

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
імені О.О.БОГОМОЛЬЦЯ

*На правах рукопису*

**ТИВОНЕНКО ЛЮДМИЛА ІГОРІВНА**

УДК: 616.314.17-008.1-031.81-036-08-053.82

**ОБҐРУНТУВАННЯ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ  
АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ТА ОЦІНКА ЇЇ ЕФЕКТИВНОСТІ  
У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО  
ПАРОДОНТИТУ**

14.01.22 – стоматологія

Дисертація на здобуття наукового ступеню  
кандидата медичних наук

НАУКОВИЙ КЕРІВНИК- професор,  
д.м.н.,зав.каф.терапевтичної стоматології  
НМУ імені О.О.Богомольця -  
А.В.БОРИСЕНКО

**Київ – 2007**

## ЗМІСТ

<b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ</b>	<b>4</b>
<b>ВСТУП</b>	<b>5</b>
<b>РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ</b>	<b>12</b>
1.1. Значення мікробного фактору в етіології та патогенезі генералізованого пародонтиту	12
1.2. Властивості та застосування в стоматологічній практиці нестероїдних протизапальних засобів	16
1.3. Протизапальні та антимікробні препарати в комплексній терапії генералізованого пародонтиту	26
<b>РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ</b>	<b>30</b>
2.1. Клінічна характеристика хворих на генералізований пародонтит	30
2.2. Клініко-рентгенологічні та лабораторні методи обстеження хворих на генералізований пародонтит	34
2.3. Мікробіологічні методи дослідження	37
2.3.1. Бактеріологічні дослідження	37
2.3.2. Визначення чутливості виділених чистих культур мікроорганізмів до хіміотерапевтичних препаратів.	41
2.4. Досліджувані препарати	45
2.5. Статистична обробка отриманих результатів	46
<b>РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ СКЛАДУ МІКРОФЛОРИ ПАРОДОНТАЛЬНИХ КИШЕНЬ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СТУПЕНЯ ТА ХАРАКТЕРУ ПЕРЕБІГУ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ</b>	<b>47</b>
3.1 Склад мікробних асоціацій у хворих на генералізований пародонтит	47
3.2 Залежність між складом мікрофлори пародонтальних кишень та ступенем розвитку і характером перебігу генералізованого пародонтиту	53

<b>3.3. Антимікробна активність Амізону та Метронідазолу відносно клінічних ізолятів із пародонтальних кишень хворих на генералізований пародонтит</b>	<b>62</b>
3.3.1. Вплив Амізону та Метронідазолу на факультативно-аеробну мікрофлору пародонтальних кишень хворих на генералізований пародонтит	62
3.3.2. Вплив Амізону на облігатно-анаеробну мікрофлору пародонтальних кишень хворих на генералізований пародонтит	73
<b>РОЗДІЛ 4. ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ</b>	<b>80</b>
4.1. Методика комплексного лікування хворих на генералізований пародонтит з використанням Амізону та композиції Амізон-Метронідазол	80
4.2. Оцінка ефективності лікування хворих на генералізований пародонтит із застосуванням Амізону та композиції Амізон-Метронідазол	87
4.3. Віддалені результати комплексного лікування генералізованого пародонтиту з використанням Амізону та композиції Амізон-Метронідазол	98
4.4. Мікробіологічна оцінка ефективності застосування Амізону та композиції Амізон-Метронідазол при комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит	118
<b>РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ</b>	<b>122</b>
<b>ВИСНОВКИ</b>	<b>136</b>
<b>ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ</b>	<b>138</b>
<b>СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ</b>	<b>139</b>

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- НПЗЗ** – нестероїдні протизапальні засоби
- РМА** - папілярно-маргінально-альвеолярний
- ГП** – генералізований пародонтит
- ІГ** – індекс гігієни
- КУО** – колонієутворюючі одиниці
- ПОЛ** – перекисне окислення ліпідів
- ЦІК** – циркулюючі імунні комплекси
- МПК** – мінімальна пригнічуюча концентрація
- РАМ** – реакція адсорбції мікроорганізмів
- ПІ** – пародонтальний індекс
- ЛПС** – ліпополісахариди
- ДМСО** - диметилсульфоксид

## ВСТУП

### Актуальність теми

Згідно з сучасними уявленнями, генералізований пародонтит є своєрідним дистрофічно-запальним процесом, який супроводжується складними та глибокими деструктивними змінами під впливом поєднаної дії різних екзо- та ендогенних факторів [ 4, 22, 38, 39, 51, 68].

На сьогодні доведена важлива роль мікробного фактору в ініціюванні та подальшому прогресуванні генералізованого пародонтиту, визначені взаємовідношення мікроекологічної системи порожнини рота із загальними показниками антибактеріального захисту організму [1, 5, 17, 85, 91, 126]. Відома значна роль анаеробних бактерій у цьому процесі, але питання про те, які саме види мікроорганізмів даної групи сприяють розвитку загострення генералізованого пародонтиту залишається не з'ясованим. Анаероби є досить стійкими до багатьох антибактеріальних засобів, що також ускладнює проведення ефективного антибактеріального лікування та досягнення вираженого протизапального ефекту [60, 97, 139, 140]. Для досягнення стабілізації патологічного процесу в пародонті велике значення має проведення своєчасної комплексної терапії генералізованого пародонтиту, що включає як місцевий так і загальний вплив на патогенетичний процес. Однією із ланок комплексної терапії генералізованого пародонтиту є медикаментозне лікування, яке направлене на пригнічення дистрофічно-запального процесу у тканинах пародонта. З цією метою запропоновано багато різних методів та лікувальних засобів: вітаміни, ферменти, антиоксиданти, імобілізовані препарати, імуномодуючі засоби [23, 24, 29, 33, 34, 61, 100]. Незважаючи на значну кількість мікробіологічних досліджень, питання адекватної антибактеріальної терапії залишається відкритим. Це викликане тим, що генетична стратегія відповіді мікроорганізмів на використання

протимікробних засобів весь час призводить до виникнення у мікробних популяціях нових варіантів (штамів), стійких до хіміотерапевтичних засобів. Тому пошук нових ефективних антимікробних засобів широкого спектру дії, що одночасно мають протизапальну, імуномодулюючу активність є актуальним [25, 70, 124].

Основною групою лікувальних засобів в арсеналі лікаря-стоматолога є протизапальні препарати різного механізму дії. Перспективним є використання нестероїдних протизапальних засобів. Ці препарати окрім протизапальної дії мають ряд позитивних властивостей, що дає їм змогу ефективно пригнічувати прояви запального процесу. І на сьогоднішній день враховуючи значну роль мікрофлори застосовують ряд високоефективних антибактеріальних засобів. Проте при їх використанні виникає небезпека пригнічення і сапрофітної мікрофлори порожнини рота, що є небажаним ефектом їх застосування. Враховуючи ці обставини більш доцільним є використання препаратів, які допомагають організму самостійно нормалізувати мікрофлору пародонтальних кишень і пригнічувати прояви дістрофічно-запального процесу у пародонті. Це приваблює та дає нагоду для включення у комплексне лікування генералізованого пародонтиту нового вітчизняного нестероїдного протизапального препарату – Амізону, який разом із протизапальним ефектом має імуномодулюючі властивості [18, 26, 46, 47, 137].

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами**

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного медичного університету імені О.О. Богомольця і є фрагментом комплексної теми кафедри терапевтичної стоматології згідно з планом МОЗ України “Особливості клініки початкового карієсу і захворювань пародонта в осіб молодого віку, сучасні методи їх профілактики і лікування”. Номер державної реєстрації 0104. V 000449, шифр теми ІН 30.00.0033.97.

Автор є безпосереднім виконавцем фрагмента запланованої науково-дослідної роботи.

### **Мета і завдання дослідження**

Метою дослідження є підвищення ефективності комплексного лікування хворих на генералізований пародонтит на основі обґрунтування диференційованої антибактеріальної терапії шляхом розробки комплексу медикаментозних засобів та оцінки його ефективності.

### **Задачі**

1. Виявити залежність між складом мікрофлори пародонтальних кишень та ступенем і характером перебігу генералізованого пародонтиту.

2. Вивчити антимікробну активність Амізону та комплексу Амізон-Метронідазол по відношенню до мікрофлори пародонтальних кишень *in vitro*. Мікробіологічно обґрунтувати використання антибактеріальної композиції Амізон-Метронідазол у комплексній терапії генералізованого пародонтиту.

3. Обґрунтувати та розробити методику використання Амізону та його композиції з Метронідазолом у комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту з урахуванням ступеня та характеру перебігу захворювання.

4. На основі клінічних, мікробіологічних та лабораторних даних оцінити лікувальну ефективність використання Амізону та його композиції з Метронідазолом у комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту в найближчі та віддалені терміни спостереження.

*Об'єкт дослідження* - хворі на генералізований пародонтит з хронічним та загостреним перебігом в кількості 130 осіб віком від 18 до 55 років.

*Предмет дослідження* – тканини пародонта, мікрофлора пародонтальних кишень у хворих на генералізований пародонтит, фармакологічні препарати – Амізон, Метронідазол, методика медикаментозного лікування генералізованого пародонтиту.

*Методи дослідження.* В роботі використані

1. Клінічні:

- опитування, огляд, об'єктивні дослідження
- індексна оцінка стану тканин пародонта
- -рентгенологічні методи

2. Лабораторні:

- визначення РАМ
- еміграція лейкоцитів в порожнину рота за Ясиновським
- цитологічні та мікроскопічні дослідження зубного нальоту

3. Мікробіологічні:

- Виділення чистих культур бактерій із пародонтальних кишень та зубного нальоту на поживних середовищах .
- Ідентифікація виділених культур мікроорганізмів.
- Визначення антимікробної активності досліджуваних препаратів тест-мікроорганізмів та клінічних ізолятів бактерій.

4. Статистичні.

### **Наукова новизна отриманих результатів**

Визначена залежність між складом мікрофлоти пародонтальних кишень та ступенем важкості і характером перебігу захворювання у хворих на генералізований пародонтит. Виявлено ступінь бактеріального обсіменіння та спектр переважаючої мікрофлори.

Визначена антимікробна активність нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) – Амізону, а також його композиції з Метронідазолом. На основі проведених досліджень встановлено раціональні концентрації препаратів, розроблена методика лікування та визначені показання до використання їх з урахуванням характеру перебігу та ступеня розвитку запального процесу в тканинах пародонту.

Розроблено і запропоновано обґрунтований метод диференційованої терапії у комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту. Показана



висока ефективність запропонованого методу лікування, яка підтверджена підвищенням періоду клінічної ремісії та нормалізацією клініко-рентгенологічних, лабораторних та мікробіологічних показників.

Проведені дослідження дозволили запропонувати та впровадити в практику обґрунтовані практичні рекомендації по використанню Амізону, Метронідазолу у єдиній лікарській суміші в комплексній терапії генералізованого пародонтиту.

Запропоновано рекомендації по найбільш ефективній та індивідуальній тактиці лікування генералізованого пародонтиту в залежності від ступеня та характеру перебігу патологічного процесу в тканинах пародонту.

Використання запропонованих препаратів дозволили у скорочений час збільшити період ремісії, зменшити кількість рецидивів та ліквідувати симптоми запалення. Пріоритетність дисертаційних досліджень підтверджується деклараційним патентом України: „Спосіб медикаментозного лікування пародонтиту” № 59249А. А61К6/00 15.08.2003. Бюл.№8;

та Деклараційним патентом України на винахід „Препарат для лікування пародонтиту” № 58453А. А61К6/00 15.07.2003.Бюл.№7.

### **Практичне значення одержаних результатів**

Проведені дослідження дозволили запропонувати та впровадити в практику обґрунтовані практичні рекомендації по використанню Амізону-Метронідазолу у єдиній лікарській суміші у комплексній терапії генералізованого пародонтиту.

На основі визначення характеристики складу мікрофлори пародонтальних кишень розроблена найбільш ефективна та індивідуальна тактика лікування генералізованого пародонтиту залежно від ступеня розвитку та характеру перебігу патологічного процесу в тканинах пародонта. Розроблена схема комплексного лікування генералізованого пародонтиту з використанням НПЗЗ- Амізон та композиції Амізон-Метронідазол.

Використання запропонованих препаратів дозволили скоротити час лікування, збільшити період ремісії, зменшити кількість рецидивів захворювання.

Результати дисертаційної роботи впроваджені у практику роботи стоматологічної поліклініки Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України, міської стоматологічної поліклініки м. Сімферополя, міської стоматологічної поліклініки м. Чернігова. Матеріали дисертації використовуються в навчальному процесі кафедри терапевтичної стоматології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця та кафедри терапевтичної стоматології Львівського національного університету імені Данила Галицького.

### **Особистий внесок здобувача**

Робота виконана в Національному медичному університеті ім.О.О.Богомольця на кафедрі терапевтичної стоматології (зав. кафедрою – д.м.н., професор А.В.Борисенко), мікробіологічні дослідження виконано на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології НМУ (зав.кафедрою – д.м.н., академік НАН України В.П.Широбоков).

Автором особисто проведено інформаційний пошук і аналіз наукової літератури по даній проблемі, розроблено програму, визначені мета та задачі дослідження, особисто проведені комплексні клінічні та лабораторні дослідження, узагальнені і систематизовані отримані результати, а також, проведена їх статистична обробка, обґрунтований, розроблений і апробований спосіб лікування генералізованого пародонтиту. Дисертант запропонувала і випробувала спосіб лікування генералізованого пародонтиту з використанням Амізону та комплексу Амідон- Метронідазол, враховуючи ступінь та характер перебігу захворювання. Мікробіологічні дослідження проведені автором разом із співробітниками кафедри мікробіології, вірусології та імунології НМУ ім. О.О.Богомольця, під керівництвом ак. В.П.Широбокова, за що автор висловлює щире подяку.

