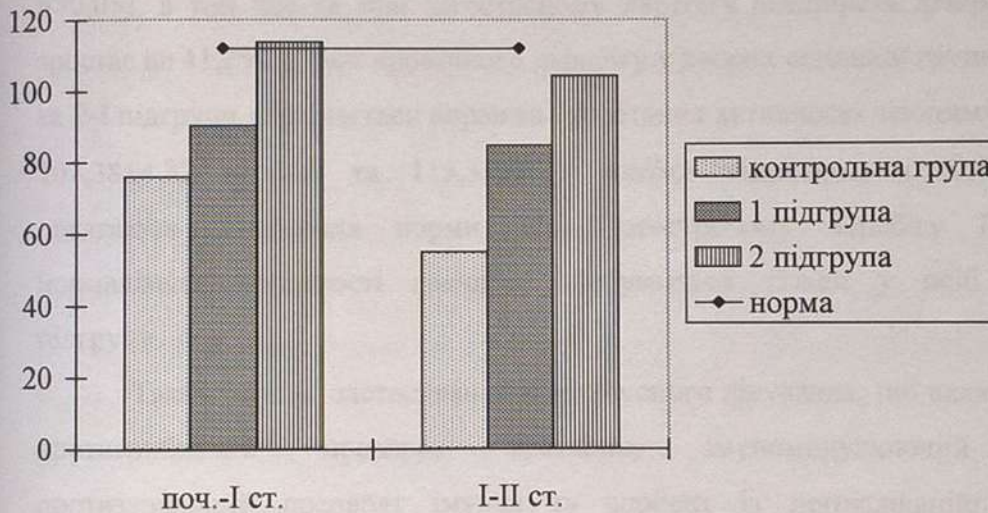


Рис. 5.1 Активність лізоциму змішаної слини в динаміці лікування ГПК різного ступеню важкості.

11,3% при I-II ступені. Застосування лікувального комплексу у хворих 1-ї підгрупи призвело до підвищення активності лізоциму змішаної слини у 1,3 рази при початковому-I ступені ГПК та майже у 2 рази при I-II ступені ($p < 0,01$). Однак, нормалізації показника не наступало. Найбільш суттєві зміни активності лізоциму отримано у хворих 2-ї підгрупи, у яких при початковому-I ступені ГПК активність

лізоциму зросла до $113,72 \pm 5,03$ мкг/мл, а при I-II ступені – до $104,38 \pm 4,15$ мкг/мл, досягнувши нормальних значень ($p < 0,001$).

Як показали результати наших спостережень, комплексне лікування неоднозначно впливає на динаміку активності лізоциму змішаної слини у хворих із хронічним та загостреним перебігом ГПК (рис. 5.2). У осіб контрольної групи при хронічному перебігу захворювання призначене лікування практично не впливає: на рівень лізоциму змішаної слини ($87,73$ мкг/мл до лікування, $89,97$ мкг/мл після, $p > 0,05$), в той час як при загостреному перебігу активність лізоциму зростає на $41,2\%$. У разі хронічного перебігу у хворих основної групи 1-ї та 2-ї підгрупи відмічається виражене зростання активності лізоциму до $107,38 \pm 4,37$ мкг/мл та $115,39 \pm 4,81$ мкг/мл відповідно ($p < 0,001$), досягаючи показників норми. При загостреному перебігу ГПК нормалізація активності лізоциму відбувається тільки у осіб 2-ї підгрупи.

Таким чином, застосування комплексного лікування, що включає протигрибковий препарат дактарин, імуномодулюючий і протизапальний препарат імунал та сорбент із детоксикаційними властивостями “Силлард П” у поєднанні із ендогенним призначенням гіпосенсибілізуючого препарату тавегілу, полівітамінного комплексу дуовіту та імуналу призводить до повної нормалізації активності лізоциму змішаної слини.

Важливим показником ефективності лікування слугують зміни концентрації імуноглобулінів різних класів у змішаній слині під впливом проведеної терапії (табл. 5.13). Аналіз отриманих результатів виявив неоднорідність динаміки імуноглобулінів залежно від призначеного лікування.

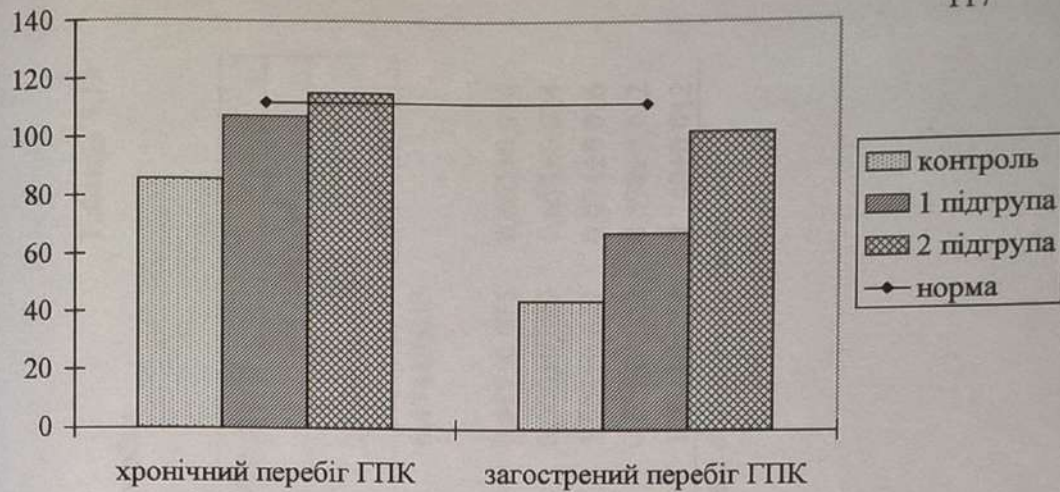


Рис. 5.2. Активність лізоциму змішаної слини в динаміці лікування хворих на ГПК залежно від характеру перебігу захворювання.

У контрольній групі середні значення загального вмісту імуноглобулінів після лікування суттєво не змінюються незалежно від характеру перебігу ГПК та ступеня його розвитку. У хворих 1 і 2 підгрупи основної групи виразно простежується позитивна динаміка вмісту загальних імуноглобулінів із тенденцією до їх нормалізації, яка виявляється з більшою вірогідністю ($p < 0,001$) у разі лікування із застосуванням дактарину та імуналу. Як свідчать результати наших спостережень, під впливом комплексної терапії трансудація в слину IgG і IgM значно зменшується (рис. 5.3, 5.4), що підтверджує припущення щодо зростання їх концентрації внаслідок безпосередньої та опосередкованої дії кандид на проникність кровоносних судин пародонту, а також їх сенсibiliзуючого впливу.

Ефективність результатів лікування не відрізняється від ступеня ГПК та характеру його перебігу в межах кожної групи.

Загальний вміст імуноглобулінів (г/л) у сировині при різних способах лікування ГПК

Таблиця 5.13

Групи	Контрольна група		Основна група			
	До лікування	Після лікування	I підгрупа		II підгрупа	
			До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Здорові ГПК	0,474±0,033	0,474±0,033	0,474±0,033	0,474±0,033	0,474±0,033	0,474±0,033
Середнє значення	0,906±0,030	0,869±0,030	0,926±0,030	0,781±0,020	0,957±0,025	0,667±0,014
Початковий-I ступінь	0,848±0,053	0,813±0,042	0,884±0,051	0,758±0,034	0,900±0,039	0,658±0,024
I-II ступінь	0,963±0,054	0,921±0,043	0,958±0,037	0,799±0,023	1,001±0,032	0,674±0,016
Хронічний перебіг	0,745±0,034	0,747±0,035	0,785±0,021	0,697±0,016	0,822±0,022	0,598±0,012
Загострений перебіг	1,078±0,047	0,998±0,035	1,083±0,043	0,875±0,028	1,001±0,034	0,740±0,012

Примітка. У I-й і II-й підгрупах основної групи вірогідність різниці до і після лікування статистично значима (P<0,05).

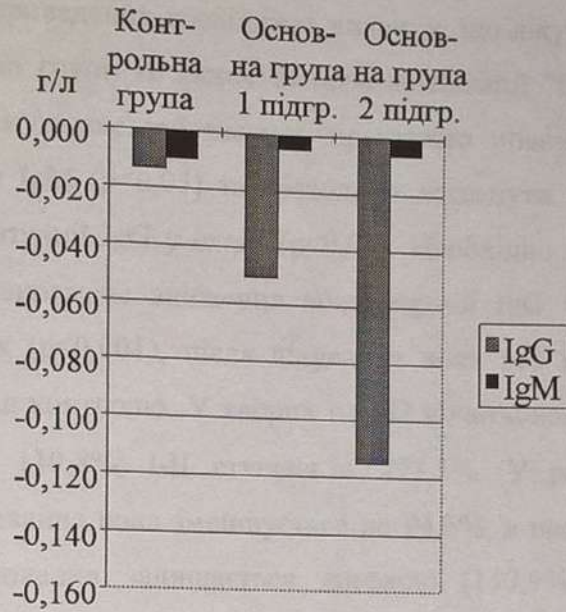


Рис.5.3. Динаміка концентрації IgG та IgM у змішаній слині хворих на ГПК хронічного перебігу

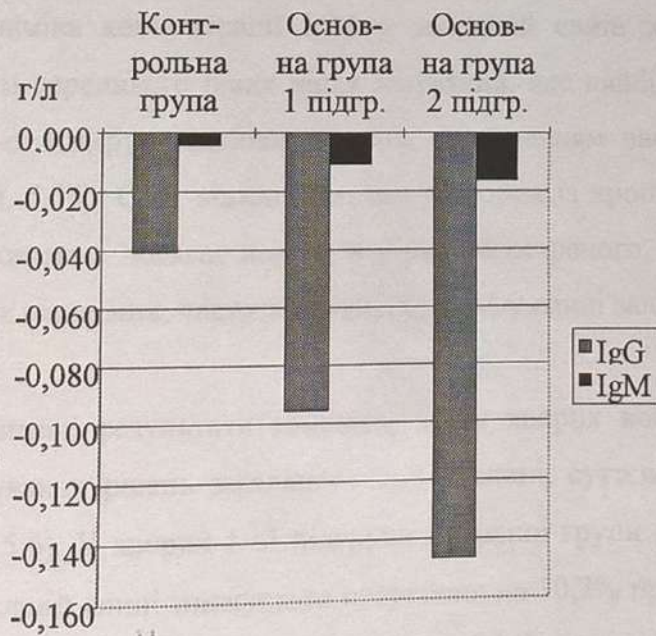


Рис.5.4. Динаміка концентрації IgG та IgM у змішаній слині хворих на ГПК загостреного перебігу

Результати проведених досліджень виявили, що лікування хворих 2 підгрупи основної групи із застосуванням комбінації "Силларду П" із дактарином та імуналом забезпечило практично повну нормалізацію середнього рівня IgM ($p < 0,05$) та дозволило досягнути максимального зниження концентрації IgG у слині ($p < 0,01$). Необхідно відзначити, що незважаючи на виражене зниження концентрації IgG і достовірність отриманих даних ($p < 0,001$), після лікування вона все ще залишалася значно вищою від контролю. У хворих на ГП початкового-I ступеня ця різниця складає 119,8%, I-II ступеня – 223,3%. У разі хронічного перебігу захворювання вона зменшується до 94,8%, а при загостреному перебігу захворювання залишається високою (150,9%; $p < 0,001$). У хворих 1-ї підгрупи основної групи не виявлено повної нормалізації вмісту IgM у слині після закінчення лікування, а зниження концентрації IgG було менш вираженим. У хворих контрольної групи концентрація IgM та IgG у слині в динаміці лікування суттєво не змінювались.

Динаміка концентрації IgM у змішаній слині характеризується зниженням середнього рівня після лікування, яке найбільш виражено у хворих 2-ої підгрупи основної групи, зменшенням частоти виявлення IgM (табл. 5.14). Слід відзначити, що у хворих із хронічним перебігом ГП цей показник досягає норми, а у разі загостреного, не зважаючи на достовірне зниження, частота виявлення IgM у слині залишається досить високою.

Отримані результати свідчать, що у хворих контрольної групи після лікування рівень загального IgA у слині, суттєво не змінюється (рис. 5.5, 5.6). У хворих 1-ої підгрупи основної групи вміст загального IgA у змішаній слині знижується несуттєво: на 10,7% при початковому-I ступені, на 14,2% при I-II ступені ГП ($p > 0,05$). У хворих 2-ої підгрупи основної групи, зниження концентрації загального IgA було більш значущим – на 25,6% при початковому-I ступені та на 27,3% при I-II

Частота виявлення IgM (%) у змішаній слині хворих на ГПК при різних способах лікування

Таблиця 5.14

Групи	Контрольна група		Основна група			
	До лікування	Після лікування	I підгрупа	Після лікування	II підгрупа	Після лікування
Здорові ГПК	13,3±6,2		13,3±6,2		13,3±6,2	
Середнє значення	60,0±7,22	54,3±7,3	67,3±6,3	47,3±6,7*	69,0±5,0	32,2±5,0**
Початковий-I ступінь	59,1±10,5	54,5±10,6	50,0±10,2	37,5±9,9	63,2±7,8	28,9±7,4**
I-II ступінь	70,8±9,3	51,2±10,6	80,6±7,1	54,8±8,9*	73,5±6,3	34,7±6,8**
Хронічний перебіг	47,8±10,4	30,4±9,6	55,2±9,2	37,9±9,0	51,1±7,5	15,6±5,4**
Загострений перебіг	82,6±7,9	78,3±8,6	80,8±7,7	57,7±9,7*	88,1±5,0	50,0±7,7**

Примітка. Достовірність різниці між показниками до і після лікування: * - P<0,05; ** - P<0,01.

Рис. 5.4. Динаміка концентрації загального Ig A, позбавленого секреторного компоненту Ig A та SIgA у слині хворих в процесі лікування хворих на ГПК різного ступеня розвитку.

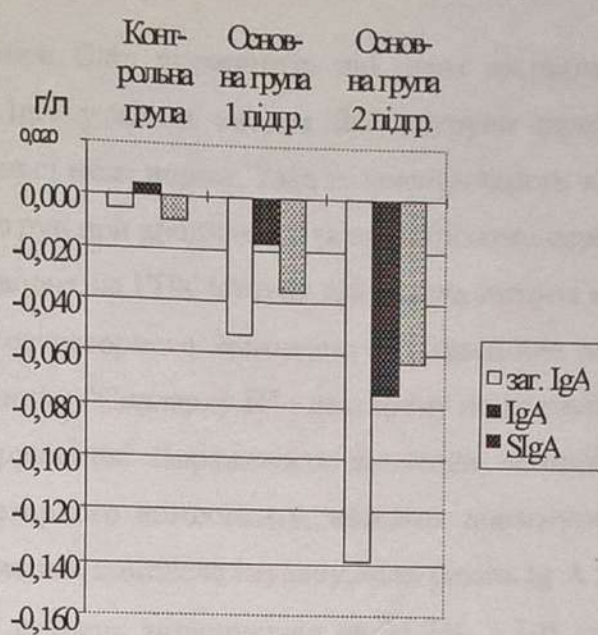


Рис.5.5. Динаміка концентрації загального IgA, позбавленого секреторного компоненту IgA та SIgA у хворих на ГПК початкового-I ступеня

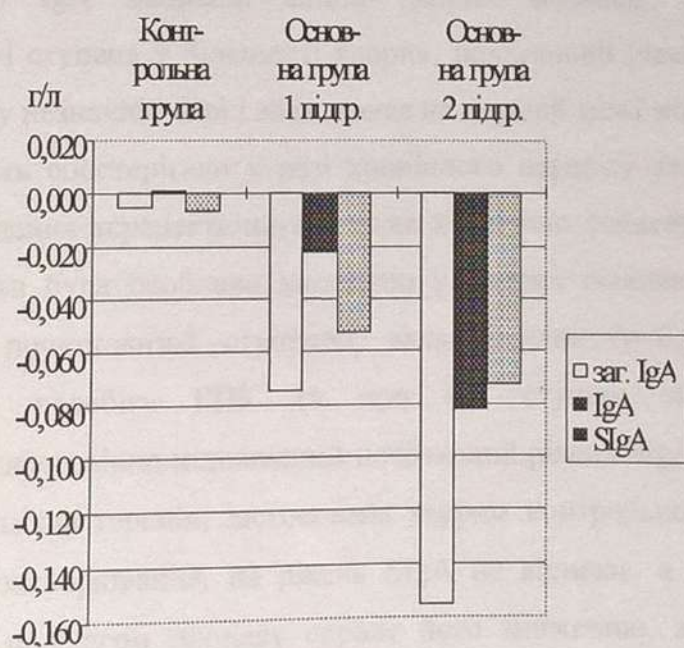


Рис.5.6. Динаміка концентрації загального IgA, позбавленого секреторного компоненту IgA та SIgA у хворих на ГПК I-II ступеня

ступені захворювання. Слід відзначити, що після лікування середній рівень загального IgA у слині хворих 2-ї підгрупи основної групи наблизився до верхньої межі норми. Така ж закономірність зберігалася у хворих 1-ї та 2-ї підгруп при хронічному та загостреному перебігу ГПК. У змішаній слині хворих на ГПК істотно підвищена питома вага фракції IgA, позбавленого секреторного компоненту. Традиційне лікування та терапія із застосуванням "Силларду П" і дактарину не дозволяє добитися корекції цього порушення. Вираженого зниження концентрації IgA, позбавленого секреторного компоненту, вдається досягнути лише при включенні в лікувальний комплекс імуналу, коли рівень Ig A у хворих на ГПК початкового-I ступеня зменшується на 45,7%, а I-II ступеня – на 45,0%; у разі хронічного перебігу захворювання концентрація Ig A зменшується на 50,1% і на 51,3% при загостренні процесу ($p < 0,01$).