### **Апробація результатів дисертації**

Основні положення дисертаційних досліджень викладені на науково – практичних конференціях: міжнародна науково-практична конференція „Сучасні проблеми терапевтичної стоматології” присвячена пам’яті професора М. А. Кодоли і 40-річчю кафедри терапевтичної стоматології Інституту стоматології КМАПО (Київ 2004); на II(IX) з’їзд АСУ (Київ 2004).

Апробація дисертації проведена на сумісному засіданні кафедри стоматологічного профілю і на апробаційній раді „Стоматологія” НМУ імені О.О.Богомольця.

### **Публікації**

За темою дисертації опубліковано 7 наукових праць (з них 5 у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, 2 – в наукових збірниках, тезах конференцій) та отримані 2 патенти України на винахід.

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### **1.1. Значення мікробного фактору в етіології та патогенезі генералізованого пародонтиту**

Генералізований пародонтит - одне із найбільш розповсюджених в усьому світі стоматологічних захворювань. В наш час опубліковано велику кількість наукових праць вітчизняних та закордонних авторів, присвячених вивченню етіології, патогенезу, клінічних проявів та лікуванню захворювань пародонта. Але й досі тонкі механізми прогресування дистрофічно-запального процесу в тканинах пародонта повністю не вивчені, також не достатньо розкриті причини різноманітності клінічних форм прояву і перебігу захворювання [4, 7, 22, 39, 40, 51, 68, 82].

Вважається, що одним з найважливіших факторів, котрий ініціює запальний процес у пародонті, є мікробний. Участь мікроорганізмів у розвитку ураження тканин пародонту підтверджується численними експериментальними даними. Частота та постійне виділення певних мікроорганізмів у пацієнтів з гінгівітами та генералізованим пародонтитом свідчать про їх участь у розвитку даних патологічних процесів [1, 4, 17, 51, 59, 60, 68, 83, 85, 91, 117]. Разом з цим, отримані на сьогодні дані аналізу мікрофлори не дають можливості визначити єдиний бактеріальний патоген для різноманітних форм захворювань пародонту. Відповідно уніфікованій концепції бактеріальної теорії, ініціювання та прогресування дистрофічно-

запальних захворювань пародонта може бути пов'язано з дією кількох десятків видів мікроорганізмів, які реалізують свій патогенний потенціал у різноманітних комбінаціях. В нормі в порожнині рота людини присутні більше 300 морфологічно та біохімічно різноманітних груп та видів мікроорганізмів, причому не всі з них класифіковано. Доведено, що одним із провідних етіологічних факторів запальних та дистрофічно-запальних захворювань пародонту є зубна бляшка. Вона містить мікроорганізми, здатні до адгезії на поверхні зубів і тканин ясен, інвазії в тканини, звільнення токсинів і ферментів деструкції, що призводять до цілого каскаду реакцій з виділенням вільнорадикальних продуктів, протеолітичних ферментів, цитокінів, ейкозаноїдів, які викликають запально-деструктивні ураження тканин пародонту.

Розвиток генералізованого пародонтиту знаходиться в прямій залежності від кількості зубного нальоту та загального мікробного обсіменіння порожнини рота та в зворотній- від ефективності гігієнічних заходів [4, 28, 30, 51, 83, 88, 110].

Переконливим доказом ролі мікроорганізмів у розвитку генералізованого пародонтиту є результати випробувань на тваринах-гнотобіонтах. Вони показали, що одне тільки введення тваринам чистих культур *Streptococcus mutans* та *Actinomyces viscosus* викликає ураження пародонта [179,180]. Кабаков Б.Д., Бельчіков Е.В. вважають, що головну роль в етіології пародонти та відіграють асоціації *Str.mutans*, *Actinomyces viscosus* та *Bacteroides melantinogenicus*. У безмікробних тварин пародонтит спостерігається тільки після введення їм мікроорганізмів зубного нальоту [69, 180].

Кодола Н.А., (1979), Барабаш Р.Д., (1980) встановили, що важливою патогенетичною ланкою пародонтита є підвищена міграція лейкоцитів в порожнину рота. Між важкістю захворювання та розміром міграції лейкоцитів є прямопропорційний зв'язок. Міграція лейкоцитів в порожнину рота та інфільтрація цими клітинами тканин ясен стимулюється хемотаксичними

речовинами, з яких найбільш активними є антигени мікроорганізмів ротової порожнини [13, 72, 77].

Визначено, що мікробний ендотоксини легко проникають крізь епітелій пародонтальної кишені, викликаючи ряд патологічних змін у пародонті (посилення транссудації, активацію плазмін-кінінової системи, секрецію колагенази). Ліпосахаридні токсини виробляються, головним чином, аеробами; анаероби синтезують велику кількість низькомолекулярних токсичних метаболітів. Так анаероб *Bacteroides melaninogenicus* утворює сильнодіючий ендотоксин, який легко адсорбується цементом кореня зуба [88, 178, 180].

*Streptococcus mutans* виробляє низькомолекулярні метаболічні токсини, до складу яких входять аміни, аміак, індол, скатол. Вони в першу чергу пошкоджують нервові закінчення, порушуючи нервово-трофічні процеси у пародонті [171].

Г. Ф. Карпенко, 1996 у досліджах *in vitro* показав, що бактеріальні ферменти порушують міазматичні та мітохондріальні мембрани, розчинюють колаген дентину зубів [71].

Доведено, що особливо сильну дію на тканини пародонта мають бактеріальні протеолітичні ферменти. Колагеназа гідролізує колаген ясен та альвеолярної кістки, викликаючи руйнування їх білкової матриці. Єдиним мікробом, здатним розщиплювати не тільки денатурований, а й нативний колаген ясен є *Bacteroides melaninogenicus*. *Bacteroides species* має здатність вступати до реакції гемаглютинації, чинячи гемолітичну дію та виробляти еластазу, яка має здатність руйнувати стінку капілярів. *Streptococcus sanguis* продукує протеазу, здатну розщиплювати Ig A слини [2, 20, 25].

Патогени мікроорганізмів здатні стимулювати секрецію лізосомальних ферментів поліморфонуклеарами [2, 35, 45].

У бактероїдів виявлена дезоксирибонуклеаза та гепариназа, з якими пов'язують руйнування гепарину, внаслідок чого підвищується згортання крові та тромбоутворення. Патогенна дія ферментів підсилюється також

токсичною дією на тканини (на фібробласти) численних продуктів метаболізму бактерій, а саме – жирних кислот, індолу, бутірової кислоти. Це призводить до пригнічення репаративних процесів в тканинах пародонту. Одним із факторів патогенності анаеробів є ліпополісахаридний ендотоксин, який знаходиться в клітинній стінці бактерій. Найбільша його кількість локалізована в під'ясеновому нальоті в поверхневих шарах цементу. Компоненти бактеріальної капсули пригнічують фагоцитоз, стимулюють синтез простагландинів, а також гіперсекрецію гістаміну та гепарину. Мікроорганізми викликають накопичення  $\alpha$ -лімфотоксину та остеокластактивуючого фактору, який приймає участь в деструкції тканин пародонту та резорбції кісткової тканини [25, 27, 64, 65, 120].

Результати численних досліджень показують, що важливу роль в етіопатогенезі генералізованого пародонтиту відіграє інвазивність пародонтальних патогенів. Доведено, що штами *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Salmonella*, *Escherichia*, виділені із пародонтальних кишень та ясеневої борозни здатні до проникнення в епітеліальні клітини. Здатність бактерій до пенітрації в клітини людини свідчать про те, що потенціальні патогени резистентні до багатьох факторів захисту господаря. У відповідь на постійну мікробну інвазію збільшується продукція антитіл до окремих компонентів бактерій, що призводить до сенсibilізації та аутосенсibilізації організму. Найбільшу імуногенну дію мають полісахариди та ліпополісахариди бактероїдів та фузобактерій, пептидоглікан стрептококів та стафілококів [20, 45, 60, 120].

Бактеріальні антигени – індукують сенсibilізацію лімфоцитів, які викликають розвиток реакції бласттрансформації, активаторами останньої можуть бути актиноміцети, бактероїди, вейлонелли, лептотріхії. Але прогресування дістрофічно – запальних захворювань пародонту визначається не лише наявністю патогенної мікрофлори, а й особливостями системного та місцевого імунітету макроорганізму. Науковими дослідженнями встановлено багато факторів, що впливають на виникнення та швидкість розвитку

захворювань пародонту. Зокрема, це дефекти функції поліморфно- ядерних лейкоцитів, слабкі імунні реакції, різні системні захворювання, порушення вільнорадикального окислення ліпідів. З іншого боку, патогенетичний процес, що розвивається в тканинах пародонту, негативно впливає на весь організм [60, 70, 85, 91, 95].

Протягом останнього десятиріччя опубліковано багато робіт по вивченню видового та кількісного складу, патогенетичної ролі мікрофлори пародонтальних кишень у хворих з різними формами та ступенем важкості пародонту. Встановлено наявність у вмісті пародонтальних кишень у хворих на генералізований пародонтит асоціацій, представлених мікробами різних видів, що динамічно змінюються.

## **1.2. Властивості та застосування в стоматологічній практиці нестероїдних протизапальних засобів**

На сьогодні накопичена велика кількість даних про високу клінічну ефективність протизапальних засобів в лікуванні різноманітних патологій. Враховуючи широке розповсюдження та різний патогенез запальних захворювань, велике значення має адекватна регуляція цього патологічного процесу. З метою корекції запалення, зараз широко використовують нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). Їх протизапальна дія проявляється при місцевому та резарбтивному застосуванні. До теперішнього часу нестероїдні протизапальні засоби являються однією із основних груп препаратів, що використовуються в медичній практиці. Усі препарати цієї



групи, крім протизапального ефекту, мають виражені знеболювальні, антисептичні властивості. Вони також застосовуються з метою пригнічення розвитку патогенної мікрофлори та прискорення регенеративних процесів. Широкий спектр дії, біологічна спрямованість впливу НПЗЗ на патологічний процес визначає необхідність вивчення та апробації в клініці нових речовин даної групи [8, 13, 18, 31, 50, 52, 63, 74, 108].

Світова практична медицина та фармація має величезний арсенал досить ефективних НПЗЗ. За даними ВООЗ, препарати даної групи займають друге місце після антибіотиків за широтою вживання.

На сьогодні нараховується біля 70 оригінальних нестероїдних протизапальних препаратів. Вони широко застосовуються при різних захворюваннях як самостійно, так і як потужні допоміжні засоби в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту [108, 128, 141]. Нестероїдні протизапальні засоби – історично найбільш стара група лікарських засобів. З 1876 року ввійшли в клінічну практику і використовуються дотепер похідні оксибензойних кислот (ортооксибензойної) – саліцилати. З моменту виявлення анальгезуючої, жарознижуючої та протизапальної дії та використання саліцилатів для лікування гострого ревматизму, синтезована велика кількість похідних слабких органічних кислот. В клініці широко апробовані та завоювали найбільше визнання:

- Похідні саліцилової кислоти (саліцилова кислота, метилсаліцилат)
- Похідні пірозалону (бутадіон, реопирин та ін.)
- Похідні індолуксусної кислоти (індометацин), антранілової кислоти (мефенамінова кислота та ін.).

Широке використання НПЗЗ пов'язане з тим, що вони мають цілий ряд позитивних лікувальних властивостей, які проявляються при місцевому та парентеральному введенні.

В теперішній час запропоновано універсальне пояснення механізмів дії НПЗЗ. Для речовин даного ряду характерні неспецифічність протизапальної

дії, тобто гальмуючий вплив на будь-який запальний процес, незалежно від його етіологічних та нозологічних особливостей. Вони діють практично на всі фази запалення. Механізм їх дії являється багатокомпонентним та включає гальмування синтезу медіаторів запалення за рахунок зниження проникливості мембран клітин. НПЗЗ інгібують біосинтез простагландинів шляхом блокади ключового ферменту – циклооксигенази (ЦОГ – фермент, що приймає участь у утворенні високоактивних біогенних речовин– ендоперекисей, тромбоксана, гістаміну). Крім того, ці препарати мають здатність порушувати взаємодію серотоніну, брадикініну, калідину з периферійними рецепторами [50, 63, 74, 107].

Одним із факторів, що зумовлюють ефект протизапальних засобів, являється порушення енергетичного забезпечення запального процесу за рахунок порушення і роз'єднання процесів окислювального фосфорування та гліколізу. В результаті чого гальмується утворення макроергічних сполук (АТФ), що відіграють значну роль в патогенезі запалення.

Певне значення в розвитку протизапальної дії НПЗЗ має їх антипротеолітична активність. Цей ефект визначається здатністю гальмувати активність протеаз (плазміну, альфа-хемотрипсину та ін.) та захищати тканинні білки від руйнування протеолітичними ферментами, пригніченням факторів, що приймають участь в розвитку первинних змін при запаленні (наприклад, факторів, що активують калекреїн) [50,75].

НПЗЗ здатні стабілізувати лізосомальні мембрани, перешкоджаючи виходу лізосомальних гідролаз, які спричиняють деструктивну дію на будь-які тканинні компоненти. В фазу судинної реакції, НПЗЗ усувають підвищену проникливість судинної стінки в результаті гальмівного впливу препаратів на медіатори запалення. НПЗЗ пригнічують процеси проліферації. Антипроліферативна активність препаратів даної групи обумовлена із здатністю порушувати синтез нуклеїнових кислот, протеїдів, які можуть вступати в імунні реакції. В результаті цієї дії відбувається порушення утворення аутоантитіл, гальмується синтез мукополісахаридів, що призводить

до зменшення післязапального склеротичного процесу. Впливаючи на центри терморегуляції головного мозку НПЗЗ спричиняють жарознижуючу дію [75, 107].

Підтвердження даних про те, що НПЗЗ мають як периферичний, так і центральний анальгетичний ефекти, сприяло підвищенню цікавості до застосування препаратів для забезпечення аналгезії без системних побічних ефектів, характерних для ненаркотичних анальгетиків.