Вивчення впливу проведеного лікування на середній рівень концентрації секреторного IgA змішаної слини хворих виявило, що у разі початкового-I ступеня у більшості хворих, початковий рівень SIgA був підвищений у незначній мірі і знаходився на верхній межі норми. Таку ж закономірність спостерігали у разі хронічного перебігу захворювання. Після проведення терапевтичних заходів відмічено тенденцію до його зниження, яка була особливо виразною у хворих основної групи 2-ї підгрупи з початковим-I ступенем, захворювання ($p < 0,05$). У разі загостреного перебігу ГПК та при I-II ступені захворювання відмічається достовірно підвищений початковий рівень SIgA у змішаній слині. Традиційна терапія, застосована хворим контрольної групи при I-II ступені захворювання, на рівень SIgA не впливає, а у хворих із загостреним перебігом процесу сприяє його зниженню, але отримані дані статистично не достовірні ($p > 0,05$). В той же час достовірно зниження концентрації SIgA до верхньої межі норми спостерігалася

лише при включенні до лікувального комплексу дактарину ($p < 0,05$), або дактарину та імуналу ($p < 0,001$), тобто у хворих основної групи.

Нашими дослідженнями виявлено порушення нормального співвідношення між фракціями SIgA та IgA, позбавленого секреторного компоненту. Лікування загальноприйнятим способом у комплексі з "Силлардом П" або з "Силлардом П" та дактарином на цей дисбаланс не впливає (табл. 5.15). І лише включення в терапевтичну схему імуналу дозволяє його істотно скорегувати незалежно від ступеню розвитку патологічного процесу в тканинах пародонту та характеру його перебігу.

У ході проведеного дослідження нами також проаналізовано вплив різних способів лікування ГПК на співвідношення між усіма класами імуноглобулінів слини (рис. 5.7), проте отримані результати свідчать про відсутність такої різниці при застосуванні апробованих способів лікування ГПК протягом періоду спостереження.

Таким чином, виконані нами імунологічні дослідження вказують на безсумнівну перевагу комплексного лікування ГПК сорбентом "Силлардом П", новим ефективним синтетичним протигрибковим препаратом дактарином та імуномодулюючим і протизапальним засобом імуналом, який призводить до позитивної динаміки вмісту загальних імуноглобулінів, зменшення концентрації IgG, IgM, IgA та SIgA до показників норми. Отримані результати доводять вірність положення про те, що ГПК виникає на тлі імунологічних порушень, а успіх лікування забезпечує призначення терапевтичних заходів із урахуванням патогенетичних механізмів захворювання.

Таблиця 5.15

Частка SIgA слини від загального (%) при різних способах лікування ГПК

Групи	Контрольна група		Основна група			
	До лікування	Після лікування	І підгрупа	Після лікування	II підгрупа	Після лікування
Здорові ГПК	91,54±1,0		91,54±1,0		91,54±1,0	
Середнє значення	71,1±1,51	70,05±1,59	75,15±2,01	75,1±1,2	73,82±1,2	82,16±0,96***
Початковий-I-ступінь	67,97±2,43	66,04±2,57	72,45±2,74	71,01±2,13	72,22±1,98	79,06±1,62*
I-II ступінь	73,97±1,8	73,72±1,75	77,24±2,89	78,27±2,1	75,07±1,49	84,67±1,03***
Хронічний перебіг	73,05±2,29	72,35±2,42	80,21±1,34	78,3±1,36	74,87±1,43	83,58±1,09***
Загострений перебіг	69,16±2,04	67,74±2,09	69,5±3,81	71,54±2,87	72,7±1,98	80,89±1,6**

Примітка. Достовірність різниці між групами до і після лікування: * - $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$; *** - $P < 0,001$.

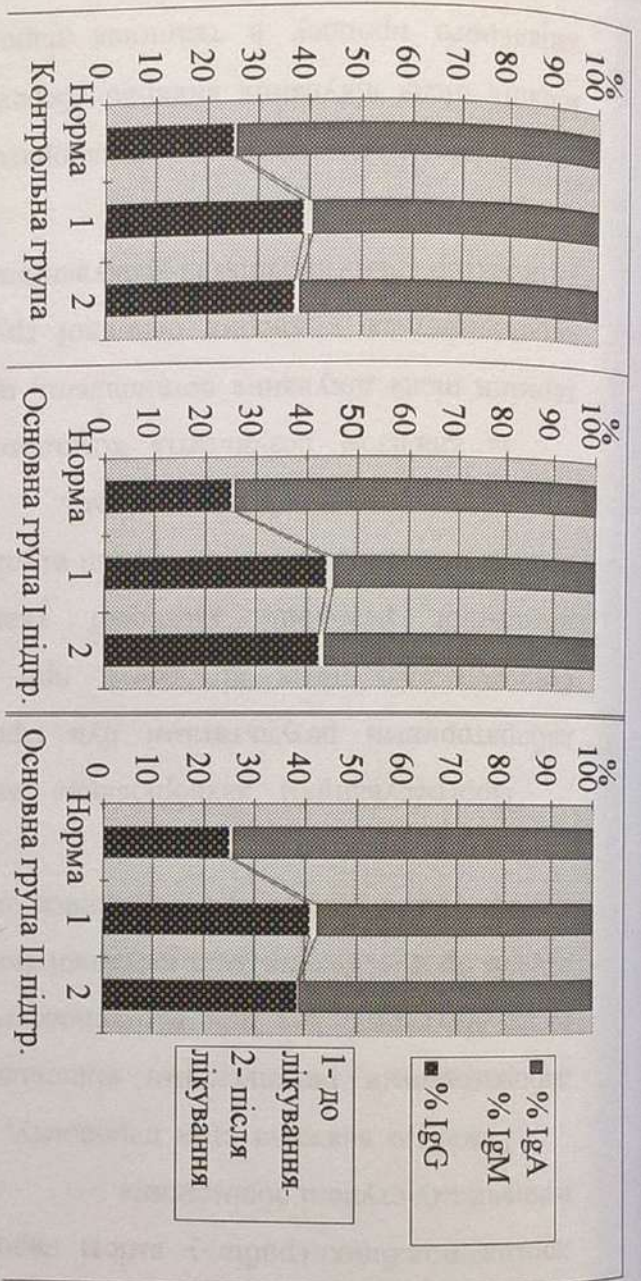


Рис. 5.7. Співвідношення між класами імуноглобулінів змішаної слини хворих з ГПК, в процесі лікування різними способами

5.3. Віддалені результати комплексного лікування

Ефективність лікування хворих на ГПК у віддалені терміни оцінювали за показниками клінічних, рентгенологічних та мікроскопічних досліджень 6 та 12-18 місяців після лікування.

Стабілізацією вважали стан пародонту, який за клініко-лабораторними та рентгенологічними даними відповідав результатам, досягнутим безпосередньо після лікування за умов відсутності дріжджоподібних грибів у вмісті пародонтальних кишень чи при їх незначному ступені обсіменіння.

Ремісією вважали стан пародонту, що за клінічними проявами та лабораторними результатами відповідав досягнутому безпосередньо після лікування, але при рентгенологічному дослідженні відмічалися ознаки прогресування змін кісткової тканини. У вмісті пародонтальних кишень гриби *Candida* не виявлялися чи ступінь обсіменіння ними був незначним.

Прогресуванням захворювання вважали стан, що за клініко-лабораторними результатами був гіршим порівняно з досягнутим безпосередньо після лікування, при появі загострення та у разі подальшої резорбції кісткової тканини. При мікроскопічному дослідженні спостерігався значний ступінь обсіменіння пародонтальних кишень дріжджоподібними грибами.

За аналізом результатів комплексної терапії ГПК у віддалені терміни після лікування встановлено, що тривала стабілізація процесу спостерігається у хворих основної групи, яким призначали місцеву антибактеріальну терапію із урахуванням значного ступеню обсіменіння грибами роду *Candida*.

Клініко-рентгенологічне та лабораторне обстеження хворих через 6 місяців після лікування виявило збереження стабілізації дистрофічно-запального процесу в тканинах пародонту у 90,77% хворих 1-ої

підгрупи, у 93,94% хворих 2-ої підгрупи та 58,62% хворих контрольної групи.

За даними мікроскопічного дослідження через 6 місяців після лікування у пародонтальних кишнях 87,69% обстежених 1-ої підгрупи, 91,91% обстежених 2-ої підгрупи та у 51,72% обстежених контрольної групи гриби *Candida* не виявлялись, або визначались поодинокі їх клітини чи псевдоміцелій в окремих полях зору. Вказаним даним відповідав низький ступінь обсіменіння (у хворих 1-ої підгрупи – $0,64 \pm 0,09$ IgКУО/мл, у хворих 2-ої підгрупи - $0,15 \pm 0,05$ IgКУО/мл, у хворих контрольної групи - $1,87 \pm 0,06$ IgКУО/мл), що підтверджувало відсутність кандидозного ураження.

Через 12-18 місяців клініко-рентгенологічна стабілізація патологічного процесу в тканинах пародонту відмічається у 81,54% хворих 1-ої підгрупи, 85,86% хворих 2-ої підгрупи і тільки у 44,83% хворих контрольної групи. Отримані результати співпадають із даними мікробіологічного дослідження, за якими відсутність кандидозного ускладнення констатована у 78,46% обстежених 1-ої підгрупи, 83,84% обстежених 2-ої підгрупи і тільки у 43,10% обстежених контрольної групи.

Аналіз даних стосовно прогресування захворювання через 6 місяців після лікування виявив його лише у 1,54% обстежених 1-ої підгрупи проти 10,34% хворих контрольної групи. Серед обстежених хворих 2-ої підгрупи, яким до лікувального комплексу включали імунал, прогресування захворювання через 6 місяців не спостерігалось, а через 12-18 виявилось тільки у 2,02% хворих.

У віддалені терміни спостереження прогресування ГП виявилось у 4,62% обстежених 1-ої підгрупи та у 2,02% обстежених 2-ої підгрупи основної групи, а в контрольній – у 39,65% обстежених.

Отже, загальна характеристика пародонтального статусу у віддалені терміни спостережень свідчить про високу ефективність і стійкість результатів комплексного лікування із застосуванням дактарину, а особливо його комбінації з імуналом.

Ефективність комплексної терапії ГПК із використанням запропонованих препаратів підтверджена також аналізом індексних показників стану тканин пародонту (табл. 5.16, 5.17).

Через 6 місяців після лікування основні клінічні критерії стану пародонту у хворих 1-ї підгрупи основної групи істотно не відрізняються від отриманих безпосередньо після проведеної комплексної терапії, як при початковому-I ступені, так і при I-II ступені захворювання. Індекс Рамфйорда у хворих цієї групи через 6 місяців складав $3,71 \pm 0,05$ ($p > 0,05$) при початковому-I ступені, та $4,06 \pm 0,08$ ($p > 0,05$) при I-II ступені; зберігались на вихідному рівні число Свракова ($0,33 \pm 0,07$ проти $0,26 \pm 0,02$, $p > 0,05$ – при початковому-I ступені та $0,43 \pm 0,05$ проти $0,32 \pm 0,04$, $p > 0,05$ – при I-II ступені), стійкість капілярів за пробою Кулаженко (при початковому-I ступені - $39,83 \pm 2,13$ сек. проти $35,97 \pm 1,82$ сек., $p > 0,05$, та при I-II ступені - $32,93 \pm 1,53$ сек. проти $35,21 \pm 1,17$ сек., $p > 0,05$) індекс рухомості зубів (при початковому-I ступені – $0,09 \pm 0,02$ балів проти $0,07 \pm 0,01$, $p > 0,05$; при I-II ступені – $0,46 \pm 0,02$ балів проти $0,41 \pm 0,05$, $p > 0,05$). Не спостерігалось істотного збільшення глибини пародонтальних кишень, яка через 6 місяців після лікування при початковому-I ступені складала $2,97 \pm 0,06$ (проти $2,89 \pm 0,11$, $p > 0,05$), при I-II ступені – $4,27 \pm 0,04$ (проти $4,21 \pm 0,03$, $p > 0,05$). Приблизно на одному рівні утримувався стан гігієни порожнини рота: при початковому-I ступені ГПК гігієнічний індекс за Грін-Вермільоном

Стан тканин пародонту у віддалені терміни після комплексного лікування хворих на ГПК початкового – I ступеня.

Таблиця 5.16

Клінічні Показники	Основна група						Контрольна група		
	1-ша підгрупа			2-га підгрупа			Група		
	Після лікування	Через 6 місяців	Через 12-18 місяців	Після лікування	Через 6 місяців	Через 12-18 місяців	Після лікування	Через 6 місяців	Через 12-18 місяців
Індекс Рамфюрда, бали	3,65±0,02	3,71±0,05	3,76±0,04	3,47±0,02	3,51±0,03	3,58±0,04	3,78±0,02	3,86±0,09	3,97±0,08
СРІТN, секстанти	0,87±0,05	1,76±0,14	2,03±0,08	0,18±0,02	1,23±0,14	1,63±0,15	2,89±0,11	3,22±0,08	4,03±0,12
Кровоточивість, бали	0,27±0,03	0,36±0,02	0,48±0,05	0,08±0,01	0,12±0,02	0,26±0,03	1,34±0,09	1,72±0,07	1,53±0,05
ЧислоСвракова, бали	0,26±0,02	0,33±0,07	0,49±0,11	0,12±0,01	0,17±0,03	0,24±0,08	0,78±0,14	1,32±1,12	1,98±0,17
Проба Кулаженко, сек	39,83±2,13	35,97±1,82	32,84±1,76	48,16±2,21	45,72±2,41	42,48±1,78	31,27±1,87	27,15±1,14	23,02±2,32
Рухливість, бали	0,07±0,01	0,09±0,02	0,11±0,02	0,05±0,01	0,06±0,02	0,07±0,02	0,11±0,02	0,12±0,02	0,14±0,02
Глибина пародонтальних кишень, мм	2,89±0,11	2,97±0,06	3,08±0,01	2,63±0,09	2,65±0,07	2,69±0,07	3,02±0,18	3,19±0,11	3,36±0,12
Індекс гігієни, бали	0,32±0,02	0,41±0,06	0,52±0,09	0,17±0,02	0,21±0,03	0,29±0,04	0,65±0,08	0,84±0,09	1,27±0,08
РАМ, %	66,18±1,12	62,29±2,13	57,44±1,78	86,81±2,17	82,34±1,16	79,18±2,23	49,18±1,84	43,63±0,94	36,27±2,14

Таблиця 5.17

Стан тканин пародонту у віддалені терміни після комплексного лікування хворих на ГПЖ І-ІІ ступеня.

Клінічні показники	Основна група						Контрольна група		
	1-ша підгрупа			2-га підгрупа			Група		
	Після лікування	Через 6 місяців	Через 12-18 місяців	Після лікування	Через 6 місяців	Через 12-18 місяців	Після лікування	Через 6 місяців	Через 12-18 місяців
Індекс Рамфьорда, бали	4,57±0,09	4,63±0,08	4,69±0,03	4,31±0,05	4,34±0,04	4,39±0,04	4,67±0,03	4,82±0,04	4,99±0,05
СРІТН, секстанти	1,29±0,12	1,88±0,15	2,14±0,07	0,34±0,11	1,32±0,14	1,92±0,08	3,63±0,10	4,12±0,15	5,22±0,12
Кровоточивість, бали	0,34±0,05	0,46±0,04	0,58±0,05	0,16±0,03	0,21±0,02	0,39±0,03	1,48±0,13	1,59±0,06	1,63±0,04
ЧислоСвракова, бали	0,32±0,04	0,41±0,05	0,55±0,04	0,16±0,03	0,23±0,03	0,37±0,04	0,89±0,07	1,43±0,09	2,12±0,07
Проба Кулаженко, сек	35,21±1,17	32,93±1,53	30,87±1,24	45,27±1,334	3,11±1,24	41,52±1,32	30,16±1,21	24,51±1,43	20,18±1,63
Рухливість, бали	0,41±0,03	0,46±0,02	0,57±0,03	0,36±0,02	0,39±0,03	0,43±0,03	0,47±0,03	0,61±0,06	0,78±0,02
Глібінна пародонтальних кишень, мм	4,21±0,03	4,27±0,04	4,36±0,02	4,03±0,07	4,09±0,03	4,16±0,11	4,43±0,09	4,54±0,11	4,62±0,12
Індекс гігієни, бали	0,47±0,05	0,56±0,04	0,68±0,06	0,23±0,03	0,28±0,03	0,39±0,07	0,87±0,05	1,25±0,17	1,68±0,06
РАМ, %	61,02±2,13	56,38±1,33	52,43±1,25	82,17±3,27	78,71±2,15	74,87±2,23	43,25±2,32	41,17±1,93	30,14±2,23

дорівнював $0,41 \pm 0,06$ балам проти $0,32 \pm 0,02$, $p > 0,05$, при I-II ступені - $0,56 \pm 0,04$ проти $0,47 \pm 0,05$, $p > 0,05$. Проте деякі показники стану пародонту уже в ці терміни погіршувались. Так, зросла кількість уражених секстантів за індексом СРІТН до $1,76 \pm 0,14$ при початковому-I ступені (проти $0,87 \pm 0,05$, $p < 0,001$), при I-II ступені - до $1,88 \pm 0,15$ (проти $1,29 \pm 0,12$, $p < 0,01$). Зростає індекс кровоточивості ясен: при початковому-I ступені до $0,36 \pm 0,02$ балів проти $0,27 \pm 0,03$ балів, $p < 0,05$, при I-II ступені - до $0,46 \pm 0,04$ балів проти $0,34 \pm 0,05$ балів, $p > 0,05$.

У хворих 2-ї підгрупи основної групи характер змін індексних показників через 6 місяців після лікування суттєво не відрізнявся від результатів обстежених 1-ї підгрупи за винятком індексу кровоточивості, показники якого хоча і зростали, але різниця була недостовірною (при початковому-I ступені ГПК - $0,12 \pm 0,02$ проти $0,08 \pm 0,01$, $p > 0,05$, та $0,21 \pm 0,02$ проти $0,16 \pm 0,03$ при I-II ступені, $p > 0,05$).