НПЗЗ (зокрема, саліцилати) окрім протизапальної, знеболюючої, антисептичної дії проявляють кератопластичні або кератолітичні властивості (в залежності від концентрації), що дозволяє успішно застосовувати їх як кератолітики при гіперкератозах, лейкоплакії, хейлітах [44, 92].

НПЗЗ, які вводять парентерально, посилюють активність антибіотиків і сприяють зниженню антибіотикорезистентності різноманітної мікрофлори. В процесі антибіотикотерапії у хворих, які отримували антибіотики на фоні НПЗЗ, адаптація мікрофлори до антибіотиків відбувалася повільніше, ніж у хворих, які лікувалися лише антибіотиками. НПЗЗ знайшли застосування в стоматологічній практиці при проведенні комплексної терапії запальних процесів щелепно-лицьової ділянки, при консервативному лікуванні періодонтитів, захворюваннях тканин пародонта.

Несин О.Ф. рекомендує застосовувати мефенаміна натрієву сіль при лікуванні виразково-некротичних уражень слизової оболонки ротової порожнини. Вітчизняний препарат “Мефенат” на основі мефенаміна натрієвої солі з успіхом застосовують при лікуванні захворювань пародонту і слизової оболонки ротової порожнини. Саліцилову кислоту, враховуючи її кератопластичні або кератолітичні властивості, Данилевський Н.Ф., Мохорт В.В. рекомендують застосовувати при лейкоплакії, хейлітах, кератозах, а мефенамінову кислоту при лікуванні генералізованого пародонти ту [23, 43, 44, 103, 106].

В 1996 р. в інституті фармакології АМН України був створений, пройшов повний цикл експериментальних та клінічних досліджень і, згідно

рішення Фармакологічного комітету МОЗ України (протокол №8 від 31.10.96р.), дозволено до клінічного застосування і зареєстровано в Україні новий НПЗ препарат Амізон. Це оригінальна хімічна сполука, яка відноситься до похідних ізонікотинової кислоти – N-метил-4-бензилкарбамідопіридинія йодид. В результаті експериментальних досліджень, проведених в НДІ фармакології та токсикології АНМ України, Інституті біохімії ім. А.В.Паладіна, Інституті фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України (керівники клінічних досліджень – проф. Є.В.Андрющенко, чл.-кор.АМН України проф. Є.В.Гюлінг, проф. В.С.Михайловський, проф. А.Г.Руденко, чл.-кор. АМН України проф. А.Ф.Фролов), в яких вивчали механізм фармакологічної дії Амізону, встановили, препарат разом із анальгезуючим, протизапальним ефектом, спричиняє інтерферогенну дію (є індуктором ендogenous інтерферону) [116, 134, 137].

Доцільність використання цього препарату обумовлена його фармакологічними властивостями. Амізону притаманна висока протизапальна, антиоксидантна активність, виразний анальгезуючий, жарознижуючий ефект; імуномодуюча дія. Не дивлячись на те, що сучасна лікарська практика вже має ряд високоефективних НПЗЗ, при їх застосуванні відмічається досить висока частота побічних дій. Крім того, все ще залишаються групи хворих, для яких відомі препарати недостатньо ефективні. В цьому аспекті Амізон вигідно відрізняється від інших НПЗЗ – він малотоксичний, не оказує подразнюючої дії на слизову оболонку кишково-шлункового тракту [18, 131, 134]. Приймаючи до уваги перераховані позитивні якості Амізону, представляє інтерес застосування його в стоматологічній практиці, зокрема для лікування такого розповсюдженого дистрофічно-запального процесу як генералізований пародонтит.

Протизапальна дія є результатом стабілізації клітинних та лізосомальних мембран, гальмування дегрануляції базофілів, антиоксидантної дії, нормалізації рівня простагландинів, циклічних нуклеотидів та енергетичного обміну в осередку запалення, а також ослаблення судинних

реакцій. Жарознижувальні властивості Амізону обумовлені впливом на терморегулюючі центри проміжного мозку. Анальгезуюча дія Амізону втілюється через ретикулярну формацію стовбура мозку.

Дія Амізону як імуномодулятора проявляється посиленням гуморального (збільшенням титру антитіл та ендogenous інтерферону в плазмі крові в 3-4 рази), клітинного (стимуляція функціональної активності Т-лімфоцитів та макрофагів) імунітету, а також у впливі на фактори природної антиінфекційної резистентності (рівень лізоциму). Амизон є активним індуктором ендogenous інтерферону. Амизон не має гемо- та нефротоксичних властивостей, не чинить негативного впливу на картину крові, кістковомозкове кровотворення та на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту. Препарат не має місцевоподразнювальної дії, алергізуючих властивостей, ембріотоксичної, мутагенної та тератогенної дії.

За даними експериментальних та клінічних досліджень, що проведені в Київському НДІ епідеміології та інфекційних хвороб ім. А.В.Громашевського, встановлено, що в системі суспензійних клітинних культур препарат стимулює проліферацію Т- та В-лімфоцитів, пригнічує ДНК-полімеразну та тімідінкіназну активність герпесвірусів. Механізм дії здійснюється, мабуть, через ретикулярну формацію, периферичну опіоїдну, ГАМК- та моноамінергічну системи [46, 47, 80, 132 ].

В останнє десятиріччя в патогенезі запальних процесів відводиться важлива роль мембрано-деструктивним процесам, до яких відноситься вільнорадикальне окислення ліпідів. Активація вільнорадикального окислення ліпідів ініціює каскад перетворень арахідонової кислоти, яка складає більше 40% всіх клітинних мембран. Продуктами метаболізму арахідоната є ейкозаноїди (простагландини та лейкотрієни), здатні негативно впливати на імунокомпетентні клітини організму. Для інгібіції циклооксигеназного та ліпооксигеназного шляхів метаболізму арахідонової кислоти в теперішній час використовують НПЗЗ. До них відноситься і Амизон – потужний індуктор синтезу ендogenous інтерферону.

Приведено дані про вплив Амізону на резистентність еритроцитів до кислоти *in vitro*. І.С.Гайдаш, В.В.Флегонтова та І.О.Лавринчук встановили, що Амізон підвищує кислотостійкість еритроцитів, яка знижується під впливом продуктів мікроорганізмів та внаслідок активації перекисного окислення ліпідів – авторами виявлено підвищення сумарної стійкості еритроцитів, подовшення часу сферуляції, збільшення тривалості гемолізу та ширини інтервалу стійкості. Позитивна дія Амізону на кислотостійкість червоних клітин крові визначалась його антиоксидантною дією, яка сприяє стабілізації клітинної архітекτονіки [26,86].

Є повідомлення В.Р.Деменкова [48] про доцільність використання Амізону разом з біологічно активним дипептидом ендогеного походження тимогеном для лікування хворих на хронічний тонзиліт, діабетичну ретинопатію та вплив даної композиції на імунологічні показники. Використання Амізону та тимогену показало, що запропонований комплекс препаратів сприяє суттєвому покращенню клінічних показників у осіб основної групи. Це проявлялось у скороченні тривалості зберігання синдрому загальноінфекційного токсикозу та місцевих проявів з боку зіву. Відмічалась чітко виражена позитивна динаміка імунних показників та зменшення процесів перекисного окислення ліпідів. Амізон успішно застосовується в комплексній терапії хворих на герпетичний кератит [112, 113], зокрема, на рецидивуючий офтальмогерпес, герпетичний кон'юнктивіт, блефаротит. Використання препарату в основній групі хворих виявило позитивну динаміку клінічних показників: розсмоктування запальних інфільтратів та зникнення явища увеїту. Одночасно з покращенням клінічної картини виявлено підвищення зорової функції у 88% пацієнтів. Крім того, спостерігалось значне зменшення гнійно-запальних ускладнень кератиту.

Встановлена Фроловим В.М. [138] із співавторами клінічна ефективність Амізону в комплексній терапії хворих на бешиху. Результати клінічних спостережень показали, що хіміотерапія з використанням Амізону сприяє більш швидкій ліквідації синдрому інфекційного токсикозу,

прискоренню регресії місцевого вогнища рожистого запалення, а також зниженню частоти розвитку гнійно-запальних ускладнень. Виявлена імуномодуюча дія препарату, також вказується на позитивний ефект від одночасного використання  $\alpha$ -інтерферону та Амізону в комплексній терапії офтальмогерпесу [47, 112]. При аналізі імунограм у хворих виявлена чітко виражена позитивна динаміка імунологічних показників, яка характеризувалась ліквідацією Т-лімпопенії, збільшенням кількості багаторецепторних розеткоутворюючих клітин (РУК) при їх початково зниженому рівні, зниження числа 0-лімфоцитів та “неповних” розеток. [І. В.Путінцева] Виявлено підвищення коефіцієнту ТФР/ТФІ та CD4/CD8, що свідчить про нормалізацію співвідношення між хелперною та супресорною субпопуляціями Т-лімфоцитів. Відмічено зниження ЦК, зменшення сенсibiliзації імуноцитів периферійної крові до тканинних аутоантигенів, що свідчить про імунорегулюючий вплив комбінації Амізону та рІФН- $\alpha$  на стан клітинних факторів імунітету [48, 116].

В.М.Фролов та співавтори сповіщають [137] про доцільність застосування Амізону в лікуванні хворих на хронічний токсичний гепатит. Встановлено, що Амізон сприятливо впливає на клінічні показники хворих на хронічний гепатит, про що свідчить швидка ліквідація астеновегетативного та больового абдомінального синдрому, жовтяниці. Позитивна динаміка симптомів вказує на зменшення вираженості запального процесу в печінці та жовчо-вивідних шляхах. Спостерігалась зміна тенденції в бік нормалізації біохімічних показників, зокрема, кількості білірубіну, активності амінотрансфераз, рівня тімолової проби. Проведена порівняльна оцінка ефективності гепатопротектора Антраля та Амізону у хворих на вірусний гепатит. Результати свідчать, що комплексне застосування цих препаратів сприяло більш швидкому покращенню клініко-лабораторних даних, нормалізації імунних показників, стану системи антиоксидантного захисту. [132, 133]

Низька токсичність Амізону, відсутність побічних ефектів та доступність препарату дозволяє застосовувати Амізон в педіатрії (починаючи з 5-річного віку). Амізон успішно використовують для профілактики та лікування ГРВІ у часто та тривало хворіючих дітей, одночасно призначаючи антиоксиданти (вітаміни Е, А, С). Амізон ефективний при лікуванні таких вірусних інфекцій як кір, краснуха, вітряна віспа [131]. Рекомендується включати Амізон в комплексну терапію хворих на черевний тиф, замість фенілбутазонат амінофеназону, що застосовувався раніше. Амізон швидше ліквідує явища інтоксикації, не має негативного впливу на слизову оболонку травного тракту і кістковомозкове кровотворення, що має велике значення при лікуванні черевного тифу [131].

Відмічено, що Амізон сприяє суттєвому скороченню періоду інфекційного токсикозу, запалення в слинних залозах при епідемічному паротиті. Амізон виявляє позитивний вплив на імунологічні показники, про що говорить ліквідація Т-лімпопенії, дисбалансу субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, зниження рівня ЦІК і нормалізація їх молекулярного складу. У хворих на епідемічний паротит з проявами орхіту, пероральний прийом препарату доповнювали аплікацією на шкіру на боці ураження 0,5г. Амізону в 20% димексиді [115].

Включення Амізону в схему лікування гнійно-некротичних ускладнень діабетичної ангіопатії сприяє зменшенню тривалості синдрому ендогенної інтоксикації, прискоренню очищення та загоювання гнійних ран. Опубліковані найближчі результати використання Амізону при променевої терапії хворих на рак гортані, в лікуванні уражень нервової системи при оперізуючому герпесі, І.В.Путінцева представила дані про ефективність використання інтерферону та індуктору інтерферону Амізону в лікуванні хворих з численними пептичними виразками, вивчено вплив препаратів на гемостаз. Включення препаратів до терапії хворих з даним захворюванням спричиняло виразний позитивний вплив на показники імунітету: відмічена тенденція до нормалізації вмісту в сироватці крові CD<sub>3</sub><sup>-</sup>, CD<sub>4</sub><sup>-</sup>, CD<sub>8</sub><sup>-</sup>, CD<sub>22</sub>-клітин, імунорегуляторного індексу,



відновленню фагоцитарної активності моноцитів, фракційного складу ЦК. Одночасно відбувалось пригнічення процесів ПОЛ, підвищувалась активність ендогенної антиоксидантної системи. [115, 134]

Т.Г.Берестова та співав. [13] повідомили про ефективність використання Амізону в лікуванні серозних менінгоенцефалітів. Клінічну ефективність Амізону автори пов'язували із:

1. жарознижуючою дією і, відповідно, з нормалізацією біохімічних процесів в організмі,
2. синтезом ендогенних опіодних пептидів,
3. вираженою імуномодулюючою дією, через індукцію синтезу інтерферону і, відповідно, активацією ефекторних клітин; підсиленням експресії поверхневих антигенів, в першу чергу, головного комплексу гістосумісності; формуванням стану резистентності до вірусної інфекції, корекцією імунної відповіді. Також з інтерферогенними властивостями Амізону пов'язують і більш швидку санацію ліквору внаслідок ініціації імунної відповіді.

На підставі результатів клінічних та лабораторних досліджень встановлена ефективність використання Амізону при лікуванні хворих на грип, гнійно-фіброзний плеврит, а також при корекції метаболічних порушень у хворих на пневмонію. При цьому Амізон суттєво пригнічував активність ПОЛ, що виявлялось у зниженні в сироватці крові хворих на пневмонію концентрації малонового діальдегіду [18, 47, 136 ].