Однак, при порівнянні індексних показників стану пародонту 1-ї та 2-ї підгруп основної групи слід відмітити їх вірогідну різницю, що пов'язано із кращими результатами лікування, досягнутими при застосуванні комбінації дактарину, імуналу та "Силларду П". Так, у разі ГПК початкового-I ступеня індекс Рамфйорда через 6 міс. у 2-й підгрупі складав $3,51 \pm 0,03$ бали (проти $3,71 \pm 0,05$ в I підгрупі, $p < 0,05$), аналогічно кількість уражених секстантів за індексом СРІТН складала $1,23 \pm 0,14$ (проти $1,76 \pm 0,14$, $p < 0,05$), індекс кровоточивості дорівнював $0,12 \pm 0,02$ (проти $0,36 \pm 0,02$, $p < 0,001$), число Свракова - $0,17 \pm 0,03$ (проти $0,49 \pm 0,11$, $p < 0,001$). У хворих 2-ї підгрупи відмічалась вірогідно вища стійкість капілярів, про що свідчать показники проби Кулаженко - $45,72 \pm 2,41$ сек. (проти $35,97 \pm 1,82$, $p < 0,01$), а глибина ПК була вірогідно меншою і складала $2,65 \pm 0,07$ мм (проти $2,97 \pm 0,06$, $p < 0,01$ - в 1-й підгрупі). Значення індексу гігієни за Грін-Вермільоном у хворих 2-ї підгрупи було вдвічі меншим за показник ОНІ-S у хворих 1-ї підгрупи ($p < 0,01$). І тільки індекс рухомості у обстежених 1-ї та 2-ї підгрупи при ГПК

початкового-I ступеня суттєво не відрізнявся ($0,09 \pm 0,02$ проти $0,06 \pm 0,02$, $p > 0,05$).

Порівнюючи показники стану пародонту у хворих 1-ї і 2-ї підгрупи через 6 міс. після проведеного лікування при I-II ступені захворювання виявлено аналогічну різницю. Індекс Рамфйорда в 2-й підгрупі складав $4,34 \pm 0,04$ бали (проти $4,63 \pm 0,08$ балів в 1 підгрупі, $p < 0,01$), кількість уражених секстантів за індексом СРІТН відповідно - $1,32 \pm 0,14$ (проти $1,88 \pm 0,15$, $p < 0,01$), індекс кровоточивості - $0,21 \pm 0,02$ бали (проти $0,46 \pm 0,04$ балів, $p < 0,001$), число Свракова - $0,23 \pm 0,03$ (проти $0,41 \pm 0,05$, $p < 0,01$). Стійкість капілярів, у хворих 2-ї підгрупи дорівнювала $43,11 \pm 1,24$ сек. (проти $39,93 \pm 1,53$ сек. в 1 підгрупі, $p < 0,001$). Встановлено також відмінність показників глибини ПК: у хворих 2-ї підгрупи вона складала $4,09 \pm 0,03$ мм (проти $4,27 \pm 0,04$ мм у 1-й підгрупі, $p < 0,05$). Значно відрізнявся гігієнічний стан порожнини рота: індекс Грін-Вермільона в 2-й підгрупі був вдвічі меншим за такий у 1-й підгрупі ($0,28 \pm 0,03$ та $0,56 \pm 0,04$, $p < 0,001$). Однак, індекс рухомості у хворих 1-ї та 2-ї підгруп вірогідно не відрізнявся ($0,46 \pm 0,02$ та $0,39 \pm 0,03$; $p > 0,05$).

Отримані в 1-й і 2-й підгрупах результати лікування через 6 місяців істотно відрізняються від даних контрольної групи. Основними критеріями, які свідчать про нестійкість клінічного ефекту й прогресування патологічного процесу у 10,34% обстежених, є зростання індексу Рамфйорда ($3,86 \pm 0,02$ проти $3,78 \pm 0,02$ при ГПК початкового-I ступеня, $p < 0,05$, та $4,82 \pm 0,04$ проти $4,67 \pm 0,03$ при I-II ступені, $p < 0,05$), а також СРІТН ($3,22 \pm 0,08$ секстанти проти $2,89 \pm 0,11$ секстанти при початковому-I ступені, $p < 0,01$, та $4,12 \pm 0,15$ проти $3,63 \pm 0,10$ при I-II ступені, $p < 0,001$).

Зіставлення результатів обстежених хворих 1-ї підгрупи та контрольної групи через 6 міс після лікування виявило істотну різницю індексу Рамфйорда ($3,71 \pm 0,05$ проти $3,86 \pm 0,02$ при початковому-I ступені, $p < 0,05$ та $4,63 \pm 0,08$ проти $4,82 \pm 0,04$ при I-II ступені, $p < 0,05$), СРІТН ($1,76 \pm 0,14$ проти $3,22 \pm 0,08$ при початковому-I ступені, $p < 0,001$, та $1,88 \pm 0,15$ проти $4,12 \pm 0,15$

при I-II ступені, $p < 0,001$), кровоточивості ($0,36 \pm 0,02$ проти $1,42 \pm 0,07$ при початковому-I ступені, $p < 0,001$, та $0,46 \pm 0,04$ проти $1,59 \pm 0,06$ при I-II ступені, $p < 0,001$), числа Свракова ($0,33 \pm 0,07$ проти $1,32 \pm 0,12$ при початковому-I ступені, $p < 0,001$, та $0,41 \pm 0,05$ проти $1,43 \pm 0,09$ при I-II ступені, $p < 0,001$), глибини ПК ($2,97 \pm 0,06$ проти $3,19 \pm 0,11$ при початковому-I ступені, $p < 0,05$, та $4,27 \pm 0,04$ проти $4,54 \pm 0,04$ при I-II ступені, $p < 0,01$), проби Кулаженко ($35,97 \pm 1,82$ проти $27,15 \pm 1,14$ при початковому-I ступені, $p < 0,01$ та $32,93 \pm 1,53$ проти $24,51 \pm 1,43$ при I-II ступені, $p < 0,01$).

Отримані через 6 місяців після комплексної терапії результати у хворих 2-ої підгрупи суттєво відрізняються від даних, здобутих у ці терміни в осіб контрольної групи. Це відноситься до індексів Рамфйорда ($3,51 \pm 0,03$ проти $3,86 \pm 0,02$ при початковому-I ступені, $p < 0,001$, та $4,34 \pm 0,04$ проти $4,82 \pm 0,04$ при I-II ступені, $p < 0,01$), СРІТН ($1,23 \pm 0,14$ проти $3,22 \pm 0,08$ при початковому-I ступені, $p < 0,001$, та $1,32 \pm 0,14$ проти $4,12 \pm 0,15$ при I-II ступені), кровоточивості ($0,12 \pm 0,02$ проти $1,42 \pm 0,07$ при початковому-I ступені, $p < 0,001$, та $0,21 \pm 0,02$ проти $1,59 \pm 0,06$ при I-II ступені, $p < 0,001$), числа Свракова ($0,17 \pm 0,03$ проти $1,32 \pm 0,12$ при початковому-I ступені, $p < 0,001$, та $0,23 \pm 0,03$ проти $1,43 \pm 0,09$ при I-II ступені, $p < 0,001$), глибини ПК ($2,65 \pm 0,07$ проти $3,19 \pm 0,11$ при початковому-I ступені, $p < 0,001$, та $4,09 \pm 0,03$ проти $4,54 \pm 0,04$ при I-II ступені, $p < 0,001$), рухомості зубів ($0,06 \pm 0,02$ проти $0,12 \pm 0,02$ при початковому-I ступені, $p < 0,05$, та $0,39 \pm 0,03$ проти $0,61 \pm 0,06$ при I-II ступені, $p < 0,01$), стійкості капілярів за пробою Кулаженко ($45,72 \pm 2,41$ проти $27,15 \pm 1,14$ при початковому-I ступені, $p < 0,01$, та $43,11 \pm 1,24$ проти $24,51 \pm 1,43$ при I-II ступені, $p < 0,001$).

Отже, клінічне обстеження хворих на ГПК через 6 місяців після лікування свідчить про нестійкість клінічного ефекту у разі традиційної терапії і стабілізацію патологічного процесу в тканинах пародонту у разі застосування в комплексному лікуванні дактарину, в той час, як більш стійка стабілізація спостерігається при поєднанні дактарину з імуналом.

Вивчення стану тканин пародонту за індексними критеріями у хворих основної групи через 12-18 місяців після лікування виявило стійку стабілізацію патологічного процесу у осіб 1 та 2 підгруп при ГПК початкового–I-ступеня Індекс Рамфйорда у хворих 1 підгрупи через 1-1,5 року після лікування ($3,76 \pm 0,07$ проти $3,65 \pm 0,02$, $p > 0,05$), суттєво не змінювалась глибина ПК ($3,08 \pm 0,07$ мм проти $2,89 \pm 0,11$ мм, $p > 0,05$), не відмічалось прогресування рухомості ($0,11 \pm 0,02$ проти $0,07 \pm 0,01$, $p > 0,05$).

У цей термін спостереження у 4,62% хворих 1 підгрупи виявлено ознаки прогресування захворювання, що відобразилось на оцінці таких критеріїв, як кровоточивість ясен ($0,48 \pm 0,05$ проти $0,27 \pm 0,03$, $p < 0,01$). Кількість уражених секстантів за індексом СРІТН зросла до $2,03 \pm 0,09$ (проти $0,87 \pm 0,05$, $p < 0,01$), погіршився стан гігієни і гігієнічний індекс підвищився до $0,52 \pm 0,09$ (проти $0,32 \pm 0,02$, $p < 0,05$).

У хворих 2 підгрупи індекс Рамфйорда зростає несуттєво ($3,58 \pm 0,08$ проти $3,47 \pm 0,02$, $p > 0,05$), не змінюється глибина ПК ($2,69 \pm 0,07$ мм проти $2,63 \pm 0,09$ мм, $p > 0,05$), та індекс рухомості ($0,07 \pm 0,02$ проти $0,05 \pm 0,01$, $p > 0,05$). Наведені дані свідчать про стійкий лікувальний ефект у 2 підгрупі.

Аналогічно змінюються показники в 2 підгрупі при I-II ступені. ГПК. Незначно зростає індекс Рамфйорда ($4,39 \pm 0,11$ проти $4,03 \pm 0,07$, $p > 0,05$) та рухомість зубів ($0,43 \pm 0,05$ проти $0,36 \pm 0,07$, $p > 0,05$). Однак, через 12-18 місяців після проведеного лікування індекс кровоточивості у хворих цієї підгрупи зростає до $0,39 \pm 0,003$ (проти $0,16 \pm 0,03$, $p < 0,001$), число Свракова збільшується до $0,37 \pm 0,04$ (проти $0,16 \pm 0,03$, $p < 0,001$); стійкість капілярів знижується до $40,25 \pm 1,02$ сек. проти $45,27 \pm 1,33$ сек., $p < 0,05$, зростає значення гігієнічного індексу Грін-Вермільона до $0,39 \pm 0,07$ (проти $0,23 \pm 0,03$, $p < 0,05$) та кількість уражених секстантів за індексом СРІТН ($1,92 \pm 0,08$ проти $0,34 \pm 0,11$, $p < 0,001$).

У хворих 1 підгрупи через 1-1,5 року на досягнутому після лікування рівні зберігаються тільки показники індексу Рамфйорда ($4,69 \pm 0,03$ проти

4,57±0,09, $p>0,05$). Отримані результати за іншими критеріями оцінки стану пародонту свідчать про прогресування захворювання у 4,62% хворих.

Так, зростає кількість уражених секстантів за індексом SPITN до 2,14±0,07 (проти 1,29±0,12, $p<0,001$), збільшується кровоточивість ясен до 0,58±0,05 (проти 0,34±0,05, $p<0,001$), зменшується стійкість капілярів, а відповідно, зменшується час виникнення гематоми до 29,87±1,24 сек. (проти 35,21±1,17 сек., $p<0,05$). Про прогресування запального процесу в яснах свідчить зростання числа Свракова (0,55±0,04 проти 0,32±0,04, $p<0,001$); збільшується глибина ПК (4,36±0,02 проти 4,21±0,03, $p<0,001$) та індекс рухомості зубів (0,57±0,03 проти 0,41±0,03, $p<0,001$); погіршується гігієнічний стан, що відзначається зростанням індексу Грін-Вермільона до 0,68±0,06 балів (проти 0,47±0,05 балів, $p<0,001$). Наведені дані свідчать про більш виражений стійкий клінічний ефект, отриманий у хворих 2 підгрупи при порівнянні з даними, отриманими при обстеженні хворих 1 підгрупи.

За індексною характеристикою стан тканин пародонту у хворих обох підгруп основної групи істотно відрізняється від показників, отриманих у хворих контрольної групи. Через 12-18 місяців індекс Рамфйорда у хворих 1 та 2 підгруп становив, відповідно 3,76±0,07 та 3,58±0,08 проти 3,97±0,08 у контролі при ГПКпочаткового-I ступеня, $p<0,05$; при I-II ступені – відповідно, - 4,69±0,03 і 4,39±0,04 проти 4,99±0,05 в контролі, $p<0,05$. Число Свракова серед хворих 1 і 2 підгруп основної групи дорівнювало, відповідно, 0,49±0,11 та 0,17±0,03 проти 1,98±0,17 при початковому – I ступені, $p<0,001$, та 0,55±0,44 і 0,37±0,04 проти 2,12±0,07 при I – II ступені захворювання, $p<0,001$; індекс кровоточивості – 0,36±0,02 та 0,12±0,03 проти 1,53±0,05 при початковому – I ступені, $p<0,001$; при I – II ступені, відповідно, – 0,58±0,05 та 0,39±0,03 проти 1,63±0,04, $p<0,001$.

Глибина пародонтальних кишень у хворих основної групи вірогідно менша за показники контрольної і становить 3,08±0,07 мм у 1-й підгрупі та 2,69±0,07 мм - у 2-й, проти 3,36±0,12 мм у контрольній при початковому – I

ступені, $p < 0,05$, та, відповідно, $- 4,36 \pm 0,12$ мм і $4,16 \pm 0,11$ мм проти $4,63 \pm 0,02$ мм, $p < 0,05$ при I – II ступені ГПК. Час виникнення вакуумної гематоми за пробою Кулаженко у хворих 1 підгрупи $32,84 \pm 1,76$ сек., 2 підгрупи – $23,02 \pm 2,32$ сек. при ГПК початкового–I ступеня ($p < 0,05$), а при I – II ступені, відповідно, $- 2,87 \pm 1,24$ сек. і $40,25 \pm 1,02$ сек., проти $20,18 \pm 1,63$ сек.

Висновки. За результатами клініко- мікробіологічних та імунологічних досліджень доведено, що застосування запропонованого лікування у хворих на ГПК призводить до позитивних результатів у 100% обстежених основної групи, серед яких найкращий ефект відмічено у осіб 2-ої підгрупи.

Аналіз даних тривалості курсу лікування показав аналогічні результати за якими у хворих 2-ої підгрупи комплексне лікування із застосуванням дактарину, імуналу та “Силларду П” дозволило скоротити тривалість терапії до $4,96 \pm 0,14$ сеансів проти $5,51 \pm 0,17$ сеансів у 1-й підгрупі та $7,35 \pm 0,15$ сеансів у хворих контрольної групи.

Клінічна ефективність комплексного лікування ГПК підтверджується також результатами мікробіологічного дослідження.

Комплексна терапія ГПК суттєво впливала на динаміку дистрофічно- запального процесу в тканинах пародонту, що підтверджувалось змінами клініко-лабораторних показників: індексу Рамфйорда, СРІТН, кровоточивості ясен, числа Свракова, рухомості зубів, глибини пародонтальних кишень та ін., які були більш вірогідними у хворих 2-ї підгрупи.

Ефективність лікування підтверджується достовірним зниженням частоти виявлення циркулюючого полісахаридного антигену клітинної стінки грибів у сироватці крові хворих основної групи ($p < 0,05-0,01$), в той час як у контрольній групі антиген грибів *Candida* зникав лише у $11,11 \pm 6,05\%$ хворих.

Результати динамічних імунологічних досліджень також свідчать про позитивний вплив комплексного лікування на стан місцевого імунітету. Після лікування відмічено підвищення активності лізоциму змішаної слини у

хворих основної групи, в той час як у контрольній групі зміни активності лізоциму були статистично недостовірними ($p > 0,05$).

У хворих 1-ої та 2-ої підгрупи основної групи простежується позитивна динаміка вмісту загальних імуноглобулінів з тенденцією до їх нормалізації, яка виявляється з більшою вірогідністю у хворих 2-ої підгрупи ($p < 0,001$). У контрольній групі середні значення загального вмісту імуноглобулінів після лікування суттєво не змінюються.

Безпосередні результати лікування хворих на генералізований пародонтит з ознаками кандиданосійства із застосуванням біоспорину довели його перевагу, що підтверджувалось скороченням термінів лікування, та динамікою основних клініко-лабораторних показників стану пародонту в дослідній і контрольній групі.

Клініко-рентгенологічне та лабораторне обстеження хворих через 6 місяців після лікування виявило збереження стабілізації дистрофічно-запального процесу в тканинах пародонту у 90,77% хворих 1-ої підгрупи, у 93,94% хворих 2-ої підгрупи та 58,62% хворих контрольної групи, яка зберігається через 12-18 місяців у 81,54% хворих 1-ої підгрупи, 85,86% хворих 2-ої підгрупи і тільки у 44,83% хворих контрольної групи.

Таким чином, комплексне лікування ГПК, яке було обґрунтоване результатами проведених мікробіологічних та імунологічних досліджень і включало місцеве застосування дактарину, імуналу та "Силларду П" у поєднанні з ендогенним призначенням імуналу, тавегілу й дуовіту, призводило до клініко-рентгенологічної ремісії захворювання та усунення обсіменіння ПК грибами роду *Candida*. Висока ефективність лікування підтверджується позитивною динамікою клінічних, мікробіологічних та імунологічних параметрів у 97,98% хворих, а також тривалою клініко-рентгенологічною стабілізацією патологічного процесу в тканинах пародонту, що дозволяє рекомендувати його для впровадження в стоматологічну практику.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Сучасна клінічна пародонтологія характеризується певними здобутками у вирішенні питань патогенезу, лікування й профілактики захворювань пародонту. Проте і на сьогодні залишається актуальним питання підвищення ефективності комплексної терапії ГП [2, 3, 5, 8, 14, 15].

Одним із чинників, що ускладнюють вибір ефективних засобів комплексної терапії ГП та обтяжують його перебіг є зростання патогенності мікрофлори пародонтальних кишень, зокрема, грибів роду *Candida* при значному ступені обсіменіння [1, 27, 29, 30].

Однак, в літературі відсутні дані про частоту грибкового ураження пародонтальних кишень при ГП, не вивчено видовий склад грибів *Candida*, їх біологічні та патогенні властивості. Не виявлено особливості клінічного перебігу ГПК. Не розроблені клініко-лабораторні критерії діагностики. Запропоновані способи лікування не враховують патогенетичних аспектів ГПК, а окремі пропозиції базуються на незначній кількості спотережень. Відсутні патогенетичні та мікробіологічні обґрунтування, не розроблено показань до застосування протигрибкової терапії. Наведене зумовило мету й завдання наших досліджень, які полягали у вивченні клініко-лабораторних, мікробіологічних та імунологічних особливостей перебігу захворювання, та розробки на підставі цих даних ефективних засобів комплексного лікування.

З метою вивчення частоти ГПК проведено комплексне стоматологічне обстеження 612 жителів м. Івано-Франківська та області віком 18 - 60 років.

Поряд із клінічною оцінкою стану тканин пародонту з метою діагностики кандидозного ураження проводили мікроскопічне дослідження вмісту ПК. Для розробки клініко-лабораторних критеріїв діагностики ГПК та вивчення біологічних і патогенних властивостей грибів *Candida* проводили бактеріологічне дослідження з використанням діагностичних систем Candiselect, Auhacolor (фірма Sanofi Diagnostics Pasteur). Важливим

підтвердженням кандидозного ураження тканин пародонту та характеристикою впливу грибів *Candida* на організм хворого є серологічна діагностика, зокрема, виявлення маннану - антигену грибів *Candida* у крові. З метою виявлення його частоти у сироватці 85 хворих на ГПК визначали ПСА за методом аглютинації латексних частинок (Pastorex Candida).

Як відомо, розвитку кандидозного ураження сприяють зрушення імунної системи хворих [42, 331]. Для підтвердження цього оцінювали стан місцевого імунологічного статусу шляхом визначення активності лізоциму (за нефелометричним методом Бухаріна О.В. і Васильєва Н.В., 1971) та рівня імуноглобулінів IgG, IgA, Ig M і SIgA у змішаній слині за Mancini et al.(1965). Про неспецифічну резистентність організму судили також за реакцією адсорбції мікроорганізмів клітинами епітелію порожнини рота.

На підставі зіставлення клініко-лабораторних та мікробіологічних даних ГП вважали ускладненим кандидозом, коли при мікроскопії вмісту ПК виявляли понад 15 клітин чи псевдоміцелію грибів *Candida* у кожному полі зору, що підтверджує наявні в літературі дані [38, 43, 45, 55].

За результатами проведеного комплексного обстеження хворих на ГП, які проживають у Прикарпатському регіоні, виявлено значну розповсюдженість ГПК, яка складає 62,76 %. У 47,20 % хворих ГПК поєднується з кандидозним ураженням інших ділянок СОПР. Відсоток хворих із ускладненим перебігом ГП зростає з віком, сягаючи максимуму в групі 41-50 років (36,26%). ГПК на 17,58% частіше зустрічається у жінок та на 32,99% частіше у сільського населення порівняно з міським.

Установлено, що ГПК відмічається у разі наявності супутніх захворювань, які виявлено у 89,83% обстежених, серед яких переважають захворювання травної системи, дихальних шляхів та ендокринні.

Особливістю клінічного перебігу ГПК, є часте загострення дистрофічно-запального процесу в тканинах пародонту (в $58,10 \pm 2,62\%$ проти

26,39±1,32% хворих на неускладнений ГП). Кандидозне обсіменіння ПК, зростає у міру поглиблення ступеню розвитку ГП.

Як показали результати анкетного опитування обстежених, ГПК, частіше зустрічається в осіб, що вживали різні медикаменти з приводу інших захворювань. Зокрема, це стосується антибіотиків, антипротозойних, глюкокортикостероїдних та гормональних протизаплідних препаратів, на застосування яких вказувало 56,87% обстежених.

Розвитку кандидозного ускладнення ГП сприяє порушення режиму харчування, зокрема, збіднення раціону на білок та підвищений вміст вуглеводів. Нераціональне харчування та нехтування правилами догляду за порожниною рота призводить до незадовільного стану гігієни та збільшення гігієнічного індексу за Грін-Вермільоном, середнє значення якого у хворих на ГПК складало 1,91±0,12 бали (при неускладненому ГП – 1,48±0,18 балів).

Аналіз клінічного перебігу ГПК дозволив виявити деякі його особливості [333]. Із суб'єктивних проявів у хворих на ГПК переважають скарги на печію, свербіж, сухість у роті, спотворення смаку.

Об'єктивна оцінка клінічного стану тканин пародонту свідчить про більш глибоке їх ураження при ускладненому кандидозом захворюванні. Так, у разі ГПК індекс Рамфйорда складав 4,79±0,17 балів, проти 4,28±0,11 балів при неускладненому перебігу ($p<0,05$); СРІТН - 4,87±0,12 секстанта проти 4,43±0,16 секстанта ($p<0,05$).

Наявність виражених дистрофічно-запальних змін підтверджується збільшенням числа Свракова до 4,53±0,11 (проти 4,03±0,15, $p<0,01$); зростанням глибини ПК до 4,61±0,12 мм (проти 3,93±0,08 мм, $p<0,001$), в яких переважає серозно-гнійний та гнійний ексудат (88,60±3,25% проти 65,57±2,03%, $p<0,001$); підвищенням індексу кровоточивості до 2,25±0,11 балів (проти 1,67±0,08 балів, $p<0,001$); та зменшенням стійкості капілярів до 14,58±1,21 сек. (проти 18,62 ±1,26 сек., $p<0,05$).

Результати проведених мікробіологічних досліджень показали переважання грибів роду *Candida albicans* (72,10±5,43%) та *Candida tropicalis* (16,2±1,47%) серед штамів кандид, виділених із ПК у хворих на ГПК.

Ступінь обсіменіння ПК дріжджоподібними грибами при ГПК залежить від характеру його перебігу і складає 3,94±0,11 lg КУО/мл при хронічному та 5,07±0,23 lg КУО/мл при загостреному перебігу. У міру прогресування ГП спостерігається зростання СО пародонтальних кишень грибами *Candida*, який складає 3,47±0,18 lg КУО/мл при початковому-I ст., 4,54±0,33 lg КУО/мл при I-II ст., та 5,51±0,12 lg КУО/мл при II-III ст.

Нами вперше показано, що у хворих на генералізований пародонтит, ускладнений кандидозом, розвивається сенсibiliзація до грибів роду *Candida*, які входять до складу мікробних асоціацій пародонтальних кишень. Це підтверджується високою частотою виявлення полісахаридного антигену кандид - маннану у сироватці крові хворих на ГПК (55,29%). Позитивні результати реакції аглютинації свідчать про сенсibiliзуючий вплив дріжджоподібних грибів, які входять до складу мікробного біоценозу пародонтальних кишень і обумовлюють необхідність призначення імуномодулюючої та десенсibiliзуючої терапії у комплексному лікуванні захворювання. Частота позитивної реакції Pastorex *Candida* не залежить від ступеня ГПК і зростає при загостреному перебігу захворювання..

У хворих на генералізований пародонт, ускладнений кандидозом, виявлено значні порушення неспецифічних захисних бар'єрів порожнини рота, про що свідчить зниження активності лізоциму змішаної слини на 51,4% (проти 30,1% при неускладненому ГП, $p < 0,001$) та імуноглобуліновий дисбаланс. Загальний вміст імуноглобулінів підвищується до 0,936±0,017 г/л, також збільшується концентрація SIgA, IgM, IgG, IgA. Однак, питома вага SIgA різко зменшується. Такі порушення більше виражені при загостреному перебігу ГПК та зростають у міру поглиблення ступеня захворювання. Виявлені зміни слід розцінювати з однієї сторони, як наслідок підвищеної

транссудації імуноглобулінів у зв'язку з пошкоджуючим впливом кандид на судинну стінку, з іншої – як посилене виділення у відповідь на антигенну стимуляцію дріжджоподібними грибами [43, 59]. Генералізований пародонтит, ускладнений кандидозом супроводжується зниженням бар'єрної функції тканин пародонту. Цитограми пародонтальних кишень у хворих на генералізований пародонтит, ускладнений кандидозом характеризуються значним зменшенням фагоцитів при зростанні кількості зруйнованих нейтрофільних гранулоцитів та десквамованих епітеліальних клітин, що ускладнює перебіг захворювання, сприяє його швидшому прогресуванню.

На підставі проведених клініко-лабораторних, мікробіологічних, імунологічних досліджень із метою підвищення ефективності лікування генералізованого пародонтиту, ускладненого кандидозом, запропоновано спосіб, який включає застосування суспензії дактарину, імуналу та "Силларду П". Дактарин (міконазол) – протигрибковий препарат, що має також антибактеріальну і протинабрякову дію [173, 332]. Вибір препарату обумовлений результатами проведеного нами визначення чутливості кандид, виділених із пародонтальних кишень хворих на генералізований пародонтит, ускладнений кандидозом, до сучасних протигрибкових препаратів. Дослідженнями встановлено високу антимікотичну активність дактарину, до якого виявлено тільки $1,5 \pm 0,1\%$ стійких штамів. Відсоток резистентних штамів грибів *Candida*, виділених із пародонтальних кишень, до амфотерицину, кетоконазолу, флюконазолу, флюороцитозину, ітраконазолу зростає у відповідній послідовності від $2,9 \pm 0,2\%$ до $14,7 \pm 1,0\%$ ($p < 0,05-0,01$). До традиційних препаратів ністатину і леворину чутливими були, відповідно, тільки $23,5 \pm 5,1\%$ і $22,1 \pm 5,0\%$ патогенних штамів, що свідчить про недоцільність їх застосування у разі кандидозного ускладнення генералізованого пародонтиту. Вибір імуналу зумовлений тим, що генералізований пародонтит, ускладнений кандидозом характеризується суттєвими імунологічними порушеннями. З метою їх корекції, враховуючи

імуномодулюючі властивості препарату, а також протизапальну, протинабрякову, регенеруючу дію, імунал включали у композицію для місцевого застосування та призначали всередину. Дактарин та імунал імобілізували на "Силлард П", що дозволило пролонгувати їх дію.

З метою оцінки ефективності лікування проведено клінічні, мікробіологічні та імунологічні динамічні спостереження 222 хворих (164 – основна група, 58 осіб – контрольна). Аналіз результатів клініко-лабораторних досліджень показав, що запропонований спосіб комплексного лікування хворих на ГПК забезпечує суттєве скорочення термінів лікування, досягнення стійкої клініко-рентгенологічної ремісії. Важливим є нормалізація мікробіоцинозу пародонтальних кишень.

Середня кількість сеансів у хворих основної групи складає $5,23 \pm 0,17$ сеанси проти $7,35 \pm 0,36$ у хворих контрольної групи ($p < 0,01$). Водночас, в межах основної групи більш ефективним виявилось лікування хворих 2 підгрупи, середня тривалість курсу терапії у яких складала $4,96 \pm 0,14$ сеансів проти $5,51 \pm 0,23$ ($p < 0,05$).

У хворих основної групи спостерігали більш виразну зворотню динаміку клінічних проявів ГПК порівняно з контрольною групою. Індекс Рамфйорда після проведеного лікування у хворих 1 підгрупи знижується з $3,94 \pm 0,11$ до $3,35 \pm 0,10$ балів ($p < 0,05$), у хворих 2 підгрупи - з $3,96 \pm 0,08$ до $3,47 \pm 0,12$ балів ($p < 0,01$) при відсутності суттєвих змін значень індексу у хворих контрольної групи ($p > 0,05$). Кількість уражених секстантів за індексом СРІТН під впливом основного лікувального комплексу зменшувалась до $0,87 \pm 0,05$ в 1 підгрупі ($p < 0,01$) і до $0,18 \pm 0,02$ в 2 підгрупі ($p < 0,001$), при $2,89 \pm 0,11$ ($p > 0,05$) в контрольній групі.

Комплексна терапія ГПК суттєво впливала на динаміку дистрофічно-запального процесу в тканинах пародонту. Знижувались показники кровоточивості ясен, числа Свракова, рухомості зубів, глибини ПК. Так, індекс кровоточивості у хворих 1-ої підгрупи зменшився з $1,92 \pm 0,14$ до

лікування до $0,27 \pm 0,03$ ($p < 0,001$), 2-ої підгрупи – з $1,94 \pm 0,13$ до $0,05 \pm 0,01$ ($p < 0,001$), у хворих контрольної групи – з $1,92 \pm 0,12$ до $1,58 \pm 0,09$ ($p < 0,05$). Після лікування число Свракова у хворих 1-ої підгрупи зменшилось в 3 рази ($p < 0,01$), а у 2-й підгрупі – в 6,5 разів ($p < 0,001$), порівняно із контролем. Під впливом комплексного лікування значно зменшується глибина пародонтальних кишень: у хворих 1-ї підгрупи основної групи до $2,89 \pm 0,11$ мм проти $3,24 \pm 0,13$ мм до лікування, $p < 0,05$, у хворих 2-ої підгрупи, відповідно – $2,63 \pm 0,09$ мм проти $3,26 \pm 0,12$ мм, $p < 0,001$, у контрольній групі ці зміни були несуттєвими ($p > 0,05$).

Комплексне лікування ГПК із використанням дактарину та імуналу призводить до вираженої санації пародонтальних кишень відносно грибів роду *Candida*: після лікування ступінь обсіменіння ПК в 1 підгрупі основної групи зменшився до $0,36 \pm 0,05$ lg КУО/мл в 2 підгрупі – до $0,09 \pm 0,03$ КУО/мл. У хворих контрольної групи також спостерігалась позитивна динаміка, але СО кандидаміцетами був значно вищим ($1,27 \pm 0,11$ КУО/мл).

Важливим показником ефективності запропонованого лікування, є зниження частоти виявлення ПСА кандид на 21,43% у хворих 1 підгрупи ($p < 0,05$) та на 40% у хворих 2 підгрупи основної групи ($p < 0,01$), в той час як у контрольній групі – лише у 11,11% хворих ($p > 0,05$).

Позитивній клініко-мікробіологічній динаміці сприяв нормалізуючий вплив запропонованого лікування на стан показників антимікробного та імунного захисту порожнини рота. Після лікування констатовано підвищення активності лізоциму змішаної слини в 1-й підгрупі основної групи до $149,05 \pm 5,61$ мкг/мл ($p < 0,01$), та до $137,65 \pm 2,71$ мкг/мл ($p < 0,001$) у 2-й підгрупі. У хворих контрольної групи динаміка цього показника не має статистичного підтвердження ($p > 0,05$).

У хворих 1-ої та 2-ої підгрупи основної групи простежується позитивна динаміка вмісту загальних імуноглобулінів з тенденцією до їх нормалізації, яка виявляється з більшою вірогідністю у хворих 2-ої підгрупи ($p < 0,001$). У

контрольній групі середні значення загального вмісту імуноглобулінів після лікування суттєво не змінюються незалежно від характеру перебігу генералізованого пародонтиту та ступеня його розвитку. Концентрація IgG IgM загального IgA SIgA та IgA, позбавленого секреторного компоненту після лікування у основній групі вірогідно зменшується, однак, їх повна нормалізація відбувається тільки у обстежених 2-ої підгрупи ($p < 0,001-0,01$).

Окрему групу спостереження склали 39 хворих на ГП початкового-I та I-II ступеня, у яких при мікроскопії вмісту пародонтальних кишень виявляли невелику кількість клітин кандид (10-15) чи псевдоміцелію, що розцінювалось як кандиданосійство і супроводжувалось незначним ступенем обсіменіння (10^2-10^3 КУО/мл). Таким хворим проводили лікування із застосуванням пробіотика біоспорину, основною властивістю якого є нормалізація мікробного біоценозу пародонтальних кишень.

Безпосередні результати лікування хворих на ГП з ознаками кандиданосійства із застосуванням біоспорину довели його перевагу, що підтверджувалось скороченням термінів лікування до $4,82 \pm 0,27$ сеансів проти $7,23 \pm 0,34$ сеансів у контролі. Отримані дані співпадають із результатами мікроскопічного дослідження, за якими термін нормалізації мікробного біоценозу ПК зменшився порівняно з контролем на $3,21 \pm 0,14$ днів. Перевага застосування біоспорину також підтверджувалась динамікою клініко-лабораторних показників стану пародонту в дослідній і контрольній групі.

Для оцінки ефективності лікування ГПК проводили клініко-лабораторні та мікробіологічні дослідження у віддалені терміни (через 6, 12-18 місяців). Клініко-рентгенологічне та лабораторне обстеження хворих через 6 місяців після лікування виявило збереження стабілізації дистрофічно-запального процесу в тканинах пародонту у 90,77% хворих 1-ої підгрупи, у 93,94% хворих 2-ої підгрупи та 58,62% хворих контрольної групи.

За даними мікроскопічного дослідження через 6 місяців після лікування у ПК 87,69% обстежених 1-ої підгрупи, 91,91% обстежених 2-ої підгрупи та

51,72% обстежених контрольної групи гриби *Candida* не виявлялись, або визначались поодинокі їх клітини чи псевдоміцелій в окремих полях зору. Указаним даним відповідав низький ступінь обсіменіння (у хворих 1-ої підгрупи – $0,94 \pm 0,09$ lgКУО/мл, у хворих 2-ої підгрупи – $0,15 \pm 0,05$ lgКУО/мл, у хворих контрольної групи – $1,67 \pm 0,06$ lgКУО/мл), що підтверджувало відсутність кандидозного ураження.

Через 12-18 місяців клініко-рентгенологічна стабілізація патологічного процесу в тканинах пародонту відмічається у 81,54% хворих 1-ої підгрупи, 85,86% хворих 2-ої підгрупи і тільки у 44,83% хворих контрольної групи. Отримані результати співпадають із даними мікробіологічного дослідження, за якими відсутність кандидозного ускладнення констатована у 78,46% обстежених 1-ої підгрупи, 83,84% обстежених 2-ої підгрупи і тільки у 43,10% обстежених контрольної групи.