При вивченні морфологічних та біохімічних особливостей крові після застосування комбінації Амізону та Фітосорбенту при пневмонії було показано позитивний вплив даної комбінації на імунний статус пацієнтів, морфофункціональні властивості клітин крові і стан оксидантно-окислювальної системи Гайдаш І.С.,2001 з співавт відмітили особливості імунного статусу і будови клітин крові при лікуванні Амізоном [26] хворих на піодермії. Розроблено раціональний спосіб лікування хворих піодерміями з

використанням Амізону на основі вивчення клінічних, імунних та метаболічних показників, а також ультраструктурних властивостей клітин крові. Відмічена доцільність використання Амізону одночасно з антибіотиками (бензилпеніциліном, ампіциліном, оксациліном, гентаміцином, цефатаксимом). При цьому Амізон зберігає свої основні властивості, які часто більш виражені, ніж при самостійному застосуванні препарату. При цьому дія антибіотиків значно підсилюється. Але все ж таки, Амізон у порівнянні з іншими НПЗЗ є менш залежним від антибіотиків при поєднаному їх застосуванні. Крім того Амізон підсилює дію імунокорегуючих, детоксикаційних препаратів. Найбільш оптимальним є сумісне застосування Амізону з високими дозами аскорбінової кислоти та іншими вітамінами з антиоксидантною дією [131, 135, 147].

### **1.3. Протизапальні та антимікробні препарати в комплексній терапії генералізованого пародонтиту.**

Основні напрямки фармакотерапії дистрофічно-запальних захворювань пародонту обумовлені необхідністю впливу на мікроорганізми порожнини рота та патогенетичні механізми патологічного процесу в тканинах пародонту [7, 14, 39, 44, 98, 145 ].

Наявність мікробного фактору, як одного із основних в етіопатогенезі дистрофічно-запальних захворювань пародонту, обумовлює роль антимікробної терапії, як важливого ланцюга комплексного лікування. Зменшення кількості патогенної мікрофлори, затримка її розмноження блокує

каскад реакцій запального процесу на рівні екзогенних мікробних медіаторів. Враховуючи, що зубний наліт представляє собою колонії мікроорганізмів, не викликає сумнівів необхідність проведення гігієнічних заходів, а при необхідності навіть використання антимікробних засобів для попередження його утворення. На сьогодні вибір фармакологічних препаратів з різним діапазоном антибактеріальної активності при лікуванні генералізованого пародонтиту досить великий. При цьому, в основному, антимікробні препарати використовують місцево. Частіше в клінічній пародонтології застосовують антисептики, антибіотики, фітопрепарати у вигляді аплікацій, зрошень, ванночок, в складі лікувальних пов'язок та інстиляцій в пародонтальні кишени [41, 44, 119, 142].

Із антисептиків найчастіше використовують препарати йоду (йодинол, йоддицерин), окислювачі (перекис водню, калію перманганат), анілінові барвники, поверхнево-активні речовини, нітрофуранові препарати. Солі йодної кислоти мають пляшкоінгібуючу дію, високу окислювальну здатність, вони впливають на Грам-негативні анаероби та спірохети. Але ці препарати мають низьку активність відносно Грам-позитивної анаеробної мікрофлори пародонтальних кишень. Враховуючи роль анаеробів та змішаної мікрофлори в розвитку захворювань пародонту широко використовуються антибіотики та синтетичні хіміотерапевтичні препарати. Багато дослідників вказують на ефективність еритроміцину, тетрацикліну, лінкоміцину, канаміцину при лікуванні генералізованого пародонтиту. Але, при застосуванні даної групи препаратів треба враховувати швидкий розвиток у мікроорганізмів стійкості до них, можливість активації опортуністичних інфекцій, алергічних реакцій [29, 31, 44, 61, 142].

Наявність в пародонтальних кишнях грибів роду *Candida* у великій кількості обумовлює необхідність включення до комплексної терапії генералізованого пародонтиту протигрибкових препаратів, таких як клотримазол, міконазол, ломізил, ністатин, леворин, дифлюкан.

В клінічній терапії захворювань пародонту знайшли широке застосування фітопрепарати з антимікробним, протизапальним, стимулюючим регенерацію ефектом. Показана ефективність загального та місцевого використання таких фітопрепаратів як “Джерело”, “Світанок”. Перспективним напрямком лікування пародонтиту є використання пробіотиків – бактеріальних препаратів, отриманих із живих мікробних культур, які колонізують слизову оболонку та проявляють антагоністичні властивості по відношенню до патогенних мікроорганізмів (тобто корегують склад мікрофлори ротової порожнини). Використовуються такі пробіотики як лактобактерін, Ацилакт, біфідумбактерін, біфікол [33, 41, 44].

Завдяки своїй бактеріостатичній дії по відношенню до Грам-негативних бактерій та грибів в лікуванні генералізованого пародонтиту з успіхом використовують хлоргексидин та його похідні. На ранній стадії запалення пародонту широко застосовують засоби, здатні стабілізувати мембрани лізосом, а також стимулюючі утворення протизапальних агентів (кахетоламінів та стероїдних гормонів). До них відносяться похідні мефенамінової, саліцилової кислот, вітаміни (кислота аскорбінова, тіаміну хлорид, вітамін Р). Крім того вітаміни С, Е, Р знайшли широкий вжиток в лікуванні захворювань пародонту завдяки здатності знижувати підвищену проникливість мікросудин та стимулювати захисні механізми, що забезпечують припинення запального процесу. В місцевому лікуванні генералізованого пародонтиту застосовують комплекс вітамінів А, Е, К. Виразною протизапальною, протинабрякову дією мають глюкокортикостероїдні препарати. Їх застосовують у вигляді аплікацій, в складі лікувального пов'язок в комплексі із антисептиками, антибіотиками, вітамінами при прогресуючих дистрофічно-запальних процесах в пародонті. Найбільш часто використовують гідрокортизон, дексаметазон у вигляді офіціальних мазей, паст, пов'язок [15,39,44].

Значні досягнення пародонтології останніх років пов'язані із застосуванням ферментних препаратів. Крім некролітичної та муколітичної дії

вони мають протизапальні властивості. В пародонтології використовують трипсин, хемотрипсин, терилітин. Крім того, за даними Л.А.Хоменко,1978р. лізоцим може знижувати активність стафілококів, що відіграють певну роль в патогенезі генералізованого пародонти ту [42, 143].

При лікуванні генералізованого пародонтиту були запропоновані різноманітні препарати різного механізму дії, зокрема Метронідазол. Метронідазол відноситься до групи протипротозойних, антимікробних препаратів і є активним відносно трихомонад, лямблій. Метронідазол має також потужну бактерицидну дію по відношенню до анаеробних бактерій та фузобактерій. У зв'язку з чим цей препарат призначають при бактеріальних інфекціях органів грудної клітини, шлунково-кишкового тракту, сечових шляхів, що обумовлені анаеробними бактеріями, а також для терапії пацієнтів з гнійно-запальними захворюваннями органів черевної порожнини та м'яких тканин. В літературі приводяться випадки використання препарату як радіопротектора, для профілактики місцевих променевих уражень.

В стоматології Метронідазол використовують при лікуванні виразково-некротичного гінгівіту, виразкового стоматиту у дітей, а також для обробки каналів кореня зуба, інфікованого анаеробами. Його також вводять до пародонтальних кишень в сполученні із 0,1% хлоргексидином, після видалення підясенного зубного каменю і кюретажу (на ясеневий край накладали суміш, що складається із гепаринової мазі з Метронідазолом та хлоргексидином). Широке використання Метронідазол отримав в комплексному лікуванні гнійно-запальних процесів щелепно-лищевої ділянки, при больовій дисфункції скронево-нижньощелепного суглобу. Метронідазол ефективно застосовують для терапії виразкової форми червоного плаского лишая слизової оболонки порожнини рота, при лікуванні генералізованого пародонтиту, відома також протигерпетична активність Метронідазолу. Високоєфективним є використання Метронідазолу у вигляді гелю для ясен - "Метрогіл дента". [62, 67, 109, 118, 141,146].

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Клінічна характеристика хворих на генералізований пародонтит

Клініко-лабораторні дослідження згідно з поставленою метою та завданнями були проведені на 130 хворих на генералізований пародонтит з початковим -I та II ступенями захворювання.

Усі хворі на генералізований пародонтит були розділені на дві групи. Основну групу склали 95 (73,1%) хворих, яким у комплексному лікуванні застосовували Амізон та композицію Амізон-Метронідазол. Контрольну групу склали 35 (26,9%) хворих аналогічного віку, ступеня та характеру перебігу захворювання, яким проводили традиційне лікування генералізованого пародонтиту (табл.2.1).

*Таблиця 2.1*

#### Розподіл хворих на генералізований пародонти основної і контрольної груп

Групи хворих	Кількість хворих	Перебіг захворювання		Ступінь захворювання	
		Хронічний	Загострений	Початк.- I	II
Основна	95	48	47	30	65
%	73,1	50,5	49,5	31,6	68,4
Контрольна	35	15	20	12	23
%	26,9	42,3	57,7	34,3	65,7
В цілому	130	63	67	42	88
%	100	48,5	51,5	32,2	67,8

В основній групі хворих (95 осіб) початковий -I ступінь захворювання був у 30 осіб (31,6 %), II ступінь- у 65 (68,4 %). У контрольній групі хворих (яка складала 35 осіб) початковий-I ступінь захворювання був у 12 (34,3 %), II ступінь – 23 (65,7 %).

Згідно вікової періодизації обстежені хворі були представлені такими віковими групами (табл.2.2):

- 1) юнацького віку (18-21 рік) – 20 (15,4%),
- 2) I періоду зрілого віку (22-35) - 40 (30,8%),
- 3) II періоду зрілого віку (36-50) - 70 (53,8%).

Згідно даних, серед 130 (100%) хворих на генералізований пародонтит загострений перебіг захворювання виявлений частіше: у 67 пацієнтів (51,5%), хронічний - у 63 (48,5%) обстежених.

Розподіл хворих за статтю був таким: чоловіків – 58 (44,6%), жінок – 72 (55,4%). Серед обстежених переважали жінки 72 (55,4%). З них найбільша кількість – 37 (28,4%), була віком від 36 до 50 років, 21 (16,2%) – віком від 22 до 35 років та 14 (10,8%) – віком від 18 до 21 року. Аналогічна тенденція спостерігається і серед чоловіків: 33 (25,4%) віком від 36 до 50 років, 19 (14,6%) віком від 22 до 35 років та 6 (4,6%) чоловіків віком від 18 до 21 року.

У обстежених хворих (130) початковий-I ступінь генералізованого пародонтиту був діагностований у 42 (32,3%) осіб, II ступінь – у 88 (67,7%).

Хронічний перебіг генералізованого пародонтиту виявлений у 63 осіб (48,5 %), загострений - у 67 (51,5%) хворих.

При наявності скарг на захворювання внутрішніх органів хворих направляли на обстеження до профільних спеціалістів, які призначали їм відповідне лікування. Виявлені ураження мали хронічний перебіг, який суттєво не впливав на загальний стан пацієнтів.

При обстеженні супутні захворювання були виявлені у 92 хворих (70,8%) (табл.2.3).

Таблиця 2.2

## Клінічна характеристика обстежених хворих на генералізований пародонтит

Генералізований пародонтит	Кількість хворих	Стать		Вік						Ступінь захворювання			
		Чол.	Жін.	18-21		22-35		36-50		Поч.-I		II	
Хронічний перебіг	63	28	35	3	5	10	11	15	19	9	13	19	22
%	48,5	44,4	55,6	10,7	14,3	35,7	31,4	53,6	54,3	32,2	37,1	46,3	53,7
Загострений перебіг	67	30	37	3	9	9	10	18	18	4	16	26	21
%	51,5	44,8	55,2	10,0	24,3	30,0	27,0	60,0	48,7	13,3	43,3	55,3	44,7
В цілому	130	58	72	6	14	19	21	33	37	13	29	45	43
%	100	44,6	55,4	4,6	10,8	14,6	16,2	25,4	28,4	10,0	22,3	51,2	48,8



Таблиця 2.3

## Супутні захворювання хворих на генералізований пародонтит

Генералізов. пародонтит	Кількість хворих	Захворювання				
		Шлунково-кишкового тракту	Серцево-судинної системи	Ендокринної системи	Нервової системи	Захворювань декілька
Хронічний перебіг	41	28	7	7	2	16
%	44,6	68,3	17,0	17,0	4,9	39,0
Загострений перебіг	51	39	11	9	3	21
%	55,4	76,5	21,6	17,6	5,9	41,2
В цілому	92	67	18	16	5	37
%	100	72,8	19,6	17,4	5,4	40,0

Найчастіше ( $p < 0,02$ ) у всіх обстежених хворих на генералізований пародонтит з супутніми захворюваннями виявлені захворювання шлунково-кишкового тракту – 67 (72,8%) та серцево-судинної системи – 18 (19,6%). Слід відмітити, що у хворих з хворобами шлунково-кишкового тракту достовірно частіше ( $p < 0,02$ ) спостерігали загострений перебіг генералізованого пародонтиту – 39 (76,5%) проти 28 (68,3%). Певна кількість пацієнтів, 37 (40,0%), мала у анамнезі захворювання декількох систем.

## 2.2. Клініко-рентгенологічні та лабораторні методи обстеження

Усім 130 хворим на генералізований пародонти основної і контрольної групи було проведене комплексне обстеження тканин пародонта. Для встановлення діагнозу була використана класифікація захворювань пародонта М.Ф.Данилевського (1994).

При опитуванні деталізували скарги хворого: на кровоточивість, болючість, зміну кольору ясен, зуд в яснах, рухомість зубів та їх чутливість до подразників та т.п. Виясняли анамнез захворювання: початок хвороби, тривалість, характер розвитку і перебігу, методи попереднього лікування і його ефективність. З анамнезу дізнавались про фізичний стан хворого, спосіб життя, перенесені захворювання, спадкові фактори, які можуть спричинити розвиток генералізованого пародонтиту.

У класичну схему опитування також були введені спеціальні запитання, пов'язані з імунним статусом хворого. Зокрема з'ясували:

- Стан лімфоїдних органів: селезінки, мигдаликів, аденоїдів, апендикса
- Наявність простудних захворювань (особливо більше 3 разів на рік – ГРЗ, ГРВІ).
- Стійка (більше місяця ) субфібрильна температура невиявленої етіології
- Наявність спадкових хвороб.
- Цукровий діабет, алергії, колагенові захворювання, захворювання шлунково-кишкового тракту, ендокринні порушення, гормональна залежність, хронічний алкоголізм.
- Екологічні умови життя і праці.