Спостереження за хворими на ГПК, виявило, що в основній групі показники індексу Рамфйорда, СРІТН, кровоточивості, рухомості, глибини пародонтальних кишень практично не відрізнялись від досягнутих безпосередньо після лікування упродовж 6 місяців спостереження ($p > 0,05$). Аналогічними виявились результати досліджень, отриманих в 2-й підгрупі основної групи через 12-18 міс. Однак, у 4,6% хворих 1-ої підгрупи основної групи в цей термін виявлено ознаки прогресування ГП, що підтвердилось збільшенням індексу кровоточивості ясен до $0,48 \pm 0,05$ ($p < 0,01$), кількості уражених секстантів за індексом СРІТН до $2,03 \pm 0,19$ ($p < 0,001$).

Таким чином, комплексне лікування ГПК, яке включає місцеве застосування композиції із дактарину, імуналу та “Силларду П”, призводить до стабілізації патологічного процесу в тканинах пародонту протягом року та усуває грибкове обсіменіння пародонтальних кишень, що дозволяє рекомендувати його для впровадження в стоматологічну практику.

ВИСНОВКИ

1. Зростання патогенності мікрофлори пародонтальних кишень, зокрема, грибів роду *Candida*, є одним із чинників, що обтяжують перебіг генералізованого пародонтиту й ускладнюють вибір засобів комплексного лікування. Питання підвищення ефективності терапії захворювання вирішується шляхом об'єктивізації діагностичних критеріїв кандидозного ускладнення генералізованого пародонтиту, патогенетичного обґрунтування, розробки й впровадження комплексного лікування на підставі клінічних, імунологічних та мікробіологічних досліджень.
2. За результатами комплексного клініко-лабораторного обстеження мешканців Прикарпатського регіону виявлено високу частоту генералізованого пародонтиту (94,77%). У його структурі ускладнення кандидозом зустрічається в 62,76%. Наявність грибів роду *Candida* у вмісті пародонтальних кишень хворих на генералізований пародонтит обумовлює ряд характерних скарг (свербіж, сухість, печія, спотворення смаку), а клініко-лабораторні показники стану пародонту свідчать про переважання загостреного перебігу, глибокий ступінь ураження, швидке прогресування захворювання.
3. Об'єктивізація діагностичних критеріїв, а також показань до протигрибкового лікування досягається урахуванням даних мікробіологічного дослідження за умови виявлення понад 15 клітин та псевдоміцелію грибів *Candida* при мікроскопії вмісту пародонтальних кишень, якому відповідає високий ступінь обсіменіння (більше 10^3 КУО/мл). Виявлення 10-15 клітин дріжджоподібних грибів чи псевдоміцелію при ступені обсіменіння 10^2 - 10^3 КУО/мл свідчить про кандиданосійство.
4. Серед грибів роду *Candida*, виділених із пародонтальних кишень хворих на генералізований пародонтит, переважають *C.albicans* (72,11%) і *C.tropicalis* (16,2%), що мають виражені патогенні властивості. Важливою

ланкою патогенезу кандидозного ураження є значні порушення місцевого імунітету, які проявляються зниженням рівня лізоциму у змішаній слині, розвитком імуноглобулінового дисбалансу. На тлі цих змін у хворих виникає сенсibilізація організму, яка підтверджується виявленням у сироватці крові маннану - антигену клітинної стінки грибів роду *Candida*, що може слугувати діагностичним та прогностичним критерієм.

5. Вибір оптимального способу лікування генералізованого пародонтиту, ускладненого кандидозом, має ґрунтуватись на визначенні чутливості грибів *Candida* до антимікотичних препаратів та урахуванні основних патогенетичних ланок захворювання. Встановлено, що кандидаміцети, виділені із пародонтальних кишень, проявляють максимальну чутливість до дактарину. Застосування антимікотичних препаратів у комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту не показане у разі кандиданосійства, коли необхідно проводити профілактичні заходи, серед яких найбільш доцільним є використання пробіотиків.

6. Комплексне лікування генералізованого пародонтиту, ускладненого кандидозом, яке було обґрунтоване результатами проведених мікробіологічних та імунологічних досліджень і включало місцеве застосування дактарину, імуналу та "Силларду П" у поєднанні з ендогенним призначенням імуналу, тавегілу й дуовіту, призводило до клініко-рентгенологічної ремісії захворювання та усунення обсіменіння пародонтальних кишень грибами роду *Candida*.

7. Висока ефективність лікування підтверджується позитивною дина-

мікою клінічних, мікробіологічних та імунологічних параметрів у 97,98% хворих, а також тривалою клініко-рентгенологічною стабілізацією патологічного процесу в тканинах пародонту, що дозволяє рекомендувати його для впровадження в стоматологічну практику.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Данилевский Н.Ф., Вишняк Г.Н., Политун А.М. Пародонтология детского возраста. — К.: Здоров'я, 1981. — 394 с.
2. Куцевляк В.Ф. Современные представления об этиологии и патогенезе болезней пародонта // Харьковский медицинский журнал. — 1995. — № 3-4. — С. 49-52.
3. Борисенко А.В. Нарушение белкового обмена в тканях пародонта при патологии и их коррекция в комплексном лечении / Автореф. дис. ... докт. мед. наук — К., 1992. — 29 с.
4. Організація профілактичної допомоги населенню України в сучасних економічних умовах / Хоменко Л.О., Кононович О.Ф., Савичук О.В., Біденко Н.В. // Вісник стоматології. — 1998. — № 3. — С. 44-47.
5. Косенко К.М. Епідеміологія основних стоматологічних захворювань у населення України і шляхи їх профілактики: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.21 / Націон. мед. ун-т ім. О.О.Богомольця. — К., 1994. — 45 с.
6. Грудянов А.И. Дмитриева Л.А., Максимовский Ю.М. Пародонтология: современное состояние, вопросы и направления научных разработок // Пародонтология. — 1998. — № 3. — С. 5-7.
7. Політун А.М. Епідеміологія, особливості розвитку хвороб пародонту і їх профілактика в умовах біогеохімічного дефіциту фтору та йоду: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.21 / Націон. мед. ун-т ім. О.О. Богомольця. — К., 1996. — 49с.
8. Неспрядько В.П. Стан та шляхи розвитку стоматологічної допомоги населенню України // Новини стоматології. — 1995. — № 1-2 (2-3) — С.7-9.
9. Recent advances in oral health // Report of a WITO Expert Committee (World Health Organisation). Geneva, 1994. — 52 h.
10. Иванов В.С. Заболевания пародонта. — 3-е изд. перераб. и доп. -М.:

- МИА, 1998.—296с.
11. Barmes D.E., Leous P.A. Assesment of Periodontal Status by CPITN and its applicability to the development of long-team goals on periodontal health of the population // Intern. Dent.-J. — 1986. — Vol. 36. — P. 177-181.
 12. Данилевский Н.Ф. Патогенетические основы профилактики и лечения болезней пародонта // Комплексное лечение и профилактика стоматологических заболеваний. Мат. VII съезда стоматологов УССР. — К., 1989. — С. 36-37.
 13. Колесова Н.А. Морфологические основы патогенеза пародонтоза: Автор, дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.15 / Киев, 1981.—41с.
 14. Заболевания пародонта: Атлас / Данилевский Н.Ф.(ред.), Е.А.Магид, Н.А.Мухин, В.Ю.Миликевич и др.: 2-е изд., перераб. и доп., 1999. — 328с.
 15. Белоклицкая Г.Ф. Клинико-патогенетическое обоснование дифференцированной фармакотерапии генерализованного пародонтита. Дис. .. док. мед. наук: 14.00.21 /Одесса, 1996. — 338 с.
 16. Newman H.N. Parodontal — medizin // Parodontologie. — 1994. — № 1. — P. 61-64.
 17. Palmer R.M., Floyd P.D. Periodontology: a clinical approach I Periodontal examination and screening // British dental J. — 1995. — Vol. 178, № 5. — P. 185-189.
 18. Genco R.J. Current view of factors risk for periodontal diseases // J. Periodontol. — 1996. — Vol. 67 [10 Suppl.]. — P. 1041-1049.
 19. Вишняк Г.М. Окремі аспекти патогенезу і комплексного лікування генералізованих захворювань пародонту // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. ПЛ.Шупика. —К., 1998.—Вып. 7, кн. 1. —С. 633-638.

20. Терапевтическая стоматология. Учебник / Е.В.Боровский, В.С.Иванов, Ю.М.Максимовский, Л.Н.Максимовская. Под ред. Е.В.Боровского, Ю.В.Максимовского, - М.: Медицина, 1998, - 736с.
21. Куваева И.Б., Ладодо К.С. Микрoэкологические и иммунологические нарушения у детей. - М.: Медицина, 1991. - 240 с.
22. Дисбактериоз. Современные возможности профилактики и лечения /В.М.Бондаренко, В.Ф.Учайкин, А.О.Мурашова и др. - М.: медицина, 1994. - 22 с.
23. Glesson M., Cripps A.V., Clancy R.L.. Modifiers of human mucosal immune system // Immunologi and Cell Biology. - 1995. - № 5. - P.397-404.
24. Вишняк Г.Н., Харламова К.Е. Кандидозные поражения слизистой оболочки полости рта / Лекция ЦНИИУВ. - Киев, 1989. - 15 с.
25. Вишняк Г.Н. Генерализованные заболевания пародонта (пародонтоз, пародонтит). - Киев, 1999. - 216 с.
26. Ярошкина З.А. Характеристика микрофлоры зубной бляшки при различном состоянии неспецифической резистентности организма: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Казань, 1986. - 21 с.
27. Хоменко Л.О., Сидельникова Л.Ф., Строк Л.В. Профилактика обострений у больных с осложненным течением генерализованного пародонтита // Сб. Стоматология /Республ. Межведомств. Сборник/. - Київ: "Здоров"я", - 1987. - С.22.
28. Ковальов Е.В, Марченко І.Я. Мікробіологічне обстеження хворих на хронічний кандидоз слизової оболонки порожнини рота // Вісник стоматології. - 1997. - № 1. - С. 32-35
29. А.В. Борисенко, К.В. Печковський. Застосування іммобілізованих антибактеріальних препаратів у комплексному лікуванні генералізованого парадонтозу // Новини стоматології. - 1995. - №1(2). -С. 24-26.

30. Онищенко В.С., Мохорт Е.Н. Особенности комплексного лечения генерализованного парадонтита у больных сахарным диабетом // Современная стоматология. - 1998. - №4. - С. 51-53
31. Лікування хворих генералізованим пародонтитом імобілізованими препаратами синтетичного та рослинного походження /Грохольський А.П., Кодола М.А., Павлик С.П., та ін. // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім.П.Л.Щупика. – Київ, 1998. – С. 622-676.
32. Боровский Е.В., Леонтьев В.К. Биология полости рта. – М.: Медицина, 1991. - 304 с.
33. Захворювання слизової оболонки порожнини рота / М.Ф.Данилевський, О.Ф.Несин, Ж.І.Рахній, За ред. М.Ф.Данилевського. - К.: Здоров'я, 1998. – 408 с.
34. Булова С.А. Проблемы грибковых заболеваний человека // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 1998. - №1. – С. 39-41.
35. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. – М.: ГЭОТАР Медицина, 1998. – 809 с.
36. Дяченко Ю.В. Оппортунистические ифекции в стоматологии // Вісник стоматології. – 1996. - № 5. – С. 343-346.
37. Пиликин А.С. Съезд пародонтологов. Обзор Материалов съезда // МРЖ: разд. XII, Стоматология. – 1983. - № 11. – С. 4-14.
38. Марченко А.И., Руденко М.М. Кандидозы слизистой оболочки полости рта. – К.: Здоров'я, 1978. – 72 с.
39. Hunter P.R., Fraser Ch.A.M., Mackenzie D.W.R. Morphotype markers of virulense in human candidal infections // J. med. Microbiol. – 1989. – Vol. 28, № 2. - P. 85-91.
40. Mead P.B. Candida albicans // Infectious diseases in obstetrics and gynecology/ Ed. G. R. G. Monif. – New York, 1982. – P. 323-345.

41. Neely A.H., Odds F.C., Basatia B.K. Characterisation of *Candida* isolates from pediatric burn patients // *J.Clin.Microbiol.* – 1988. – Vol.26, N 9. – P.1645-1649.
42. Stendrup A. Oral Mycology // *Acta odontol. Scand.* – 1990. – Vol.48, N 1. – P.3-10.
43. Кашкин П.Н., Лисин В.В. Практическое руководство по медицинской микологии. – Л.: Медицина, 1983. – 192 с.
44. Кандидоз кожи и слизистых оболочек / А.А.Антоньев, Л.А.Бульвахтер, Л.К.Глазкова, И.И.Ильин / – М.: Медицина, 1985.- 160 с.
45. Кашкин П.Н., Шеклаков Н.Д. Руководство по медицинской микологии. – М.: Медицина, 1978. – 335 с.
46. Кулага В.В., Романенко И.М., Черномордик А.Б. Кандидозы и их лечение. – К.: Здоров'я, 1985. – 128 с.
47. Арзамасцев А.А. Аппроксимация временных профилей изменения рН клетками *Candida tropicalis* реакциями гипотетического линейного объекта с отрицательной обратной связью // *Микробиология.* – 1991 – Т. 60, вып. 4 – С. 661-666.
48. Бикбулатова Н.Н. Изучение антикандидозной активности ультрафиолетового света // *Вестн. дерматологии и венерологии.* – 1995 - № 6. – С. 12-13.
49. Быков В.Л. Патогенез и морфогенез при иммунодепрессии // *Архив патологии.* – 1990. – Т.52. – Вып.11. – С.67-70.
50. Романенко И.М. О противокандидозной активности некоторых красителей. // *Дерматология и венерология.* - 1991 – Вып. 26 – С. 16-17.
51. Зверькова Ф.А. Болезни кожи детей раннего возраста. – СПб.: Сотис, 1994. – 240 с.
52. Родионов А.Н. Грибковые заболевания кожи: руководство для врачей. – СПб: Питер Паблишинг, 1998. – 288 с.

53. Brummer E., Atevens D.A. Candidacidal mechanisms of periopeal macrofages activated with lumphakines or γ – interferon // J. med . Microbiol. – 1989. –Vol. 28, № 3. – P. 173-181.
54. Маянский А.Н. Микробиология для врачей. – Н.Новгород : НГМА, 1999. – 400 с.
55. Реброва Р.Н. Грибы рода Candida при заболеваниях негрибковой этиологии. – М.: Медицина, 1989. – 128 с.
56. Wray D., Felix D.H., Cumming C.Z. Alteration of humoral responses to Candida in HIV- infection // Brit. Dent.J. – 1990. – V.168, N8. – P. 326-327.
57. Заболевания слизистой оболочки полости рта: Учебное пособие / Под ред. Л.М.Лукиных. – Н. Новгород: Изд-во НГМИ. – 1993. – 212 с.
58. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ./ Под ред. проф. Е.В. Боровского, проф. А.Л.Машкиллейсона. – М.: Медицина, 1984.- 400 с.
59. Егорова Е.В., Минскер О.Б. Грибковые и некоторые паразитарные заболевания женских половых органов. –М.: Медицина, 1988. – 224 с.
60. Борисенко А.В., Несин А.Ф. Афтозные и вирусные заболевания слизистой оболочки полости рта. – Киев, 1996. – 64 с.
61. Латышева С.В., Андреева О.Т., Михайловская В.П. Герпетическая инфекция слизистой оболочки полости рта. Минск, 1989. – 84 с.
62. Марченко А.И., Дяченко Ю.В., Руденко М.М. Клинические и микробиологические аспекты патогенетической терапии кандидозов слизистой оболочки полости рта./ Сб.Терапевтическая стоматология. – Киев, 1980. - С.108-111.
63. Рабинович И.М., Хазанова В.В., Безрукова И.В. Значение микрофлоры полости рта в этиологии и патогенезе красного плоского лишая // Стоматология – Т. 76. - № 2. – 1997. – С. 28-32.
64. Epstein J.B. Antifungal rterapy in oropharyngeal mycotic infections // Oral Surg/ - 1990 – Vol 69, № 1 – P. 32-41.

65. Диагностика и лечение микотических осложнений у больных туберкулезом легких / Глургиева О.Х., Иванова Л.А., Богомолова Т.С., Игнатъева С.М. // Пробл. Туберкулеза – 1995. - № 1. – С. 54-55.
66. Быщук В.А., Политов И.З., Собкова Ж.В. О профилактике и лечении микотических инфекций при острых лейкозах // Лікування та діагностика. – 1998. - № 2. – С. 71-72.
67. Пахомова Е.Н., Быков В.Л., Караев З.О. Кандиданосительство и развитие инвазивного кандидоза органов пищеварительного тракта при экспериментальной иммунодепрессии. //Ж. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 1990.- № 6.- С. 7 – 10.
68. Эндокринная система и кандидоз: Обзор /В.Л.Быков, П.А.Сильницкий, З.О.Караев и др. Сов. Медицина, 1985. - № 7. - С. 48-52.
69. Функциональное состояние щитовидной железы и толерантность к глюкозе у больных кандидозом /Л.А.Иванова, П.А.Сильницкий, З.О.Караев и др. // казан.мед.журн. – 1989 – Т. 70 № 3 – С. 190-192.
70. Функциональное состояние системы гипофиз-гонады у мужчин с кандидозом / Э.М.Гальцевич, П.А.Сильницкий, В.Б.Антонов, А.С.Егорова // II Всерос. Съезд эндокринологов: Тез. Челябинск, 1991. – С.230
71. Быков В.Л. Морфофункциональный анализ состояния некоторых эндокринных желез при кандидоинфекции // Пробл.эндокринологии, 1993. – Т. 39. - № 2. – С. 46-48.
72. Кандидоз желудка при эндокринных нарушениях / Антонов В.Б., Сильницкий П.А., Соколова Г.А., Шевяков М.А. // Клин. Медицина – 1996 – Т. 74. - № 2. – С. 49-50.
73. Ариевич А.М., Степанищева З.Г. Кандимикозы как осложнение антибиотикотерапии. - М.: Медицина, 1965. – 300 с.
74. Клясова Г.А., Савченко В.Г. Микотические инфекции у больных гемобластозами.// Проблемы гематологии. – 1997. - № 1.- С.17-25.