Для об'єктивної оцінки стану тканин пародонта і клінічного перебігу генералізованого пародонтиту використовували показники пародонтальних

індексів PI (A.Russel, 1956), РМА (С.Parma, 1960). Стан пародонта оцінювали за допомогою основних клінічних тестів: зокрема визначали наявність і характер запалення у яснах (симптоматичний гінгівіт), глибину пародонтальних кишень, характер та інтенсивність виділення ексудату з них, кровоточивість ясен, патологічну рухомість зубів, рівень і характер резорбції кісткових структур альвеолярного відростка щелеп.

Для оцінки загальносоматичного статусу використовували висновки лікарів-терапевтів, гастроентерологів, ендокринологів, кардіологів, тощо.

Під час клінічного обстеження тканин пародонту проводили оцінку стану зубних рядів, прикусу, наявність зубо-щелепних деформацій і аномалій окремих зубів вуздечок губ і язика присінку рота, детальний огляд і оцінка тканин пародонта включали в себе: оцінку стану ясен (ясеневих сосочків, маргінальної і альвеолярної частин ясен) визначали їх колір, консистенцію, рель'єф ясеневого краю, наявність або відсутність кровоточивості, набряку. Оцінювали локалізацію і поширення симптомів захворювання (дифузна чи локальна).

Особливу увагу звертали на стан зубо-щелепної системи (стан вуздечок губ і язика, переддвір'я порожнини рота). Кількісну і якісну оцінку гігієнічного стану порожнини рота проводили за допомогою індекса гігієни Федорова-Володкіної(1977). Пародонтальні кишені досліджували зондуванням їх за допомогою спеціального пародонтального зонду, візуально встановлювали наявність грануляцій у кишені. Глибину кишені вимірювали з чотирьох сторін зуба (дистальної, медіальної, щічної, піднебінно-язичної) гладилкою або зондом із міліметровими поділками, враховували кількість і характер ексудату з пародонтальних кишень (серозний, серозно-гнійний, гнійний). Для більш повної характеристики кількості і характеру ексудату проводили пробу із бензидином за S.Sorin (1996). Наявність виразок дна і стінок пародонтальних кишень визначали за допомогою формалінової проби за С. Parma (1960).

Ступінь патологічної рухомості зубів визначали за Д.А.Ентіним 1957. Одночасно відмічали оголення й чутливість шийок зубів. Травматичну оклюзію визначали за допомогою методу А.Пушенко (1972) або копіювальної бумаги.

Велику увагу приділяли виявленню місцевих подразників пародонту (зокрема зубні відкладення, каріозні порожнини, неповноцінні пломби, відсутність контактного пункту, патологічний прикус, травматичні вузли, ортопедичні конструкції), які обтяжують перебіг дистрофічно-запального процесу в пародонті. При огляді враховували наявність, характер, кількість і локалізацію зубних відкладень, звертали увагу на інтенсивність утворення і відкладання зубного нальоту.

Характер патологічного процесу в кістковій тканині досліджували за допомогою внутрішньоротової і панорамної рентгенографії. Аналізуючи рентгенограми, враховували форму, висоту, стан верхівок міжальвеолярних перегородок, ступінь мінералізації губчатої речовини, стан кортикальної пластини, вид і ступінь резорбції міжальвеолярних перегородок, вираженість остеолізу, стан періодонтальної щілини, наявність кісткових кишень і т.д.

Захисні реакції тканин пародонту визначали за даними міграції лейкоцитів у ротову порожнину згідно з методикою М.А.Ясиновського (1931). Результати оцінювали за загальною кількістю лейкоцитів, процентним співвідношенням між живими і мертвими клітинами, а також за кількістю злушеного епітелію слизової оболонки порожнини рота. Реакцію адсорбції мікроорганізмів (РАМ) епітеліальними клітинами слизової оболонки ротової порожнини визначали за методикою М.Ф.Данилевського, А.П.Самойлова та Т.А.Біленчук (1985).

Для оцінки функціонального стану судин пародонта використовували пробу В.І.Кулаженко (1960). Мірою стійкості капілярів ясен є час утворення вакуумної гематоми. Дані проби Кулаженко покладені в основу індексу периферійного кровообігу (ІПК), який застосовували в якості об'єктивного

тесту для спостереження за динамікою змін проникності судин в процесі лікування.

Клітинний склад вмісту пародонтальних кишень досліджували за методикою М.П.Покровської та М.С.Макарова, адаптованою до умов ротової порожнини І.А.Бенюмовою. Це дає можливість судити про характер перебігу патологічного процесу та стан захисної реакції тканин пародонту, який характеризується різним ступенем фагоцитозу.

Для оцінки імуномодуючого впливу Амізону у хворих на генералізований пародонтит проводили загальний аналіз крові з підрахунком кількості лейкоцитів, абсолютної та відносної кількості лімфоцитів; визначення відсоткового вмісту та абсолютної кількості Т- і В- лімфоцитів у периферійній венозній крові з ліктевої вени. Дослідження стану гуморального імунітету проводили шляхом визначення концентрації імуноглобулінів А у змішаній нестимульованій слині методом радіальної імунодифузії за методикою запропонованою G. Mancini et al. (1965) з використанням наборів „Статус-К” і „Статус- И ”.

### **2.3. Мікробіологічні методи дослідження**

#### **2.3.1. Бактеріологічні дослідження.**

*Взяття матеріалу.* У хворих на генералізований пародонтит матеріал із пародонтальних кишень забирали стерильним тампоном, пункцією шприцем з абсцесів або після його розкриття скальпелем. У пацієнтів контрольної групи

для бактеріологічного аналізу брали зубний наліт, зважували та робили суспензію в стерильному фізіологічному розчині [76, 81, 95].

*Мікроскопічне дослідження.* Із взятого клінічного матеріалу готували бактеріологічні препарати, фарбували за Грамом. Проводили мікроскопію. Звертали увагу на морфологію мікроорганізмів, тінкторіальні властивості, наявність спор, включень, а також формених елементів крові - еритроцитів і лейкоцитів. У виготовлених таким чином препаратах виявляли домінування певних форм мікроорганізмів: стафілококів, стрептококів, Грампозитивних та Грамнегативних бактерій, звивистих мікробів, грибів роду *Candida* та ін.

*Бактеріологічне дослідження* [81, 95]. Проводили виділення чистої культури мікроорганізмів та її ідентифікацію. З урахуванням різноманітного спектру збудників дистрофічно-запальних процесів пародонта, первинні посіви матеріалу здійснювали за методом Дригальського на декілька диференційно-діагностичних поживних середовищ:

- Для виділення стафілококів - на жовточно-сольовий агар (ЖСА).
- Для виділення патогенних стрептококів та інших гемолітичних бактерій – кров'яний м'ясо-пептонний агар.
- Для виділення ентеробактерій (ешерихій, сальмонел, шигел, клебсієл, цитробактерій) - середовище Ендо.
- Для виділення псевдомонад, бактерій синьо-зеленого гною - середовище ЦПХ – м'ясо-пептонний агар з цетилпиридиній хлоридом (для пригнічення росту супутньої мікрофлори).
- Для виділення мікроскопічних грибів, дріжджеподібних грибів роду кандиди - середовище Сабуро.

*Для визначення кількості* патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів в 1 мл досліджуваного матеріалу здійснювали його послідовні десятикратні розведення: 1:10, 1:100, 1:1000, 1:10000, 1:100000 в стерильному фізіологічному розчині. Висівали по 1 мл кожного розведення в розплавлене та охолоджене до 45<sup>0</sup>С диференційно-діагностичне середовище [14].

Проводили *інкубацію мікроорганізмів* в умовах термостату при 37<sup>0</sup>С протягом 24-72 годин для аеробних та факультативно-анаеробних форм., в умовах анаеростату при 37<sup>0</sup>С - для анаеробних мікроорганізмів.

*Ознаки росту* оцінювали візуально. Досліджували та враховували при подальшій ідентифікації видові специфічні *культуральні* характеристики колоній мікроорганізмів:

- Розмір (діаметр в мм): крупні - 4-5 мм, середні - 2-4 мм, дрібні - менше 2 мм, точкові
- Форма: кругла, складна, різодна, амебоїдна
- Пігмент: внутрішньоклітинний або дифундуючий в середовище
- Прозорість
- Рельєф: гладкий, опуклий, куполоподібний, кратероподібний, ін.
- Профіль: плоский, краплеподібний, конусовидний та ін.
- Край: рівний, хвилеподібний, зубчатий, фестончатий та ін.
- Структура: однорідна, дрібно- або крупнозерниста, волокниста.
- Консистенція: суха, волога, слизиста.

*Чистоту колоній* оцінювали шляхом макроскопічного та мікроскопічного дослідження. Препарати із візуально чистих колоній фарбували за Грамом. Критеріями чистоти колоній були - однорідність, однотипність та однотинкторіальність. Одержані чисті колонії пересівали на відповідні поживні середовища, вирощували бактерії при 37<sup>0</sup>С протягом 24-72 годин.

*Ідентифікацію* виділених чистих культур проводили за рядом видових ознак:

- Морфологічні властивості
- Тинкторіальні властивості
- Культуральні ознаки

- Ферментативні властивості - характерні зміни після посіву на диференційно-діагностичне середовище Гіса внаслідок ферментації вуглеводів
- Антигенні властивості - аглютинація видовими імунними діагностичними сироватками
- Фактори патогенності
- Чутливість до бактеріофагів
- Чутливість до антибіотиків, що використовуються для видової диференціації

*Ідентифікацію до роду та виду [20, 95] для найбільш розповсюджених при генералізованому пародонтиті мікроорганізмів, проводили за такими специфічними ознаками:*

- Для стафілококів - росту в присутності 10-15 % NaCl, утворенню золотистого пігменту, виділенню  $\alpha$ -гемотоксину, плазмокоагулази, лецитовителази, анаеробної ферментації глюкози та маніту, чутливості до новобіоцину.
- Для стрептококів - характерного росту, гемолізу (типу  $\alpha$ - або  $\beta$ ) на кров'яному м'ясо-пептонному агарі, наявністю групоспецифічного антигену А - характерного для патогенних  $\beta$ -гемолітичних видів *Streptococcus pyogenes* та умовно-патогенних  $\alpha$ -гемолітичних (зеленящих), карієсогенних *Streptococcus mitis*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus sanguis*.
- Для дріжджеподібних грибів роду *Candida* - характерний ріст на елективному середовищі Сабуро, морфологічні ознаки при мікроскопії - овальні клітини, зернистість, брунькування, специфічного вигляду ниткоподібні клітини псевдоміцелію.

*Для кількісної оцінки вмісту мікробів в досліджуваному матеріалі за допомогою спеціального апарату підраховували колонії, що виростили в чашках Петрі із різних розведень. Проводили перерахунок на 1 мл вихідного*



матеріалу. Для підтвердження участі виділених із пародонтальних кишень мікробів в розвитку генералізованого пародонтиту матеріал повторно забирали через 2-3 дні. Патогенетичними чинниками запального процесу при генералізованому пародонтиті вважали мікроорганізми, які виявлялись при повторному дослідженні в концентрації, що не змінювалась або збільшувалась, порівняно з первинним посівом.

*Особливості виділення та ідентифікації облигатно-анаеробних мікроорганізмів.* Для росту облигатно-анаеробних мікроорганізмів необхідно створити суворі безкисневі умови. Тому для виділення бактерій цієї групи досліджуваний матеріал відразу після взяття розводили в стерильному фізіологічному розчині та засівали на поживні середовища - збагачений кров'яний м'ясо-пептонний агар та модифіковане середовище Кітта-Тороцці.

Середовище Кітта-Тороцці модифікували, додаючи до стандартного середовища 2% пептону, 1% глюкози, 0,2% дріжджового екстракту, гемін (5 мкг/мл), вітамін К (0,1 мкг/мл) і використовували для накопичення та зберігання виділених чистих культур облигатних анаеробів.

Кров'яний агар збагачений готували на основі Columbia agar (Bio Merieux, Франція), в який додавали 0,1% глюкози, 0,2% дріжджового екстракту, 0,1% натрію тіогліколяту, 0,05% цистеїну гідрохлориду, гемін (5 мкг/мл), вітамін К (0,1 мкг/мл), 10% крові.

Для диференціювання облигатно-анаеробної мікрофлори від факультативно-аеробної посіви на чашках з кров'яним агаром збагаченим поміщали в аеробні та анаеробні умови в термостат при температурі 36,6° на 48-96 годин. Анаеробні умови створювали в герметичних боксах – Gen box за допомогою газогенераторних пакетів Gen box anaer (Bio Merieux, Франція). Контроль анаеробіозу здійснювали, використовуючи анаеробних індикаторів (Bio Merieux, Франція).

Крім вищезазначених властивостей для ідентифікації анаеробів вивчали такі особливості – ріст в присутності ванкоміцину (7,5 мг/л) та канаміцину

(100 мг/л), ріст чи відсутність росту при додаванні жовчі (20%), пігментоутворення.

### **2.3.2. Визначення чутливості виділених чистих культур мікроорганізмів до хіміотерапевтичних препаратів.**

Для аеробних мікроорганізмів визначення чутливості проводили за методом серійних розведень.

1. Готували робочі розведення досліджуваних препаратів: Метронідазолу в диметилсульфоксиді (ДМСО), Амізону в стерильній дистильованій воді. Кінцева концентрація ДМСО в складі композицій з препаратами не перевищувала 3%, яка за даними наших попередніх досліджень не має прямої антимікробної дії.
2. Наступні концентрації препаратів (від 40 мг/мл до 1,25 мг/мл) одержували шляхом послідовних розведень в м'ясо-пептонному бульйоні.
3. В кожну пробу з відповідними концентраціями Метронідазолу, Амізону та їх композиції, вносили стандартну кількість ( $2 \times 10^3$ ) мікробних клітин.
4. Контролі:
  - Препаратів - в пробірки з м'ясо-пептонним бульйоном та всіма розведеннями препаратів культури бактерій не вносили.
  - Росту мікроорганізмів - в пробірки з м'ясо-пептонним бульйоном вносили лише суспензії культур мікробів в стандартних кількостях.
5. Інкубацію проб проводили при 37°C 24 години.
6. Облік результатів здійснювали по-перше, шляхом порівняння росту тест-мікроорганізмів в дослідних та контрольних пробах. Традиційно, для повністю розчинних препаратів, про наявність антимікробної дії свідчить прозорість в дослідних пробах

(відсутність або затримка росту) в порівнянні з контрольними мутними пробами (є ріст мікробів). В тих випадках, коли використовуються частково, або повністю не розчинні препарати, зробити остаточні висновки по мутності або прозорості середовища неможливо. Тому проводили висіви матеріалу з кожної проби (дослідних та контрольних) на чашки Петрі з м'ясо-пептонним агаром. Через 24-48 годин робили остаточні висновки про антимікробну дію препаратів за наявністю або відсутністю росту на цьому поживному середовищі. Для документації одержаних результатів чашки Петрі з висівами проб фотографували.

*Особливості визначення чутливості облигатно-анаеробних бактерій до Амізону.*

1. Готували робочі розведення Амізону в стерильній дистильованій воді. Робочі розведення дорівнювали 10-кратним концентратам досліджуваних розведень - від 400 мг/мл до 12,5 мг/мл.
2. До 13,5 мл розплавленого кров'яного агару збагаченого додавали 1,5 мл відповідного робочого розведення препарату, розводячи його таким чином в 10 разів і отримуючи остаточну досліджувану концентрацію Амізону.
3. На кожну чашку з відповідною концентрацією препарату засівали однакову стандартну кількість мікробних клітин – 1 бактеріологічну петлю.
4. Контроль росту культур – засів мікроорганізмів на кров'яний агар збагачений без Амізону.
5. Інкубацію проб проводили в анаеробних умовах при 36,6<sup>0</sup>С. Проміжний облік результатів здійснювали через 48 годин, остаточний – через 96 годин за наявністю чи відсутністю росту мікроорганізмів на поживному середовищі. Пригнічення росту відмічали при порівнянні дослідних та контрольних чашок Петрі.

б. Для документації одержаних результатів чашки Петрі з висівами проб фотографували.

*Тест-мікроорганізми:*

*Факультативно-аеробні* мікроорганізми: клінічні ізоляти із зубо-ясневих кишень від хворих на генералізований пародонтит - *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Candida species*, *Pseudomonas aeruginosa*. Музейний штам - *Bacillus subtilis*

*Облігатно-анаеробні* мікроорганізми: клінічні ізоляти із зубо-ясневих кишень від хворих на генералізований пародонтит - *Veillonella species*, *Bacteroides fragilis*, *Prevotella melaninogenica*, *Porphyromonas species*. Роди *Prevotella* та *Porphyromonas* були виділені із роду *Bacteroides* (визначник бактерій Берді, 9-те видання 1997 року). Ідентифікацію проводили за морфологічними, тинкторіальними, культуральними, біохімічними властивостями.

*Veillonella species*. Грам-негативні коки, розташовані парами, короткими ланцюжками, безсистемними скупченнями. Після 48 годин інкубації на збагаченому кров'яному агарі утворює гладенькі, непрозорі, сіруваті колонії S-форми. Росте в присутності ванкоміцину (7,5 мкг/мл) та канаміцину (0,1 мг/мл). Не ростуть при додаванні жовчі (20%). Каталазонегативні, утворюють сірководень, не виділяють індол.

*Bacteroides fragilis*. Грам-негативні поліморфні палички, зафарбовуються нерівномірно з вираженою зернистістю. Більш інтенсивне забарвлення паличок на кінцях робить їх схожими на спороутворюючі. При рості на Кітта-Тароцці модифікованому утворюють нитчасті форми. Після 48 годин інкубації на збагаченому кров'яному агарі утворюють круглі випуклі напівпрозорі колонії S-форми, сірувато-білого кольору, маслянистої консистенції. Каталазонегативні, індол не утворюють, гідролізують ескулін, виділяють індол, ферментують глюкозу, не ферментують рамному, тригалозу, маніт. Не мають гемолітичних властивостей.

*Prevotella melaninogenica*. Грам-негативні палички з закругленими кінцями, розташовуються поодиноці, парами, короткими ланцюжками. Виражений поліморфізм (від ниткоподібних до кокоподібних). Колонії S-форми до 3 мм в діаметрі. На 5-7 день інкубації утворюють темно-коричневий ендопігмент, до появи пігменту спостерігається яскраво-червоне світіння колоній під ультрафіолетовими променями. Росте в присутності канаміцину (0,1 мг/мл) та ванкоміцину (7,5 мкг/мл). Не росте в присутності жовчі (20%). Слабо виражений гідроліз ескуліну. Гідролізують крохмаль, ферментують глюкозу, лактозу, сахарозу до кислоти, не ферментують рамному. Індол не утворює, нітрати не відновлює.

*Porphyromonas species*. Грам-негативні короткі нерухливі неспороутворюючі палички. На збагаченому кров'яному агарі утворюють коричневі колонії S-форми. Не ростуть в присутності жовчі (20%). Не гідролізує ексулін, не ферментує лактозу. Утворює індол.

#### 2.4. Досліджувані препарати

*Амізон*, хімічна назва N-метил-4-бензилкарбамидопиридиній йодид - препарат з групи ненаркотичних анальгетиків. Має протизапальні, жарознижуючі, анальгезуючі, імуномодулюючі (інтерферогенні) властивості. Протизапальний ефект пов'язаний з антиоксидантною активністю, нормалізацією енергетичного обміну у вогнищі запалення, стабілізацією цитоплазматичних та лізосомальних мембран. В інструкції по медичному застосуванню препарату Амізон (затвердженою МОЗ України 26.10.96 № Р/97/70/16) відомості про антимікробну активність відсутні. Побічні ефекти (гіркота в роті, гіперсалівація, легкий набряк слизової

оболонки ротової порожнини) при застосуванні препарату яскраво не вираженні. Препарат малотоксичний, не впливає на систему кровотворення, не здійснює місцевопоздразнюючу дію, не має ульцерогенної, ембріотоксичної, мутагенної, тератогенної дії, не наділений алергічними якостями.

*Метронідазол*, хімічна назва 1-( $\beta$ -оксиетил)-2-метил-5-нітроїмідазол. Метронідазол має широкий спектр дії відносно найпростіших (трихомонад, лямблій). Застосовується для лікування гнійно-запального трихомонозу піхви, сечостатевого шляхів, лямбліозу, амебіазу. Є відомості про бактерицидні властивості препарату відносно анаеробних бактерій, а саме грамнегативних неспороутворюючих бактероїдів. В інструкції по медичному застосуванню препарату Метронідазол (затвердженою МОЗ України від 24.06.1993) відомості про застосування Метронідазолу для лікування мікробних запальних процесів ротової порожнини відсутні.

## 2.5. Статистична обробка отриманих результатів

Для обробки та аналізу отриманих даних застосовували *методи варіаційної статистики*: оцінки різниці між частотами появи ознаки в окремих серіях спостережень; порівняння середніх величин та середньоквадратичних відхилень. Для оцінки вірогідності різниці показників двох сукупностей, одержаних в процесі досліджень визначали ступінь розходження їх середніх за допомогою t-критерію Стьюдента.

*Вірогідність різниці* двох сукупностей та порівняння двох середніх оцінювали за параметричними та непараметричними критеріями (Стьюдента, Вілкоксона, Колмогорова-Смирнова).

Використовували спеціалізовані програми статистичного аналізу “Statistica for Windows”, електронні таблиці “Excel Statistica 7,0”, фірми Microsoft для комп’ютера 486 DX 2-66 AMD, та програму WHONET, призначену для обробки результатів з антибіотикостійкості мікроорганізмів [78, 87, 110].

### РОЗДІЛ 3

## ОСОБЛИВОСТІ СКЛАДУ МІКРОФЛОРИ ПАРОДОНТАЛЬНИХ КИШЕНЬ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СТУПЕНЯ ТА ХАРАКТЕРУ ПЕРЕБІГУ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ

### 3.1.Склад мікробних асоціацій у хворих на генералізований пародонти

Метою даного розділу дисертаційної роботи було визначення розповсюдженості окремих представників патогенних, умовно-патогенних мікробів та їх асоціацій у хворих на генералізований пародонтит. Бактеріологічні дослідження були проведені на двох групах хворих.

1-ша група хворих - 35 пацієнтів, хворих на генералізований пародонтит (дослідна група). Контрольну групу склали 35 осіб з клінічно здоровими тканинами пародонту. Матеріалом від хворих був вміст пародонтальних кишень, у пацієнтів контрольної групи - зубний наліт.

Спектр мікроорганізмів, виділених із пародонтальних кишень хворих на генералізований пародонтит та зубного нальоту пацієнтів контрольної групи, свідчить про їх різноманітну таксономічну приналежність, фізіологічні та патогенні особливості. Очевидно, що в патогенезі дистрофічно-запальних процесів при генералізованому пародонтиті приймають участь складні, багатокомпонентні асоціації мікроорганізмів [59, 60, 83, 85] (табл. 3.1, табл.3.2.).

Таблиця 3.1

**Частота виділення мікроорганізмів із пародонтальних кишень  
хворих на генералізований пародонтит**

Назви мікроорганізмів	Абсолютна кількість хворих			% виділення		
	Контро- льна група	Дослідна група		Контро- льна група	Дослідна група	
		1-й день	3-й день		1-й день	3-й день
Staphylococcus aureus	1	27	27	2,86	77,1 *	77,1 **
Staphylococcus epidermidis	13	24	24	37,1	68,6*	68,6**
Staphylococcus saprophyticus	9	19	19	25,7	54,3*	54,3**
β-гемолітичні стрептококи	0	12	12	0	34,2*	34,2**
α-гемолітичні стрептококи	26	30	30	74,3	85,7	85,7
Escherichia coli	4	5	4	11,4	14,3	11,4
Bacteroides species	3	28	28	8,6	80*	80**
Peptostreptococcus anaerobius	4	13	13	11,4	37,1*	37,1**
Treponema species	17	18	18	48,6	51,4	51,4
Fusobacterium species	2	10	10	5,7	28,6*	28,6**
Actinomyces species	3	16	16	8,6	45,7*	45,7**
Candida species	8	23	23	22,8	65,7*	65,7**
Veilonella species	1	15	15	2,8	42,9*	42,9**
Pseudomonas aeruginosa	0	3	2	0	8,6*	5,7**
Corynebacterium species	0	7	7	0	20*	20**

Примітки:

- \* - різниця показників в контрольній та дослідній групі (1-й день дослідження) достовірна,  $p < (0,001-0,05)$



2. \*\* - різниця показників в контрольній та дослідній групі (3-й день дослідження) достовірна,  $p < (0,001-0,05)$
3. \*\*\* - різниця показників в дослідній групі (порівняння 1-го та 3-го дня досліджень) достовірна,  $p < (0,001-0,05)$ .

Таблиця 3.2

**Ступінь мікробного обсіменіння пародонтальних кишень хворих  
на генералізований пародонтит**

Назви мікроорганізмів	Кількість мікробів в мл		
	Контрольна група	Дослідна група	
		1-й день	3-й день
Staphylococcus aureus	$(9,0 \pm 0,32) \times 10^1$	$(1,9 \pm 0,82) \times 10^4$ *	$(2,4 \pm 0,11) \times 10^4$ **
Staphylococcus epidermidis	$(3,5 \pm 0,21) \times 10^2$	$(7,4 \pm 0,1) \times 10^4$ **	$(6,9 \pm 0,09) \times 10^4$ **
Staphylococcus saprophyticus	$(8,8 \pm 0,19) \times 10^1$	$(5,8 \pm 0,2) \times 10^2$ *	$(4,9 \pm 0,18) \times 10^2$ **
β-гемолітичні стрептококи	0	$(4,3 \pm 0,06) \times 10^2$ *	$(5,8 \pm 0,2) \times 10^2$ **
α-гемолітичні стрептококи	$(1,2 \pm 0,13) \times 10^5$	$(2,5 \pm 0,03) \times 10^6$ *	$(3,9 \pm 0,23) \times 10^6$ **
Escherichia coli	$(2,2 \pm 0,14) \times 10^3$	$(9,2 \pm 0,24) \times 10^2$	$(1,2 \pm 0,05) \times 10^3$ ***
Bacteroides species	$(2,9 \pm 0,17) \times 10^1$	$(6,9 \pm 0,02) \times 10^5$ *	$(3,8 \pm 0,32) \times 10^6$ **, ***
Peptostreptococcus anaerobius	$(5,2 \pm 0,21) \times 10^3$	$(3,2 \pm 0,11) \times 10^5$ *	$(8,2 \pm 0,19) \times 10^5$ **, ***
Treponema species	Не визначали	Не визначали	Не визначали
Fusobacterium species	Не визначали	Не визначали	Не визначали
Actinomyces species	$(5,4 \pm 0,27) \times 10^3$	$(2,7 \pm 0,07) \times 10^3$ *	$(2,4 \pm 0,1) \times 10^3$ **
Candida species	$(1,8 \pm 0,06) \times 10^2$	$(1,4 \pm 0,76) \times 10^6$ *	$(2,7 \pm 0,13) \times 10^6$ **, ***
Veilonella species	$(7,3 \pm 0,27) \times 10^1$	$(2,3 \pm 0,08) \times 10^5$ *	$(1,9 \pm 0,17) \times 10^5$ **
Pseudomonas aeruginosa	0	$(1,9 \pm 0,05) \times 10^2$ *	$(2,3 \pm 0,15) \times 10^2$ **
Corynebacterium species	Не визначали	Не визначали	Не визначали

Примітки:

1. цифрами в таблиці представлено кількість мікробів в мл досліджуваного матеріалу
2. - різниця показників в контрольній та дослідній групі (1-й день дослідження) достовірна,  $p < (0,001-0,05)$
3. \*\* - різниця показників в контрольній та дослідній групі (3-й день дослідження) достовірна,  $p < (0,001-0,05)$
4. \*\*\* - різниця показників в дослідній групі (порівняння 1-го та 3-го дня досліджень) достовірна,  $p < (0,001-0,05)$

За частотою виявлення та концентрацією, в складі асоціацій, виділених мікробів від хворих на генералізований пародонтит домінує група анаеробних бактерій. Зокрема: бактероїди були виділені у 80% хворих, трепонеми у 51,4%, пептострептококи у 37,1%, вейлонели у 42,9% хворих. Високими були і концентрації анаеробних мікроорганізмів на 1-й день дослідження - *Bacteroides species*  $(6,9 \pm 0,02) \times 10^5$ /мл, *Peptostreptococcus anaerobicus*  $(3,2 \pm 0,11) \times 10^5$ /мл, *Veilonella species*  $(2,3 \pm 0,08) \times 10^5$ . На 3-й день в дослідній групі хворих також виділяли вищеназвані патогенетично-значущі анаероби. Достовірне збільшення концентрацій були встановлені для бактероїдів та пептострептококів. Частота виділення більшості анаеробів зі зубного нальоту у пацієнтів контрольної групи була достовірно меншою (бактероїди - 8,6%, пептострептококи - 11,4%, вейлонели - 2,8%).