75. Harpponen R.P. Acute fungal stomatitis in compromised host: Causative agents, serological findings topical treatment / K. Kostiala. – Turku, 1986. – 90 h.
76. Хмельницкий О.К., Аравийский Р.А., Экземпляров О.Н. Кандидоз. – Л.: Медицина, 1984. – 200 с.
77. Казакова Р.В. Заболевания слизистой оболочки полости рта у детей (справочное пособие). – Ивано-Франковск, 1997. – 32 с.
78. Кашкин К.П., Кубась В.Г. Молекулярные механизмы патогенеза и иммунитета при кандидозе // Вестн. дерматологии. – 1982. - № 6. – С. 22-29.
79. Casal M. and Linares M.J. Contribution to the study of the Enzymatic Profiles of Yeast organisms with Medical Interest. // Mycopatologia. – 1983. – № 81.- P.155-159.
80. Быков В.А., Караев З.О., Величко Е.В. Изменение адгезии грибов *Candida* к эпителию в течении менструального цикла // Ж. Микробиологии, эпидемиологии, иммунобиологии – 1987. - № 8. – С. 13-15.
81. Величко Е.В. Условия и факторы адгезии грибов рода *Candida* к эпителиоцитам слизистых оболочек: Автореф.дис...канд.биол.наук: 03.00.24 С.М.Кирова – Л., 1987. – 22 с.
82. Величко Е.В., Быков В.А. Адгезии грибов *Candida* к эпителию слизистых оболочек при сахарном диабете // Вестн. дерматологии и венерологии. – 1988. - № 6. – С. 20-22.
83. Быков В.А., Пахомова Е.Н. Морфогенез кандидоза слизистых оболочек при введении иммунодепрессантов // Арх.патологии, – 1990. Т. 52. Вып. 1. – С. 28-31.
84. Paul T.R., Smith S.W., Brown M.R.W. Effect of iron depletion on cell-wall antigens of *Candida albicans* // J. Med. Microbiol. – 1989 – Vol. 28, № 2. – P. 93-100.

85. Реброва Р.Н. Грибы рода *Candida* при бактериальных инфекциях. – М.: Медицина, 1979. – 254 с.
86. Theilade E. The non-specific in microbial etiology of inflammatory periodontal diseases. // *J. Clin. Periodont.* — 1986. — Vol 13, № 10. — P. 905-911.
87. Listgarten M.A. Microbiological testing in the diagnosis periodontal disease // *J. Periodontol.* – 1992. – Vol. 63, № 4. – P. 332-333.
88. March P.D. Microbiological aspects of the chemical control of plaque and gingivitis // *J. Dent. Res.* – 1992. - Vol. 71. – P. 1431-1438.
89. Mombelli A. Microbiological monitoring // *J. Clin. Periodontol.* – 1996. – V. 2, № 3. – P. 251-257.
90. Kocher T. Возможности профилактики заболеваний Пародонта // *Пародонтология.* — 1998.— №. — С. 3-10.
91. Manor A., Lebendiger M., Shiffer A., Tovel H. Bacterial invasion of periodontal tissues in advanced periodontitis in man // *J. Periodontol.* – 1984. – Vol. 55, № 10. – P. 567-573.
92. Bacteriology of human gingivitis / Moore L.V., Moore W.E., Cato E.P. et al. // *J.Dent. Res.* – 1987. – Vol. 66. – P. 989-995.
93. Winkelhoff A.J., van Steenberghe T.J., de Graff J. The role of blackpigmented *Bacteroides* in human oral infections // *J. Periodontol.* – 1988. – Vol. 15, № 3. – P. 145-155.
94. Ellen R.P., Schwars-Faulkner S., Grove D.A. Coaggregation among periodontal pathogens, emphasizing *Bacteroides gingivalis*. – *Actinomyces viscosus* cohesion on a saliva-coated mineral surface // *Canad. J. Microbiol.* – 1988. – Vol. 34, № 7. – P. 299-306.
95. Sagile F.R., Marfany A., Camago P. Intragingival occurrence of *actinobacillus fctinomycetamicotans* and *Bacteroides gingivalis* in active deestructive periodontal lesions // *J. Periodontol.* – 1988. – Vol. 59, № 4. – P. 259-265.

96. Van Wilkelhoff A.J., Van Der Velden U., de Graff J. Microbial success in recolonizing deep periodontal pockets after a single course of supra- and subgingival debridement // *J. Clin. Periodontol.* – 1988. – Vol. 15, № 2. – P. 116-122.
97. Carlsson J., Hofling J.F., Sunqvist G.K. Degradation of albumin haemopexin, haptoglobin and transverin by black pigmented *Bacteroides* species // *J. Med. Microbiol.* – 1984. – Vol. 181, № 1. – P. 39-46.
98. Untersuchungen über die Rolle der *Bacteroides gingivales* und *Haemophilicus actinomycetem comitans* bei Periodontitis / Slotwinska S., Wierzbicka M., Dzierzaniwska D. et al. // *Stomatologie DDR.* — 1990. — Bd. 40, № 1. — S. 12—14.
99. Микробиоценоз полости рта в норме и патологии / Олейник И.И., Покровский В.Н., Царев В.И. и др. // *Медицинские аспекты микробной экологии.*—М., 1992.—С. 61-64.
100. Gangler P. Epidemiologi und Aetiologie der Gingivitis // *Stomatol. DDR.* — 1984. — Vol. 34, № 10. — P. 645-653.
101. Peptostreptococcus microbe in human periodontitis / Rama T.E., Feik D., Listgarten M.A., Slots J. // *Oral Microbiol. Immunol.* — 1992. — Vol. 7, № 1. — P. 1-6.
102. Newcomb G.M., Nixon K.C. The relationship between microbiological assays and the clinical signs of periodontal disease // *Ausbr. dent. J.* — 1989. — Vol. 34, № 1. — P. 13-15.
103. Slots J., Emrich L.J., Genco R. J., Rosling B.G. Relationship between some subgingival bacteria and periodontal pocket and gain or loss of periodontal attachment after treatment of adult periodontitis // *J. Clin. Periodontol.* – 1985. — Vol. 12. – P. 540-552.
104. Darkground microscopy of subgingival plaque from the top to the bottom of the periodontal pocket / Omar A.A., Newman H.N., Bulman J., Osborn J. // *J. Clin. Periodontol.* — 1990. — Vol. 17, № 6. — P. 346-370.

105. Куцевляк В.Ф., Пурене А.Б. Бактериологический контроль содержимого зубодесневых карманов в комплексной терапии пародонтитов // Тр. ЦНИИС/ЦНИИ стоматологии – 1996. – Т. 15. – С. 27-30.
106. Связь микроорганизмов ротовой полости с тяжестью течения пародонтита (А.А.Седунов, М.С.Жагипаров, А.Л.Котова, С.А.Кондратская) // Здравоохранение Казахстана 1990. - № 3. – С. 57-59.
107. Микробный статус пародонтального кармана / Балшов А.Н., Хазанов В.В., Дмитриева Н.А., Загнат В.Ф. // Стоматология. – 1992. - № 1. – С. 22-24.
108. Tanner A., Bouldin H. The microbia of early periodontitis lesion in adults // J.Clin.Periodontol.— 1989.—Vol. 16, №7.—P. 467-471.
109. Куцевляк В.Ф., Лахтин Ю.В. Морфологическая характеристика десневых амёб у больных пародонтитом по данным протозооскопии // Вісник стоматології. — 1997. — № 1. — С. 72-75.
110. Christerson L.A., Zambon J.J., Genco R.J. Dental bacterial plaques, Nature and role in periodontal disease // J. Clin. Periodontol. — 1991. —№18. —P. 441-446.
111. Corbet E.F., Davies W.I. The rol of supragingival plaque in the control of progressive periodontal disease // J. Clin. Periodontol. — 1993. — Vol. 20. — P. 307-313.
112. Wolff L., Dahlen G., Aeppli D. Bacteria as risk markers for periodontitis // J. Periodontol. – 1994. – Vol. 64. – P. 498-510.
113. Дяченко Ю.В., Левицкий А.П. Энзиматическая активность штаммов стафилококка, выделенных у стоматологических больных // Вісник стоматології. — 1994.—№ 1—С.5.
114. Ушакова Т.В. Клинико-лабораторное исследование применения нитазола в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита в стадии обострения: Автореф.дис. ...канд мед.наук: 14.00.21 / ММСИ им.Н.А.Семашко. - М., 1992. – 18 с.

115. Хоменко Л.А. Ферменты протеолиза и их ингибиторы в патогенезе, диагностике и лечении пародонтоза: Дис... д-ра мед. наук: Киев, 1979. — 391 с.
116. Левицкий А.П., Мизина И.К. Зубной налет. — К.: Здоров'я, 1987. — 80 с.
117. Jordan T., Kleber B.M., Jahr H. Funktionelle Defekte lokaler Granulozyten bei periodontalen Erkrankungen // Zahn. — Mund-Kieferheilk. — 1988. — № 6. — S. 603-604.
118. Van der Velden U., Winkel E.G., Abbas F. Bleeding/plaque ratio. A possible prognostic indicator for periodontal breakdown // J. Clin. Periodon. — 1985. — Vol 12, №10.—P. 861-866.
119. Clinical, microbiological and immunological features of subjects with refractory periodontal diseases // J. Clin. Periodontol — 1988. Vol. 15. — P. 390-395.
120. Serum levels of antibodies against Actinobacillus actinomycetemcomitans in various forms of human periodontitis // Schenck K., Porter S.R., Tollesfens T. et al. / Acta odontol.Scand.—1989.—Vol.49, № 5.—P.271-277.
121. Yagnot L., Yardin M., Michel J.F. Les lymphocytes T leurs rôles dans les maladies parodontales // J. de Parodontol. — 1990. — Vol. 9, № 2. — P. 127-133.
122. Tolo K.. Periodontal disease mechanisms in immunocompromised patients // J. Clin. Periodontol. — 1991. № 18. — P. 431-435.
123. The gingival crevicular fluid interleukin-1 Beta and tumor necrosis factor-alpha levels in patients with rapidly progressive periodontitis // Australian Dent. J. — 1995. — Vol. 40, № 1. — P. 46-49.
124. Pierce A. Pathophysiological and therapeutic aspects of dentoalveolar resorption // Austr. dent. J. — 1989. — Vol. 34, № 5. — P. 437-448.
125. Function des polynucléaires neutrophiles chez des patients atteints de parodontite juvénile et de parodontite à progression rapide / Mattout C., Mege

- J.L., Mattout P. et aut // J. de Parodontologie. — 1990. - Vol. 9, № 2. — P. 189-193.
126. Celengil H., Kansu E., Ruacan S. In situ characterization gingival mononuclear cells in rapidly progressive periodontitis // J. Periodontol. — 1993. — Vol. 64, №2.—P. 120-127.
127. Konopka T., Zieteik M. The phagocytosis of polymorphonuclear neutrophilic granulocytes in progressive periodontitis // Schweiz. Monatsschr. Zahnmed. — 1995. — Bd. 15, № 9. — S. 1129-1133.
128. Zafiroopoulos I.G., Flores-de-Jacoby L., Wirth J. Chemotaxis — Untersuchung Von. periopheren Granulozyten bei Patienten mit Erwachsenen parodontitis // Zahn. — Mund. — Kiefer heilk. — 1988. — № 3. — P. 256-262.
129. Meijer E., Lange D.E., Stockmann H. Die Beziehung zwischen der Mikroflora paradontales Taschen und dem Anreten polymorpho-kerniger Granulozyten. Einemikroskopische Studie // Dtsch.Z.Z.— 1983.—Bd.38, № 10. — P. 911-913.
130. Маянский А.И. Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. — Новосибирск: Наука, 1989. — 340 с.
131. Максимовская Л.Н. Шишенко В.М., Ермакова А.Б. Изучение взаимосвязи клинического состояния пародонта и цитохимических показателей ферментативной активности лейкоцитов периферической крови // Стоматология. — 1998. — №1.— С. 21-24.
132. Захисні механізми порожнини рота. Шматко В.І., Голубева І.М., Біденко Н.В. та ін. // Вісник стоматології — 1998. — № 4. — С. 79.
133. Оценка состояния внутренних органов у больных пародонтитом. Кашкин А.И. Горбачева И.А., Николаева Л.А., Штурм А.А. // Стоматология. — 1991.—№5.—С. 32—34.

134. Дунызина П.М., Калинина Н.М. Новые технологии диагностики на современном пародонтологическом приеме // Институт стоматологии. — 1999. - № 4. — С. 30-33.
135. Захарова С.М. Особливості перебігу та лікування генералізованого пародонтиту у хворих на цукровий діабет: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / Укр. держ. мед. ун-т.—К., 1995.—22 с.
136. Борисенко А.В. Осинская Л.Ф. Несин А.Ф., Видерская А.В. Захарова С.М. Чеснокова А.Л. Антиокислительная активность слюны при генерализованном пародонтите // Вісник стоматології. — 1995. — № 4. — С. 253-255.
137. Lindhe J. Klinische Parodontologie — Stuttgart, N.Y.: G. Thieme, 1986. — S. 150-201.
138. Лемецкая Т.И. Клинико-экспериментальное обоснование классификации болезней пародонта и патогенетические принципы лечебно-профилактической помощи больным с патологией пародонта: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук в виде научного доклада. — М., 1998. — 62 с.
139. Williams R.C. Periodontal diseases: gingivitis, juvenile periodontitis, adult periodontitis // Curr. Clin. Top. Infect. Dis. — 1993. — Vol. 13. — P. 146-163.
140. Горзов І.П., Потапчук А.М. Екологічні аспекти карієсу зубів та хвороб пародонту. — Ужгород: ВАТ "Патент", 1998. — 225 с.
141. Борисенко А.В. Влияние Чернобыльской катастрофы на состояние здоровья населения Украины (к 10-летию аварии на ЧАЭС) // Новини стоматології. — 1996. — № 1. — С. 6.
142. Ніколішин А.К., Литовченко І.Ю. Зв'язок психо-фізіологічних особливостей нервової системи хворих з клінічними проявами пародонтиту // Вісник стоматології. — 1997. — № 3. — С. 342-344.

143. Жяконис И.М. Иммунологические аспекты гингивита и пародонтита: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.21 / Моск. мед. стомат. ин-т. — М., 1986. — 32с.
144. Горячев Н.А. Состояние местного иммунитета при болезнях пародонта // Мат. научн. конф. — Тез. докл. — Казань, 1992. — С. 37-38.
145. Белоклицкая Г.Ф., Позднякова Л.И. Иммунологические показатели как прогностические и диагностические тесты при воспалительных заболеваниях пародонта // Вестник стоматологии. — 1995. — № 1. — С. 1-3.
146. Машенко И.С. О различии в механизмах развития пародонта // Стоматология. — 1990. — № 1. — С. 29-31.
147. Воложин А.И., Сашкина Т.И. Иммунитет, типовые формы его нарушения и принципы коррекции. — М., 1993. — С. 4-8.
148. Мажмуратова Б.К. Иммунологические и иммуногенетические маркеры при гнойно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.21 / Алмат. мед. ин-т. — Алматы, 1996. — 27с.
149. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Иммунология для врача: СПб., 1998. — 156 с.
150. Соколова Е.И. Клиническая иммунология. — М.: Медицина, 1998. — 72 с.
151. Орехова Л.Ю., Левин М.Я., Сафронов Б.Н. Особенности местного иммунитета при воспалительных заболеваниях пародонта // Пародонтология. — 1997. — №2. — С. 7-12.
152. Роль изменений в системе иммунитета при заболеваниях тканей пародонта / Орехова Л.Ю., Бубнова Л.Н., Глазанова Т.В., Розанов Н.Н. // Пародонтология. — 1999. — № 1. — С. 27-29.
153. Патологическая физиология / Под ред. А.И.Воложина, Г.В.Порядина. — М.: «МЕДпресс», 1998. — 480 с.

154. Фролова Е.В., Покровская О.Л., Карась З.О. Гиперчувствительность замедленного типа к *Candida albicans* // Ж. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии – 1990. - № 8. – С. 103-107.
155. Герман В.Я., Реброва Р.Н., Селиванова Г.В. Грибы рода *Candida* и клинико-иммунологические параллели при бронхиальной астме // Проблемы этиологии, патогенеза, клиники и лечения бронхиальной астмы / Под ред. Г.Б.Федосеева. – Л., 1981. – С. 37-38.
156. Состояние иммунной системы у больных кандидозом / Караев З.О., Сардыко Н.В., Лебедева Т.Н. и др. // Ж. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии – 1987. - № 11. – С. 63-68.
157. Кашкин К.П., Караев З.О. Иммунная реактивность организма и антибиотическая терапия. – Л.: Медицина, 1984. – 198 с.
158. Галимова Р.Г. Неспецифические факторы иммунитета у кандиданосителей / Актуальные вопросы экспериментальной, клинической и профилактической медицины.: Сб. науч. Тр. – Волгоград, 1987. – С. 11.
159. Погорельская С.А., Литовская А.В. Динамика иммунологических показателей при стимуляции кандидозным антигеном *in vivo* / Ж. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии – 1989. - № 1. – С. 57-60.
160. Полякова М.И., Караев З.О., Сардыко Н.В. Фагоцитарная активность нейтрофильных гранулоцитов у больных хроническим кандидозом кожи и слизистых оболочек // Ж. Микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии – 1991. - № 2. – С. 63-65.
161. Лебедева Т.Н., Котова Н.Ю. Некоторые особенности формирования гуморального ответа при кандидозе / Актуальные проблемы научной и практической дерматологии и венерологии: Респ. межведомств. сб. - Днепрпетровск, 1994. – Вып. 5. – С. 33.