Одержані факти узгоджуються з даними літератури, відносно анаеробних бактерій названих видів, відомих як мікробні чинники захворювань пародонта. Вони є активними продуцентами протеолітичних ферментів, у тому числі колагенолітичних ензимів, гіалуронідази, хондроїтин сульфатази. Ці ферменти розщеплюють колаген - основний білок тканини пародонта та глікозаміноглікан, присутні в сполучній тканині та кісткових хрящах. Це призводить до руйнування зв'язкового апарату зуба та підвищення його рухомості.

В контрольній групі пацієнтів з клінічно здоровим пародонтом закономірно виявляли представників зумовно-патогенної мікрофлори. Так,  $\alpha$ -гемолітичні стрептококи виявляли у 74,3% пацієнтів, в концентрації -  $(1,2 \pm 0,13) \times 10^5$ ; епідермальні та сапрофітні стафілококи відповідно у 37,1%  $((3,5 \pm 0,21) \times 10^2 / \text{мл}$  та 25,7%  $((8,8 \pm 0,19) \times 10^1 / \text{мл}$  пацієнтів. Актиноміцети виділяли у 8,6% осіб в концентрації  $(5,4 \pm 0,27) \times 10^3 / \text{мл}$ ; фузобактерії - у 5,7 пацієнтів. При порівнянні отриманих даних з показниками дослідної групи виявили достовірну різницю для концентрації  $\alpha$ -гемолітичних стрептококів, стафілококів, актиноміцетів.

Майже у всіх обстежених хворих на генералізований пародонтит на 1-й день дослідження з високою частотою та в патогенетично значущих концентраціях виділяли представників резидентної мікрофлори. Так,  $\alpha$ -гемолітичні стрептококи, виявлені у 85,7% хворих у концентрації -  $(2,5 \pm 0,03) \times 10^6$ ; епідермальні та сапрофітні стафілококи (відповідно у 68,%  $(7,4 \pm 0,1) \times 10^4 / \text{мл}$  та 54,3%  $((5,8 \pm 0,2) \times 10^2 / \text{мл})$  хворих. Актиноміцети були присутні у 45,7% хворих в концентрації  $(2,7 \pm 0,07) \times 10^3 / \text{мл}$ . У 28,6% пацієнтів виявляли фузобактерії. Їх протеолітичні ферменти приймають активну участь у розвитку пародонтиту, виразково-некротичного гінгівостоматиту. При руйнуванні фузобактерій, трепонем та бактероїдів звільнюються ендотоксичні ліпопротеїдні комплекси, вони індукують виділення макрофагами лізосомальних ферментів, які ушкоджують тканин пародонта [28]. Статистичний аналіз результатів, одержаних на 3-й день дослідження, показав, що достовірних змін концентрацій цих мікробів в пародонтальних кишнях не виявлено.

Серед 35 пацієнтів з генералізованим пародонтитом на 1-й та 3-й день дослідження у 77,1% пацієнтів були виділені патогенні види *Staphylococcus aureus* в концентрації відповідно  $(1,9 \pm 0,02) \times 10^4 / \text{мл}$  і  $(2,4 \pm 0,11) \times 10^4 / \text{мл}$ ; у 34,2% хворих  $\beta$ -гемолітичні стрептококи в концентрації  $(4,3 \pm 0,06) \times 10^2 / \text{мл}$  і  $(5,8 \pm 0,2) \times 10^2 / \text{мл}$ , у 8,6% хворих *Pseudomonas aeruginosa* в концентрації

$(1,9 \pm 0,05) \times 10^2$ /мл і  $(2,3 \pm 0,15) \times 10^2$ /мл. Статистично достовірного збільшення концентрацій патогенних стафілококів, стрептококів та псевдомонад не відмічено. Очевидно, ці види, виділені у хворих на генералізований пародонтит не були провідними патогенетичними чинниками процесу, але ускладнювали його перебіг. У пацієнтів контрольної групи псевдомонади та гемолітичні стрептококи не виділяли, частота виявлення та кількість золотистих стафілококів була достовірно меншою, ніж у дослідній групі.

Звертає на себе увагу висока частота виявлення у хворих на генералізований пародонтит в різні терміни дослідження дріжджеподібних грибів роду *Candida*. Вони є умовно-патогенними мікроскопічними грибами з широко-розповсюдженим носійством. За даними літератури вони можуть зустрічатися у 30-50% здорових людей на слизовій порожнини рота [7, 9, 16]. В контрольній групі практично здорові особи були носіями кандид в 22,8% випадків (різниця частоти виділення, та концентрації кандид  $(1,8 \pm 0,06) \times 10^2$ /мл) достовірно відрізнялися від показників дослідної групи.

Серед 80 відомих видів грибів роду *Candida* 20 можуть бути патогенними для людини. Кандидози різної локалізації та генералізований кандидомікоз виникають у ослаблених людей на фоні тривалої хіміотерапії, імунодефіцитів різного генезу, нейро-ендокринних змін [23, 24, 25]. Таким чином, досить високе виявлення (у 65,7% хворих на генералізований пародонтит) *Candida species* в пародонтальних кишнях в достовірно наростаючих концентраціях - від  $1,8 \pm 0,06 \times 10^2$ /мл (в контрольній групі) до  $2,7 \pm 0,13 \times 10^6$ /мл (в дослідній групі), може свідчити про зниження у хворих неспецифічної резистентності, імунодефіцити, хронічні дисбактеріози, хронічні інфекції, гормональні розлади в групі досліджуваних хворих та сприятливі умови для розвитку важких за клінічним перебігом захворювань порожнини рота. Одним із доказів цього є виявлення у 5,7 -8,6% хворих бактерій синьо-зеленого гною, які найчастіше спричиняють гнійно-запальні процеси, септицемії на фоні імунодефіциту.

Виявлена значна частота мікробних асоціацій (з високим вмістом анаеробних бактерій та кандид)у хворих на генералізований пародонтит. Можна припустити, що значну роль у виникненні та розвитку генералізованого пародонтиту відіграють облігатно-анаеробні бактерії та актиноміцети.

### **3.2. Залежність між складом мікрофлори пародонтальних кишень та ступенем розвитку і характером перебігу генералізованого пародонтиту**

Метою даного розділу було виявлення залежності між ступенем розвитку генералізованого пародонтиту та якісним і кількісним складом мікрофлори пародонтальних кишень. Крім того була визначена участь мікроорганізмів у загостреному перебігу генералізованого пародонтиту.

Для поставленої мети із 130 хворих на генералізований пародонтит. Ми обрали 45 пацієнтів із хронічним перебігом захворювання та 45 пацієнтів із загостреним перебігом захворювання, 35 осіб (контрольна група) склали пацієнти з клінічно здоровими тканинами пародонта.

Представлені цифри переконливо свідчать, що мікробний склад пародонтальних кишень залежить як від ступеню розвитку, так і від характеру перебігу дістропічно- запального процесу у пародонті.

Результати мікробіологічних досліджень свідчать про полімікробний склад пародонтальних кишень (табл.3.3).

**Частота виділення мікроорганізмів у хворих з хронічним перебігом  
генералізованого пародонтиту**

Назви мікроорганізмів	Абсолютна кількість хворих				% виділення			
	Контр. група n=35	Дослідна група n=45 Ступінь			Контр. група	Дослідна група Ступінь		
		Поч.-I n=18	I n=15	II n=12		Поч.-I	I	II
Staphylococcus aureus	1	2	3	3	2,86	11,1*	20,0**	25,0 ***, #
Staphylococcus pidermidis	13	15	9	6	37,1	83,3*	60,0**	41,7 ## ***, #
Staphylococcus saprophyticus	9	13	5	2	25,7	72,2*	33,3	16,6# ##
Гемолітичні стрептококи	26	12	7	3	74,3	66,7	46,7**	25,0*** ## ###
Escherichia coli	4	1	2	0	11,4	5,6	13,3	0***
Bacteroides species	3	7	10	11	8,6	38,9*	66,7**	91,7 ## ***, #
Peptostreptococcus anaerobius	4	3	8	7	11,4	16,7	53,3**	58,3 ## ***, #
Treponema species	17	8	8	6	48,6	44,4	53,3	50,0
Fusobacterium species	2	2	5	8	5,7	11,1	33,3**	56,6 ## ***, #
Actinomyces species	3	5	7	6	8,6	27,8*	46,7**	58,3 ## ***, #
Candida species	8	8	9	9	22,8	44,4*	60,0**	75,0 ## ***, #
Veilonella species	1	2	3	4	2,8	11,0*	20,0**	33,3 ## ***, #
Pseudomonas aeruginosa	0	0	0	1	0	0	0	8,3 ***, #
Corynebacterium species	0	1	3	2	0	5,6	20,0**	16,6# ##

Примітки:

1. \* - різниця показників в контрольній та дослідній групі (поч.-I ступінь пародонтиту) достовірна,  $p < (0,001-0,05)$
2. \*\* - різниця показників в контрольній та дослідній групі (I ступінь пародонтиту) достовірна,  $p < (0,001-0,05)$
3. \*\*\* - різниця показників в контрольній та дослідній групі (II ступінь пародонтиту) достовірна,  $p < (0,001-0,05)$
4. ## - різниця показників в дослідній групі (порівняння поч.-I та I ступенів) достовірна,  $p < (0,001-0,05)$ .
5. # - різниця показників в дослідній групі (порівняння поч.-I та II ступенів) достовірна,  $p < (0,001-0,05)$ .

При аналізі частоти виділення тих чи інших мікроорганізмів в залежності від ступіню розвитку генералізованого пародонтиту, відмічена послідовна зміна складу мікробних асоціацій. При зростанні ступеня захворювання поступово збільшується висіваємість облігатно-анаеробних бактерій з одночасним зменшенням виділення факультативно-аеробних мікроорганізмів. Так, при хронічному перебігу генералізованого пародонтиту поч.-I ступеня *Bacteroides* виділялись лише у 38,9% пацієнтів. У хворих із II ступенем ці мікроорганізми знайдені в 91,7% випадків. При цьому кількість мікроорганізмів в збільшується з  $(8,5 \pm 0,25) \times 10^4$  до  $(1,2 \pm 0,05) \times 10^6$  в мл (табл.3.4).

**Ступінь мікробного обсіменіння пародонтальних кишень хворих  
на генералізований пародонтит з хронічним перебігом**

Назви мікроорганізмів	Кількість мікробів в мл			
	Контрольна група n=35	Дослідна група n=45		
		Ступінь пародонтиту		
		Нач.-I	I	II
Staphylococcus aureus	$(9,0 \pm 0,32) \times 10^1$	$(5,9 \pm 0,21) \times 10^2$ *	$(6,9 \pm 0,19) \times 10^2$ **	$(1,3 \pm 0,06) \times 10^2$ #
Staphylococcus epidermidis	$(3,5 \pm 0,21) \times 10^2$	$(3,9 \pm 0,11) \times 10^2$	$(4,3 \pm 0,21) \times 10^3$ **, # #	$(1,1 \pm 0,03) \times 10^1$ ***, #
Staphylococcus saprophyticus	$(8,8 \pm 0,19) \times 10^1$	$(2,2 \pm 0,11) \times 10^3$ *	$(3,4 \pm 0,29) \times 10^1$ # #	$(4,6 \pm 0,22) \times 10^1$ #
гемолітичні стрептококи	$(1,2 \pm 0,13) \times 10^5$	$(5,3 \pm 0,20) \times 10^5$ *	$(3,0 \pm 0,16) \times 10^3$ **, # #	$(4,1 \pm 0,18) \times 10^3$ ***, #
Escherichia coli	$(2,2 \pm 0,14) \times 10^3$	$(7,1 \pm 0,34) \times 10^2$	$(5,0 \pm 0,21) \times 10^2$	0***, #
Bacteroides species	$(2,9 \pm 0,17) \times 10^1$	$(5,8 \pm 0,25) \times 10^4$ *	$(1,9 \pm 0,07) \times 10^5$ **	$(1,2 \pm 0,05) \times 10^6$ ***, #
Peptostreptococcus anaerobius	$(5,2 \pm 0,21) \times 10^3$	$(9,1 \pm 1,1) \times 10^3$	$(6,2 \pm 0,28) \times 10^5$ **, # #	$(6,4 \pm 0,31) \times 10^5$ ***, #
Treponema species	Не визначали	Не визначали	Не визначали	Не визначали
Fusobacterium species	Не визначали	Не визначали	Не визначали	Не визначали
Actinomyces species	$(5,4 \pm 0,27) \times 10^3$	$(3,6 \pm 0,17) \times 10^3$	$(2,9 \pm 0,12) \times 10^3$	$(4,8 \pm 0,67) \times 10^3$
Candida species	$(1,8 \pm 0,06) \times 10^2$	$(3,3 \pm 0,40) \times 10^2$	$(7,9 \pm 0,26) \times 10^5$ **, # #	$(3,8 \pm 0,08) \times 10^6$ ***, #
Veilonella species	$(7,3 \pm 0,27) \times 10^1$	$(4,4 \pm 0,20) \times 10^3$ *	$(2,3 \pm 0,07) \times 10^4$ **, # #	$(2,9 \pm 0,19) \times 10^4$ ***, #
Pseudomonas aeruginosa	0	0	0	$(2,4 \pm 0,18) \times 10^2$ ***, #
Corynebacterium species	Не визначали	Не визначали	Не визначали	Не визначали

Примітки:

- \* - різниця показників в контрольній та дослідній групі (поч.-I ступінь пародонтиту) достовірна,  $p < (0,001-0,05)$
- \*\* - різниця показників в контрольній та дослідній групі (I ступінь пародонтиту) достовірна,  $p < (0,001-0,05)$



3. \*\*\* - різниця показників в контрольній та дослідній групі (II ступінь пародонтиту) достовірна,  $p < (0,001-0,05)$
4. ## - різниця показників в дослідній групі (порівняння поч.-I та I ступенів) достовірна,  $p < (0,001-0,05)$ .
5. # - різниця показників в дослідній групі (порівняння поч.-I та II ступенів) достовірна,  $p < (0,001-0,05)$ .