162. Кубась В.Г. Иммунология и иммунодиагностика микотических инфекций. Учебное пособие для врачей-слушателей (Ленинградский государственный ин-т усовершенствования врачей) Л., 1987. – 20 с.
163. Антигенные препараты для иммунодиагностики кандидоза. Караев З.О., Бабенко З.А., Игнатъева С.М., Соловьева Г.И. // Ж. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии – 1990. - № 7. – С. 104-110.
164. Самуйлова Т.Л. Сенсibilизация к *Candida albicans* у больных атопической бронхиальной астмой и атопическим дерматитом // Тер. архив – 1997. – Т. 69. - № 11. – С. 41-44.
165. Дерматостоматити / Г.С.Чучмай, Л.О.Цвих, С.С.Різник, Б.С.Гриник / за редакцією кандидата медичних наук, професора С.Й.Кухти. - Львів, 1998. - 134 с.
166. Microbial antigenodiagnosis Vol 1,2 / Ed by K.Wicher. – Boca Raton: CRC Pres. – 1987. – 430 h.
167. Сардыко Н.В.Функциональная активность Т- лимфоцитов при кандидозе.// Ж. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 1992.- №4. - С.66.
168. Смоляр Н.І. Застосування сорбентів у стоматології // Новини стоматології, 1995, № 3 (4), С. 46-48.
169. Заболевания слизистой оболочки полости рта: Учебное пособие / Под ред. Л.М.Лукиных. – Н. Новгород: Изд-во НГМИ. – 1993. – 212 с.
170. Марченко А.И., Конович Е.Ф., Солнцева Т.А. Фармакотерапия в стоматологии. –К.: Здоров"я, 1986 –200с.
171. Справочник врача-стоматолога по лекарственным препаратам / В.Н.Трезубов, Л.М.Мишнев, И.В.Марусов, А.М.Соловьева / Под ред. Ю.Д.Игнатова. – С.-Пб.: ИКФ «Фолиант», 1999. – 368 с.
172. Рощина П.И., Максимовская Л.Н. Лекарственные средства. Справочник. –М.: Триада-Х, 1993. –208 с.

173. Лекарственные средства, применяемые в стоматологии: Справочник / Трезубов В.Н., Мишнев Л.М., Марусов И.В., Соловьёва А.М. / Под ред. чл.-кор. РАМН, проф. Ю.Д.Игнатъева. –СПБ: Фолиант, 1995. –288 с.
174. Thompson P.J., Wingfield H.J., Cosgrove R.F. et al. Assessment of candidiasis in patients with respiratory disease and efficacy of a new nistatin formulation // Br.Med.J. – 1986. – Vol. 292, № 6537. – P. 1699-1700.
175. Menta R.T., Hopfer R.Z., Junner Z. et al. Formulation, toxicity and antifungal activity in vitro of liposome-encapsulated nistatin as therapeutic agent for systemic candidiasis // Antimicrob. Agents Chemother. 1987. – Vol. 31, № 2. – P. 1897-1900.
176. Іванова С.А. Порівняльне вивчення чутливості грибків роду *Candida* до протигрибкових препаратів // XII Укр.Респ. з'їзд мікробіологів, епідеміологів і паразитологів: Тези доп. – Київ, 1991. – ч. 11. – С. 17.
177. Flynn PM, Cunningham CK, Kerkering T et al: Oropharyngeal candidiasis in immunocompromised children: a randomized, multicenter study of orally administered fluconazole suspension versus nystatin. J. Pediatr., 127. - P 322-328,
178. Pons V, Greenspan D, Gallant J et al: Comparative clinical study of oral suspension fluconazole versus topical liquid oral nystatin in the treatment of oropharyngeal candidiasis in AIDS (Abstract 1221a). ICAAC Annual Meeting, San Francisco, CA, September 17-20, 1995.
179. Шеремет З.А. Комплексное лечение кандидоза слизистой оболочки полости рта с применением современных противогрибковых средств. Автореф. дис... канд.мед.наук. - Киев. - 1987 – 21 с.
180. Johnson G.H., Taylos T.D., Heid D.W. Clinical evaluation of a nystatin postille for treatment of denture – relaxed oral candidiasis // J. Prosthet. Dent. – 1989. – Vol . 61, № 6. – P. 699-703.
181. Шумский А.В., Пожарицкая М.М., Юрченко Е.В. Противогрибковая и иммуномодулирующая лимфотропная терапия кандидоза слизистой

- оболочки полости рта // *Стоматология*. Т. 75, № 4, 1996, Москва: Медиа Сфера, - С. 17-19.
182. Марченко А.И., Кононович Е.Ф., Шеремет З.А. Применение канестена при лечении кандидоза слизистой оболочки полости рта и губ // *Стоматология* – Киев, 1985. Вып.20. – С. 61-65.
183. Иванова С.А. Эффективность противогрибковых препаратов при кандидозной инфекции // актуальные проблемы химиотерапии бактериальных инфекций: Тез. ... - М., 1991. – ч. 2. – С. 250-251.
184. Калюжная Л.Д., Мурзина Э.А. Оценка эффективности пимафуцина при кандидозах кожи и слизистых оболочек // *Лікарська справа*. – 1997. - № 5. – С. 158-160.
185. Finlay PM, Richardson MD, Robertson AG: A comparative study of the efficacy of fluconazole and amphotericin B in the treatment of oropharyngeal candidosis in patients undergoing radiotherapy for head and neck tumors // *Br. J. Oral Maxillofac Surg*, 1996, № - 23-25.
186. Бахланова О.В., Подейская Е.Н. Химиотерапевтическая активность кетоконазола, амфоглюкамина и микогептна на модели кандидоза центральной нервной системы белых мышей // *Хим-фарм журн.* - 1987. – Т.21, № 8. – С. 955-959.
187. Елинов Н.П., Громова Э.Г. Синев Д.Н. Справочник по лекарственным препаратам с рецептурой. –СПБ: Гиппократ, 1994. –768с.
188. Столетов Ю.В. Новые противогрибковые лекарственные препараты. // *Провизор*. –1996. –№15. –с. 2–6.
189. Калюжная Л.Д., Мурзина Э.А. Оценка эффективности пимафуцина при кандидозах кожи и слизистых оболочек // *Лікарська справа*. –1997. - №5. – С.158–160.
190. Рыжко П. Новые современные антибиотики в терапии кандидоза // *Ліки і здоров'я*. –1998. 30 липня – С. 4.

191. Сай С.Ю., Лотоцька В.Д. Пімафуцин у лікуванні мікозних вульвовагінітів у дітей та підлітків. // Педіатрія, акушерство і гінекологія. –1995. –№1. – С. 63–64.
192. Степанова Ж. Лечение различных форм кандидоза пимафуцином. // Врач. –1997. –№7. – С. 23–24.
193. Заверна А.М., Головня О.І. Застосування пімафуцину в лікуванні хворих на кандидоз слизової оболонки порожнини рота // Зб. наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л.Шупика.–Київ, 1998. – С.697–700
194. Данилевський М.Ф., Мохорт М.А., Мохорт В.В. Фармакотерапія захворювань слизової оболонки порожнини рота і тканин пародонту. – К.: Здоров'я, 1991. – 264 с.
195. Шахмейстер И.Я., Лещенко В.М. Препараты для лечения грибковых заболеваний. // Новые лекарственные препараты. – 1990. – № 6. – С. 1–8.
196. Odds F.C. Antifungal therapy // Principles and Practice of Clinical Mycology / Eds C.C. Kibber, D.W.R. Makentie, F.C. Odds. – 1996. – P. 35–48.
197. Мавров И.И. Половые болезни: Энцикл.справ. –К.: укр.энцикл.; М.: "АСТ–Пресс", 1994. –180 с.
198. Charak B.S., Parikh P.M., Banavali S.D. et al. Comparison of clotrimazole with nistatin in preventing oral candidiasis in neutropaenic patients // Ind.J.med.Res. – 1988. – Vol. 88, № 11. - P. 416-420.
199. Усова Н.Ф. Разработка и лабораторно-клиническая оценка эффективности бисептол-канестен-метилурациловой пасты при заболеваниях пародонта: Автореф.дис. ... канд.мед.наук. – Омск, 1990. – 24 с.
200. Турянська Л.І., Персань В.С. Спосіб лікування генералізованого пародонтиту, ускладненого кандидозом // Вісник стоматології. - 1997. - № 4. - С. 22-24.

201. Сідей Л.В., Сидорчук І.Й. *Candida albicans* – опортуністична інфекція при хронічних захворюваннях репродуктивних органів у жінок // Інфекційні хвороби. – 1997. – № 4. – С. 45-46.
202. Pons V, Greenspan D, Debrui M et al: Therapy for oropharyngeal candidiasis in HIV-infected patients: a randomized, prospective multicenter study of oral fluconazole versus clotrimazole troches. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 1993. – № 6, – P 1311-1316.
203. Anon: A comparison of single-dose oral fluconazole with 3day intravaginal clotrimazole in the treatment of vaginal candidiasis: report of an international multicenter trial. *Br J Obstet Gynaecol*, 1989. – № 96. – P 226-232,.
204. Powderly WG, Finkelstein DM, Feinberg J et al: A randomized trial comparing fluconazole with clotrimazole troches for the prevention of fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*, 1995. – №- 332 P 700-705.
205. Потекаев Н.С., Шульгина Е.А. Низорал. Перспективы применения и побочные действия // *Вестник дерматологии* –1987. –№ 8. –С. 20–25.
206. Пантомеева Г.А., Носырева Н.Н. Опыт лечения низоралом больных руброфитией и кандидозом // *Вестник Дерматологии и венерологии*. – 1988. – № 5. – С. 60-61.
207. Влияние низорала и тинидазола на фагоцитарную активность нейтрофилов больных рубромикозом и кандидозом. / А.Г.Кацитадзе, Л.А.Хамасуридзе, В.Н.Шарашинидзе, Н.В.Мжаванадзе // *Вестник дематологии и венерологии*. – 1990. – № 12. – С. 20-24.
208. Wit S.De., Foossens H., Weerts D., Clumeek N. Comparison of fluconazole and ketoconazole for oropharyngeal candidiasis in AIDS // *Zancer*. – 1989. – Vol. 1, № 8641. – P. 746-747.
209. DeWit S, Weerts D, Goossens H et al: Comparison of fluconazole and ketoconazole for oropharyngeal candidiasis in AIDS. *Lancet*. 1989. – № 1. – P. 746-747.

210. Deschamps M.M.H., Pape J.W., Verdies R.I. et al. Treatment of candida esophagi tis in AIDS patient // Anus. J. Gastroenterol. – 1988. – Vol. 83, № 1. – P. 10-20.
211. Jerve F. Recurrent vulvovaginal candidiasis // Jornal of Obstetrics and Gynaecology. – 1994. - № 14, supplement 2. - P. 128-136.
212. Van Heusden AM, Mercus HM, Corbeij RS et al. Single-dose oral fluconazole versus single-dose topical miconazole for the treatment of acute vulvovaginal candidosis // Obset. Gynecol. Surv. 1991. – № 46. – P.557-559.
213. Опыт применения препарата "Гино-Дактарин". В.И.Кулагин, И.В.Хамаганова, З.В.Войнич, А.М.Колибрина. // Вестн. дерматологии и венерологии. –1995. –№ 6. – С.44–46.
214. Jean-Zue Schmurs, Annik Barbaud, Nelly Contet-Audonneau. Поверхневі шкірно-слизові мікозию // Медицина світу. – 1997. - № 3. – С. 130-135.
215. Губский Ю.И., Викторов А.П., Богданова Л.А., Кондратьюк В.И. Зарубежные лекарственные средства. –К.: Здоров"я, 1994. –127 с.
216. Крижан Л. Флюконазол – FDA показання к применению и сравнение его эффективности с другими противогрибковыми препаратами. // Словакофарма ревью. - 1998. – VIII. 1. – С. 7-11.
217. Marchisio P, Principi N. Treatment of oropharyngeal candidiasis in HIV-infected children with oral fluconozole // Eur. J Clin. Microbiol. Infect. Dis. - 1994. - № 13. - P.338-340.
218. Plettenberg A, Stoehr A, Hoffken G et al. Fluconazole therapy of oral candidiasis in HIV-infected patients: results of a multicentre study// Infection. - 1994. - № 22. - P. 58-63.
219. Akova M, Akahn HE, Uzun O et al. Efficacy of fluconazole in the treatment of upper gastrointestinal Candidiasis in neutropenic patients with cancer: factors influencing the outcome // Clin. Infect. Dis. - 1994. - № 18. - P.298-304.

220. Thorsen S, Mathiesen LR. Fluconazole for ketoconazole-resistant oropharyngeal candidiasis in HIV-1 infected patients // *Scand. J. Infect. Dis.* - 1990. - № 22. - P.375-376.
221. Ansari AM, Gould IM, Douglas JG. High dose oral fluconazole for oropharyngeal candidosis in AIDS (Letter) // *J. Antimicrob. Chemother.* - 1990. - № 25. - P. 720-721.
222. Цыпкин А.Г., Давыдова Ю.В. Применение дифлюкана в лечении больных кандидозами. // *Український медичний часопис.* -1997. - №1(1). -IX/X. - С. 81-82.
223. Полякова И.А., Караев З.О. Дифлюкан и лечение хронического кандидозного вульвогинита. // *Вестник дерматологии и венерологии.* - 1994. - № 2. - С.31-32.
224. Sobel J.D. Fluconazole maintenance therapy in recurrent vulvovaginal candidiasis. // *International Journal of Gynaecology and obstetrics.* - 1992. -№ 37, supplement 1. - P. 17-24.
225. Brammer K.W., Feczko J.M. Single-dose oral fluconazole in the treatment of vaginal candidosis // *Ann NY Acad. Sci.* - 1988.
226. Anon: Multicentre Study Group. Treatment of vaginal candidiasis with a single oral dose of fluconazole // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* - 1988. - № 7. - P.364-367.
227. Phillips R.J.M., Watson S.A., McKay F.F. An open-multicentre study of the efficacy and safety of a single dose of fluconazole 150 mg in the treatment of vaginal candidiasis in general practice // *B.J.C.P* - 1990.- № 44. - P.219-222.
228. Barbaro G, Dilorenzo G: Comparison of therapeutic activity of fluconazole and itraconazole in the treatment of oesophageal candidiasis in AIDS patients: A double-blind, randomized, controlled clinical study. *Ital J Gastroenterol.* - 1995. № 27. -P.175-180.

229. Barbaro G, Barbarini G, Calderon W et al: Fluconazole versus itraconazole for *Candida* esophagitis in acquired immunodeficiency syndrome. *Gastroenterology*. - 1996.- № 111. – P.1169-1177.
230. Варанцевич Е.П., Антонов В.В., Низаьутдинова А.С. Опыт применения дифлюкана в терапии хронических и рецидивирующих форм кандидоза с поражением пищевода. *Клин. Медицина*. – 1996. – Т. 74, № 5. – С. 55-57.
231. Saag MS, Cloud GC, Graybill JR et al: Comparison of fluconazole versus itraconazole as maintenance therapy of AIDS-associated cryptococcal meningitis (Abstract 1218). ICAAC Annual Meeting, San Francisco, CA, September - 1995.- P. 17-20,
232. Meunier F: Fluconazole treatment of fungal infections in the immunocompromised host. *Semin Oncol*. - 1990. № 17. – P.19-23.
233. Brammer KW, Feczko JM: Single-dose oral fluconazole in the treatment of vaginal candidosis. *Ann NY Acad Sci*. - 1988. - № 544. – P.561-563.
234. Law D, Moore B, Wardle HM et al. High prevalence of antifungal resistance in *Candida* spp. from patients with AIDS. *J Antimicrob Chemother*. - 1994. - № 34. – P.659-668.
235. Warnock DW, Burke J, Cope NJ et al: Fluconazole resistance in *Candida glabrata* (Letter). *Lancet*. - 1988. - № 2. – P.1310.
236. Wingard J, Merz W, Rinaidi M et al: Increased *C. Krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. *N Engl J Med*. - 1991. - № 325. –P. 1274-1277.
237. Frechette G, DeBeule K, Weinke W et al: Effects of itraconazole in the treatment of oral candidosis in HIV patients, a double-blind, double-dummy, randomized comparison with fluconazole (Abstract 1112). ICAAC Annual Meeting, San Francisco, CA, September. - 1995. - № 17. – P.20.

238. Woolley PD, Higgins SP: Comparison of clotrimazole, fluconazole and itraconazole in vaginal candidiasis. *Brit J Clin Pract.* - 1995.- № 49. - P.65-66.
239. Fong J.W. The value of chronic suppressive therapy with itraconazole versus clotrimazole in women with recurrent vaginal candidiasis // *Genitourinary Medicine.* -1992. - № 68. - P. 374-377.
240. А.В. Руденко, Э.З. Коваль. Орунгал: перспективы применения при микозах, обусловленных плесневыми и дрожжеподобными грибами. // *Проблемы медицины.* - 1999. - № 3(7). - С.18-22.
241. Сергеев Ю.В., Сергеев А.Ю. Онихомикозы и безопасность применения современных противогрибковых средств. // *Проблемы медицины.* - 1999. - № 4 (8). - С. 28-30.
242. Barbaro G, Barbarini G, Calderon W et al: Fluconazole versus itraconazole for *Candida* esophagitis in acquired immunodeficiency syndrome. *Gastroenterology.* - 1996. - № 111. - P.1169-1177.
243. Лихота Т.Ф., Богуш Г.К. Чувствительность бактериальной флоры зубодесневых карманов и солафуру при пародонтозе. / *Терапевтическая стоматология: Респ. межвед. сб.* - 1982, вып. 17. - С. 49-50.
244. Комбинированное действие фурагина в сочетании с препаратами растительного происхождения на микрофлору зубодесневых карманов при пародонтозе / *Терапевтическая стоматология: Респ. межвед. сб.* - 1982, вып. 17. - С. 46-49.
245. Anon. Drug for AIDS and associated infections // *Med Lett Drugs Ther.* - 1995. № 37. - P.87-94.
246. Saag M.S., Dismukes W.E. Azole antifungal agents: emphasis on new triazoles // *Antimicrob Agents Chemother* - 1988. - № 32. - P.1-8.
247. Shuttleworth D., Philpot C.M., Knight A.G. Cutaneous cryptococcosis: treatment with oral fluconazole // *Brit. J. Derm.* - 1989. - № 120. - P. 683-687.

248. Сорбционные методы детоксикации в клинике и перспективы их использования в стоматологии (обзор). / Цепов Л.М., Морозов В.Г., Петрова Е.В. / Сморленск, 1990. – 24 с.
249. Петрова Е.В. Аппликационные сорбенты в комплексном лечении пародонтита: Автореф.дис. ... канд.мед.наук / МЗ РФ. Тверской гос.мед.ин-т. – Тверь, 1993. – 19 с.
250. Б.В.Антонишин, А.Б.Борисенко, Г.Ф.Лещук. Препараты лекарственных растений в профилактике и лечении воспалительных заболеваний тканей пародонта. //Респ. межведомств. сборник, 22. –К.:Здоров"я, 1987 – С. 43–44.
251. Данилевский Н.Ф., Антонишин Б.В. Антимикробная активность софоры японской и эфирного масла аира тростникового.// Мікробіол. Журнал. – 1982. – N 5. – С. 80–83.
252. Застосування іммобілізованих препаратів для лікування пародонтиту. Грохольський А.П., Козловський С.І., Павлик С.А., Хоменко О.Б. / 36. Матеріалів I(VIII) з"їзду Асоціації стоматологів України. – Київ, 1999. – С.191.
253. Данилевский Н.Ф., Зинченко Т.В., Кодола Н.А. Фитотерапия в стоматологии. – К.: Здоров"я, 1984. –176 с.
254. Кархут В.В. Жива аптека. – К.: Здоров"я, 1992. – 312 с.
255. Лекарственные растения в стоматологии. А.И.Марченко, А.И.Баранюк, Е.В.Левицкая, Е.П.Соколовская. – Кишинев: Штиинца, 1989. –184 с.
256. Лікарські рослини. Енциклопедичний довідник. /Відп.ред. А.М.Гродзінський. –К.: Голов. ред. УРЕ. 1990. –544с.
257. Растительные лекарственные средства /Максютина Н.П., Комисаренко Н.Ф., Прокопенко А.П., и др; Под ред. Н.П. Максютинной. – К.: Здоров"я, 1985. – 280 с.

258. Терехова Н.В., Зидра С.И., Мартынова Р.Г. Сангвиритрин в лечении заболеваний слизистой оболочки полости рта и парадонта // Новые лекарст.препараты, 1998, №11. – С.16–19.
259. Марченко А.И., Кононович Е.Ф., Солнцева Т.А. Фармакотерапия в стоматологии. –К.: Здоров"я, 1986. –200 с.
260. Пархоменко Е.Г. Результаты испытания лечебных свойств бинана / Новый антибиотик бинан или натриевая соль усниновой кислоты. М., 1957. – С. 129–134.
261. Нетрадиционные методы лечения в стоматологии. А.П.Грохольский, Н.А.Кодола, В.Г.Бургонский, Ю.Б.Чайковский. –К.: Здоров"я. - 1995. – 376 с.
262. Лекарственные растения Украины. Ивашин Д.С., Катина З.Ф., Рыбачук И.З. и др. – К.: Урожай, 1978. –320 с.
263. Мамчур Ф.І. Довідник з фітотерапії.– К.:Здоров"я, 1986. –280 с.
264. Носаль М.А., Носаль І.М. Лікарські рослини і способи їх застосування в народі. – К.: Державне медичне виробництво УРСР. - 1962. –300 с.
265. Фітотерапія грибкових захворювань. О.Г. Башура, В.С. Казакова, Н.П. Кісельова, Л.С. Петровська, Т.М. Ковальова, Г.Л. Баранова // Ліки, 1998. - №5. –С. 56 – 64.
266. Application of purified polysaccharides from cell cultures of the plant *Echinacea purpurea* to mice mediates protection against systemic infection with *Zisteria monocytogenes* and *Candida albicans*. Roesler J., Steinmuller C., Kiderlen A. end al. // *Int. J. Immunopharmacol.* – 1991. № 13 (1). – P. 27-37.
267. Application of purified polysaccharides from cell cultures of the plant *Echinacea purpurea* to test subjects mediates activation of the phagocyte system. Roesler J., Emmendorffer A., Steinmuller C., Zuettig B., Wagner H., end al. // *Int. J. Immunopharmacol.* 1991, 13 (7). – P. 931-941.

268. Polysaccharides isolated from plant cell cultures *Echinacea purpurea* enhance the resistance of immunosuppressed mice against systemic infections with *Candida albicans* *Zisteria monocytogenes*. Steinmuller C., . Roesler J., Grottrup E., epd al. . // Int. J. Immunopharmacol. Jul. – 1993. - № 15 (5). – P. 605-614.
269. Nonspecific immunostimulation with low doses of cyclophosphamide (LDCY) thymostimulin, and *Echinacea purpurea* extracts (echinacin) in patients with for advanced colorectal cancers: preliminary results. Zerch C., Zeuner M., Bauer A., Siemens M., Hart R., Drescher M., Zink U., Dancygier H., Classen M. Cancer Invest (USA). – 1992. - № 10(5). – P. 343-348.
270. Stimulation on the immune response in outpatients with hepatocellular carcinomas by low doses of cyclophosphamide (LDCY) *Echinacea purpurea* extracts (echinacin) and thymostimulin. Zerch C., Zeuner M., Bauer A., Siemens M., Hart R., Drescher M., Zink U., Dancygier H., Classen M. Arch Geshwulstforsch. – 1990. - № 60(5). - P. 379-383.
271. Modification of avian humoral immunoreaction by InflueX and *Echinacea angustifolia* extract. Schraner I., Wurdinges M., Klumpp N., and al. Zentrabl Veterinarmed [B]. – 1989, Jul. - № 36 (5). - P. 353-364.
272. Wagner H. Immunostimulants of higher plants // Nev Fronds in Natural Products Chemistry 1986. Studies in Organic chemistry, Vol. 26, P. 541-555.
273. Direct characterization of caffeoyl esters with antihyaluronidase activity in crude extracts from *Echinacea angustifolia* roots by fast atom bombardment tandem mass spectrometry. Facino R.M., Carini M., Aldini G. and al. Formaco (ITALY) Oct. – 1993. - № 48 (10). – P. 1447-1461.
274. Iraggi E., Tubaro A., Melis S., Galli C.Z. Evidence from two classic irritation tests for an anti-inflammatory action of a natural extracts, *Echinacina B*. Food Chem Toxicol. - 1985. Feb. - № 23(2): 317-319.

275. Anti-inflammatory activity of a polisaccharidic fraction of *Echinacea angustifolia*. Tuborot A., Tragni E., P. Del Negro and al. *J Pharm Pharmacol.* – 1987. - № 39. – P. 567-569.
276. Wildfener A., Mayerhofes D. Untersuchung des Einflusses von Phytopräparat auf Zelluläre Funktionen der Körpereigenen Abweh. *Arzneim – Forsch / Drey Res.* - 1994. - № 44 (1). - P 3.
277. Testovanie imunomodulacnych ucincov etanolovo-bvodnych extractov z nadzemnych casti rastein rodu *Echinacea* Moenoh a *Rudbeckia* Z. Bucovsky M., Kostalova D., Magnusova R., Vaverkova S. *Cesk Farm (CZECH REPUBLIC)* Oct. – 1993. 42(5). – P. 228-231.
278. Immunomodulating activity of ethanol-water extracts of the roots of *Echinacea gloriosa* L., *Echinacea angustifolia* DC and *Rudbeckia speciosa* Wenderoth tested on the immune system in C57BL6 inbred mice. Bucovsky M., Vaverkova S., Kostalova D., Magnusova R. (CZECH REPUBLIC) Aug. – 1993. - № 42(4). – P. 184-187.
279. Фармакологічні властивості препаратів ехінацеї в експерименті та клініці (огляд літератури). Яковлєва Н.Ю., Войтенко Г.М., Ласиця О.І., Наумова М.І. // *Ліки.* – 1996. - № 2. – С. 118-123.
280. Echinacoide and caffeoyl conjugates protect collagen from free radical-induced degradation: a potential use of *Echinacea* extract in prevention of skin photodamage. *Planta Med.* - 1995. Dec. - № 61(6). – P.510-514.
281. Macrophage activation by the polisaccharide arabinogalactan isolated from plant cell cultures of *Echinacea purpurea*. Zuetting B., Steinmuller C., Gifford G.E. and al. *J Natl Cancer Inst.* - 1989. May 3. - № 81(9). - P. 669-675.
282. Stahl M., Reifenberg K., Okpanyi S., Zosch. Porcine granulocyte functions: evaluation and modulation. *Zentralbe Veterinarmed [B].* - 1990 Jun. - № 37(4). – P. 261-267.

283. Wagner H., Jurcic K. Immunologie of plant combination preparations. In - vitro and in - vivo studies on the stimulation of phagocytosis. *Arzneimittelforschung* (Germany) Oct. - 1991. - № 41(10). - P. 1072- 1076.
284. See D.M., Broumand N., Sahl Z., Tilles J.C. In vitro effects of exhinacea and ginseng on natural killes and antibodi - dependent cell cytotoxicity in healthy subjects and chronic fatigue syndrome or aequired immunodeficiency syndrome patients. *Immunopharmacology*. - 1997, Jun. - № 35(3). - P. 229-235.
285. Wildfeuer A., Mayerhofer D. The effects of plant preparations on cellular functions in body defense. *Arzneimittlforchung* (Germany) Mar. - 1994. - № 44(3). - P. 361-366.
286. Грачева Н.М. Лечение больных с острыми клиническими инфекциями // Новые лекарственные препараты. - 1990. - № 3. - С. 13-16.
287. Феклисова Л.В. Биологические препараты рода бифидобактерий в лечении кишечных инфекций у детей // Новые лекарственные препараты. - 1991. - № 10-12. - С. 22-26.
288. Дегтярева И.И., Опанасюк Н.Д., Храченко Н.В., Гончарова Ю.А. Современные фармакологические подходы к лечению кишечного дисбактериоза // Фармакологічний вісник. - 1997. - № 1. С. 32-35.
289. Лікова Е.А., бондаренко В.М., Изачик Ю.А., Изачик Н.А. и др. Коррекция пробиотиками микроеккологических и имунніх нарушений при гастродуоденальной патологии у детей // Журнал микробиологии, епидемиологии и иммунобиологии. - 1996. - № 2. - С. 88-91.
290. Мельничуск Г.М. Застосування субіотика "Ацилакт" в комплексному лікуванні пародонтиту // Галицький лікарський вісник. - 1995. - № 2. - С. 30-34.
291. Применение средств бактериальной терапии при заболеваниях слизистой оболочки полости рта, сопровождающихся дисбактериозами / Морозова Л.В., Банченко Г.В., Поспелова В.В., Шабанская М.А. //

- Успехи в области изучения производства антибиотиков. – вып. XIX. – М., 1990. – С. 116-170.
292. Сідельнікова Л.Ф., Дікова І.Г. Застосування імудону в комплексній терапії захворювань пародонта // Зб.: Матеріали I(VIII) з'їзду Асоціації стоматологів України. – Київ, 1999. – С. 248.
293. Смирнов В.В. Антибиотики и / или пробиотики: размышления и факты // Лікування та діагностика. – 1998. - № 2. – С. 8-11.
294. Петраш Н.В. Распространенность и особенности течения болезней пародонта у жителей горных, предгорных и равнинных районов Ивано-Франковской области/ Автореф. дис. ... к.м.н.-Киев, 1984.-22 с.
295. Кольцова Н.І., Казакова Р.В., Рожко М.М. Методика епідеміологічного дослідження в стоматології (лекція). – Івано-Франківськ, 1997. – 33 с.
296. Леус Г.А. Комплексный периодонтальный индекс // Стоматология. – 1988. – Т.67, №1. – С.28-29.
297. Соціальна медицина і організація охорони здоров'я: Підручник / За ред. Кольцової Н.І., Децик О.З. – 2-е видання, перероб. і доп. – Івано-Франківськ, 1999. – 304с.
298. Данилевский Н.Ф. Систематика болезней пародонта // Вісник стоматології. – 1994. – №1. – С.17– 21
299. Диагностика стоматологических заболеваний / Яковлева В.И., Давидович Т.П., Трофимова Е.К., Просверяк Г.П. – Мн.: Высш. Шк., 1986. – 207 с.
300. Пяткін К.Д., Кривошеїн Ю.С. Мікробіологія з вірусологією та імунологією: Підручник / Пер. з рос. В.В.Кліченка. – К.:Вища школа, 1992. – 431 с
301. Bobey B.Y. Ederer G.M. – Rapid Detection of Yeasts Enzymes by using 4-methylumbelliferil Substrates. // J. Clin. Microbiol. – 1981. – №13.– P.393–394.

302. Perry J.Z., Miller G.R. Umbelliferyl Zabelead Galactosaminide as an Aid in Identification of *Candida albicans* // *J. Clin. Microbiol.* –1987. – № 25. – P. 2424 – 2425
303. Manafi M. Flurogenis and Chromogenic Substrates Used in Bacterial Diagnostics // *Microbiological Revius.* – 1991. – №55.– P.335–348.
304. Evaluation of a colorimetric auxanogram system for yeast identification / E. Duport, O. Ronin, M. Cohen et al. // 5th European Congress of Clinical Microbiology and Infections Diseases. Oslo. –1991. – P.105–107
305. V. Zavarde, M. Cohen, P. Kervroedan. Evaluation d'une nouvelle galerie auxanogramme des levures a lecture colorimetrique. // *Congress de la Societe Franciase de Mycologie Medicale – Paris (France).* – 1990. – P.227–230
306. Drouhet E., Dupont B. Standartization of the antifungal sensivity tests. Report of the French Sosiety for Medical Mycology // *Bull. Soc. Fr. Mycol. Med.* – 1981. – №1. –P.131–134
307. Bennet J.E. Rapid diagnosis of candidiasis and aspergillosis // *Rev. Ifect. Dis.*– 1987. - № 9. – P. 398-402.
308. Monoclonal antibodies against *Candida tropicalis* mannan: antigen detection by Enzyme Immunoassay and Immunofluorescence. Reiss E., de Repentigny Z., Kuykendall R.J. et al // *J. Clin. Microbiol.*– 1986. - № 24. – P. 796-802.
309. Predictive value of surveillance cultures for systemic infection due to *Candide* species. Pfaller M., Cabezido I., Koonts F. et al. // *Eur. J. Clin. Microbiol.*– 1987. - № 6. –P. 628-633.
310. Иммунный статус, критерии его оценки и принципы назначения иммунокорригирующих препаратов. Методическая разработка / Передерий В.Г., Бычкова Н.Г., Земсков А.М. и др./ Под ред. Передерия В.Г. – К.: КМИБ, 1989. –73С.
311. Лебедев К.А., Поняткина И.Д. Иммуннограма в клинической практике. – М.: Наука, 1990. –224с.

312. Беленчук Т.А. Определение неспецифической резистентности организма по степени активности реакции адсорбции микроорганизмов (РАМ) // Сб. Методика диагностики, лечения и профилактики основных клинических заболеваний, Киев. – 1990. – С. 51-52.
313. Бухарин О.В., Васильев Н.В. Лизоцим и его роль в биологии и медицине. – Томск: Изд. Томского университета, 1974. – 206 с.
314. Mancini G., Carbonaro A.O., Hermans J.T. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion // *Immunochemistry*. – 1965 – Vol.2. – №3. – P.235–254
315. Шторм А.А. Пародонтология – вчера, сегодня и ... // *Продонтология*. – 1996. – № 1(1). – С. 26-35.
316. Барер Г.М., Лемецкая Т.И. Болезни пародонта. Клиника, диагностика и лечение. – М.: ВУНМУ, 1996. – 86 с.
317. Рабухина Н.А. Рентгенологическое исследование больных с заболеваниями пародонта // *Зубоврач. Вест.* – 1993. – №3 – С.16–23
318. Руководство к практическим занятиям по терапевтической стоматологии. (Заболевания пародонта) / Данилевский Н.Ф., Грохольский А.П., Хоменко Л.А., Политун А.М. – К.: Вища школа, 1990. – 168 с
319. Вакуумная диагностика и лечение болезней пародонта / Федоров Ю.А., Тодорошко В.П., Дедова Л.Н., Блохин В.П. – Л.: Ленингр. гос. ин-т усоверш. врачей, 1987. – 19 с
320. Смоляр Н.І., Масний З.П., Поліканова Л.Г. Профілактика стоматологічних захворювань у дітей. – Львів: Світ, 1995. – 152 с
321. Петрикас А.Ж., Румянцев В.А. Практическое применение в стоматологии стимулированных изменений рН слюны и зубного налета // *Новое в стоматологии*. – 1998. – №7 (67) – С.36–37.

322. Павлюк Т.Д. Застосування дактарину в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту, ускладненого кандидозом // Український медичний альманах. - 1999.- Том №2, № 3.- С. 135-137.
323. Лікування хворих генералізованим пародонтитом іммобілізованими препаратами синтетичного та рослинного походження /Грохольський А.П., Кодола М.А., Павлик С.П., та ін. // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім.П.Л.Шупика. - Київ, 1998. - С. 662-676.
324. Хмельницький О.К. Дифференціальна діагностика кандидоза и кандиданосительства // Клиническая медицина. - 1987. - Т. 65. - № 4. - С 142-145.
325. Грудянов А.И. Пародонтология. Избранные лекции. - М.: ОАО "Стоматология", 1997 - 32 с.
326. Безрукова А.П. Хирургическое лечение заболеваний пародонта. - М.: Медицина, 1987. - 160 с.
327. Трезубов В.Н. Травматическая окклюзия: особенности диагностики и планирования лечения // Пародонтология. - 1996. - №1 (1). - С.36-41.
328. Кодола Н.А., Прудникова А.П. Пародонтопатии // Діагностика і лікування. - 1998. - № 3.- С.42-47.
329. Питание в профилактике основных стоматологических заболеваний у детей /Котов Г.А., Киселева Е.Г.Лавут Л.М. и др. - С.-Пб.: Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, 1998. - 31с.
330. Ойвин И.А. статистическая обработка результатов экспериментальных исследований. // Журн. Патологич. Физиологии и эксперим.терапии. - 1960. - № 4. С. 76-85
331. Терапевтична стоматологія дитячого віку / Хоменко Л.О., Остапко О.І., Кононович О.І., Шматко В.І. та ін.; Підручник. - К.: Книга плюс, 1999. - 526 с.

332. Политун А.М., Павлюк Т.Д. Протигрибкові препарати в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту, ускладненого кандидозом // Галицький лікарський вісник. – 2000. – Том № 7, №1. – С.109-111.
333. Политун А.М., Павлюк Т.Д., Особенности клинического течения генерализованного пародонтита, осложненного кандидозом // Современная стоматология. – 1999. - № 4(8). – С. 18-21.