*Peptostreptococcus anaerobius* при поч.-I ступені виділено у 16,7%, тоді як при II - у 58,3%. Кількісний вміст його зріс із  $(9,1 \pm 1,1) \times 10^3$  до  $(6,4 \pm 0,9) \times 10^5$  в мл. Та сама картина із *Veilonella* та *Fusobacterium*: поч.-I ступінь – 11% та 11,1%, II – 33,3% та 56,6% відповідно. Кількість вейлонелл збільшується, але не так, як інших анаеробів (лише в 6,5 разів). В той же час відсоток пацієнтів, у яких виділено *Staphylococcus epidermidis* та *Staphylococcus saprophyticus* при поч.-I ступені пародонтиту становить 83,3% та 72,2%, а при II – лише 41,7 та 16,6% відповідно, тобто зменшується в 2-2,5 рази. При цьому кількість хворих, що мають більш вірулентні *Staphylococcus aureus* навіть підвищується з 11,1% при поч.-I ступені до 25% - при II. Це може свідчити про певну роль золотистого стафілокока в розвитку генералізованого пародонтиту. При цьому кількість стафілококів в мл матеріалу зменшується в 5-48 разів. При подальшому розвитку захворювання відсоток виділення факультативно-аеробних стрептококів зменшується з 66,7% до 25%, кількість їх також знижується більше ніж в 100 разів. Виділення *Treronea species* практично не залежить від ступеню захворювання. У хворих із II ступенем хвороби *Escherichia coli* взагалі зникає, тоді як в контрольній групі (практично здорові донори) вона виділяється у 11,4%. Наведені дані говорять на користь того, що в процесі розвитку генералізованого пародонтиту аеробна мікрофлора поступово витискується облігатно-анаеробною. За нашими спостереженнями збільшення ступеню захворювання супроводжується збільшенням відсотку пацієнтів, у яких виділено актиноміцети (27,8% при поч.-I ступені, 58,3% – при

II), при цьому кількість мікробів статистично достовірно не змінюється. Несподіваним є факт збільшення відсотку виділення дріжджеподібних грибів роду *Candida* у хворих із II ступенем (75%), порівняно із пацієнтами з поч.-I ступенем (44,4%), що супроводжується підчищенням кількості клітин в мл матеріалу з  $(3,3 \pm 0,4) \times 10^2$  при поч.-I ступені (що майже не відрізняється від контролю) до  $(3,8 \pm 0,08) \times 10^6$  при II ступені. Це можливо є ще одним підтвердженням зростання імунодефіцитного стану пацієнтів із важким перебігом генералізованого пародонтиту. На користь цього свідчить і виділення *Pseudomonas aeruginosa* лише у хворих із II ступенем генералізованого пародонтиту. Описана нами тенденція зберігається і для пацієнтів із загостреним перебігом пародонтиту.

При аналізі результатів мікробіологічних досліджень виявлена статистично достовірна різниця у вмісті мікробної флори пародотальних кишень хворих із хронічним та загостреним перебігом генералізованого пародонтиту. Відмінності в першу чергу стосувалися не видового складу, а кількісного. Результати наведені в табл. 3.5, табл. 3.6.

Частота виділення стафілококів у хворих із хронічним та загостреним перебігом генералізованого пародонтиту незалежно від ступеня статистично не відрізняється, за виключенням *Staphylococcus epidermidis*, який при поч.-I ступені на 10% частіше виділявся на стадії загострення (табл.3.5).

При кількісній оцінці вмісту бактерій цього роду встановлено, що при поч.-I ступені захворювання розвиток загострення зумовлюють у першу чергу *Staphylococcus epidermidis*, кількість якого зростає при загостренні в 256 разів, тоді як *Staphylococcus aureus* – лише приблизно в 100 разів. Але при II ступені генералізованого пародонтиту загострення викликано головним чином золотистим стафілококом, концентрація якого в матеріалі збільшується порівняно із хронічним перебігом в 2.222 рази, а епідермального стафілокока тільки в 10 разів.

**Частота виділення мікроорганізмів у хворих  
з загостреним перебігом генералізованого пародонтиту**

Назви мікро- організмів	Абсолютна кількість хворих				% виділення			
	Контро- льна група n=35	Дослідна група n=45 Ступінь			Контро- льна група	Дослідна група Ступінь		
		Поч.-I n=15	I n=16	II n=14		Поч.-I	I	II
Staphylococcus aureus	1	2	3	4	2,86	13,3	18,8	28,6
Staphylococcus epidermidis	13	14	10	6	37,1	93,3*	62,5	42,8
Staphylococcus saprophyticus	9	11	6	2	25,7	73,3	37,5	14,3
гемолітичні стрептококи	26	12	8	6	74,3	80,0*	50,0	42,8*
Escherichia coli	4	1	3	0	11,4	6,7	18,8	0
Bacteroides species	3	6	12	13	8,6	40,0*	75,0*	92,9*
Peptostreptococcus anaerobius	4	3	8	10	11,4	20,0	50,0	71,4*
Treponema species	17	7	9	7	48,6	46,7	56,3	50,0
Fusobacterium species	2	2	5	10	5,7	13,3	31,3	71,2*
Actinomyces species	3	4	6	8	8,6	26,6	37,5	57,1
Candida species	8	6	9	11	22,8	40,0	56,3	78,5
Veilonella species	1	2	4	6	2,8	13,3	25,0	44,8*
Pseudomonas aeruginosa	0	0	0	1	0	0	0	7,1
Corynebacterium species	0	2	2	2	0	13,3	12,5	14,3

Примітки:

\* - різниця показників в групі хворих зі загостреним та хронічним перебігом аналогічного ступеня достовірна,  $p < (0,001-0,05)$

**Ступінь мікробного обмінення пародонтальних кишень хворих  
на генералізований пародонтит із загостреним перебігом**

Назви мікроорганізмів	Кількість мікробів в мл			
	Контрольна група n=35	Дослідна група n=45		
		Ступінь пародонтиту		
		Поч.-I	I-	II
Staphylococcus aureus	$(9,0 \pm 0,32) \times 10^1$	$(6,1 \pm 0,21) \times 10^4$ *	$(7,7 \pm 0,32) \times 10^4$ *	$(2,8 \pm 0,16) \times 10^5$ *
Staphylococcus epidermidis	$(3,5 \pm 0,21) \times 10^2$	$(1,0 \pm 0,11) \times 10^5$ *	$(6,8 \pm 0,26) \times 10^4$ *	$(1,2 \pm 0,09) \times 10^2$ *
Staphylococcus saprophyticus	$(8,8 \pm 0,19) \times 10^1$	$(9,8 \pm 0,41) \times 10^3$	$(6,6 \pm 0,29) \times 10^2$ *	$(1,0 \pm 0,04) \times 10^2$
Гемолітичні стрептококи	$(1,2 \pm 0,13) \times 10^5$	$(8,3 \pm 0,29) \times 10^6$ *	$(4,2 \pm 0,22) \times 10^3$	$(6,1 \pm 0,26) \times 10^3$
Escherichia coli	$(2,2 \pm 0,14) \times 10^3$	$(4,7 \pm 0,14) \times 10^3$ *	$(7,2 \pm 0,12) \times 10^2$	0
Bacteroides species	$(2,9 \pm 0,17) \times 10^1$	$(1,3 \pm 0,05) \times 10^5$	$(6,6 \pm 0,27) \times 10^6$ *	$(5,8 \pm 0,12) \times 10^7$ *
Peptostreptococcus anaerobius	$(5,2 \pm 0,21) \times 10^3$	$(3,0 \pm 0,1) \times 10^4$	$(7,1 \pm 0,38) \times 10^6$	$(7,6 \pm 0,31) \times 10^6$ *
Treponema species	Не визначали	Не визначали	Не визначали	Не визначали
Fusobacterium species	Не визначали	Не визначали	Не визначали	Не визначали
Actinomyces species	$(5,4 \pm 0,27) \times 10^3$	$(2,1 \pm 0,13) \times 10^3$	$(4,7 \pm 0,19) \times 10^3$	$(3,9 \pm 0,06) \times 10^3$
Candida species	$(1,8 \pm 0,06) \times 10^2$	$(6,1 \pm 0,20) \times 10^2$	$(2,6 \pm 0,14) \times 10^5$	$(8,7 \pm 0,18) \times 10^5$
Veilonella species	$(7,3 \pm 0,27) \times 10^1$	$(7,8 \pm 0,24) \times 10^3$	$(3,1 \pm 0,08) \times 10^5$ *	$(1,1 \pm 0,09) \times 10^6$ *
Pseudomonas aeruginosa	0	0	0	$(1,7 \pm 0,08) \times 10^2$
Corynebacterium species	Не визначали	Не визначали	Не визначали	Не визначали

Примітки:

\* - різниця показників в групі хворих зі загостреним та хронічним перебігом аналогічного ступеня достовірна,  $p < (0,001-0,05)$

Гемолітичні факультативно-аеробні стрептококи при загостреному перебігу генералізованого пародонтиту виділялись частіше, ніж при хронічному процесі як при поч.-I ступені хвороби, так і при II ступені (на

13,7% та 17,8 відповідно), але статистично достовірне зростання кількості бактерій в матеріалі відбувалось лише при поч.-I ступені хвороби.

Частота виділення кишкових паличок майже однакова при хронічному та загостреному перебігу процесу. Кількісний вміст *Escherichia coli* збільшується в 6,6 рази при загостренні тільки при поч.-I ступні.

Що стосується облігатних анаеробів, які визнані основними етіологічними агентами пародонтиту частота виділення бактерій групи *Bacteroides* та трепонем майже не змінюється при загостреному перебігу процесу. Висіваємість *Peptostreptococcus anaerobius*, *Fusobacterium species* та *Veilonella species* при поч.-I та I ступеню при хронічному та загостреному перебігу генералізованого пародонтиту статистично не відрізняється, тоді як при II ступені відсоток хворих, у яких виділені ці мікроорганізми при загостреному процесі, був достовірно вищий, ніж пацієнтів із хронічним процесом (для пептострептококів - на 13,1%, для фузобактерій на - 15,9%, для вейлонел – на 11,5%). *Pseudomonas aeruginosa* виділені при II ступені хвороби у однакової кількості випадків із хронічним перебігом, так і з загостреним.

Аналіз кількісного вмісту анаеробів в матеріалі показав, що при загостреному перебігу генералізованого пародонтиту кількість бактероїдів при поч.-I ступені майже не збільшується, а при I та II ступенях суттєво зростає (в 35 та 48 раз відповідно). Та сама картина і у пептострептококів – при загостренні процесу кількість цих бактерій збільшується у хворих з I та II ступенем в 12 разів не змінюючись у пацієнтів із поч.-I ступенем. Така ж тенденція і для вейлонел – відсутність достовірної різниці при поч.-I ступені та зростання кількості бактерій в матеріалі при зростанні ступеня процесу, так, при I ступеню кількість вейлонел зростає в 14 разів, при II – в 38 разів.

### **3.3. Антимікробна активність Амізону та Метронідазолу відносно клінічних ізолятів із пародонтальних кишень хворих на генералізований пародонтит**

Метою наступного фрагменту досліджень було мікробіологічне обґрунтування застосування композиції препаратів Амізон-метранідазол в комплексній терапії хворих на генералізований пародонтит.

Для реалізації поставленого завдання - мікробіологічного обґрунтування включення до комплексної терапії генералізованого пародонтиту композиції Амізон-метранідазол, дослідження проводили поетапно. На першому етапі оцінювали спектр антимікробної дії Амізону відносно факультативно-аеробних мікробів, виділених із пародонтальних кишень хворих на генералізований пародонтит. Другий етап передбачав вивчення дії препарату на облигатно-анаеробні бактерії, виділені у таких хворих.

#### **3.3.1. Вплив Амізону та Метронідазолу на факультативно-аеробну мікрофлору пародонтальних кишень хворих на генералізований пародонти.**

Результати, одержані на першому етапі проведених експериментів представлені в табл.3.7-3.9 та рис.3.1 - 3.11.

Таблиця 3.7

**Антимікробна активність Амізону, відносно факультативно-аеробної  
мікрофлори пародонтальних кишень  
хворих на генералізований пародонтит**

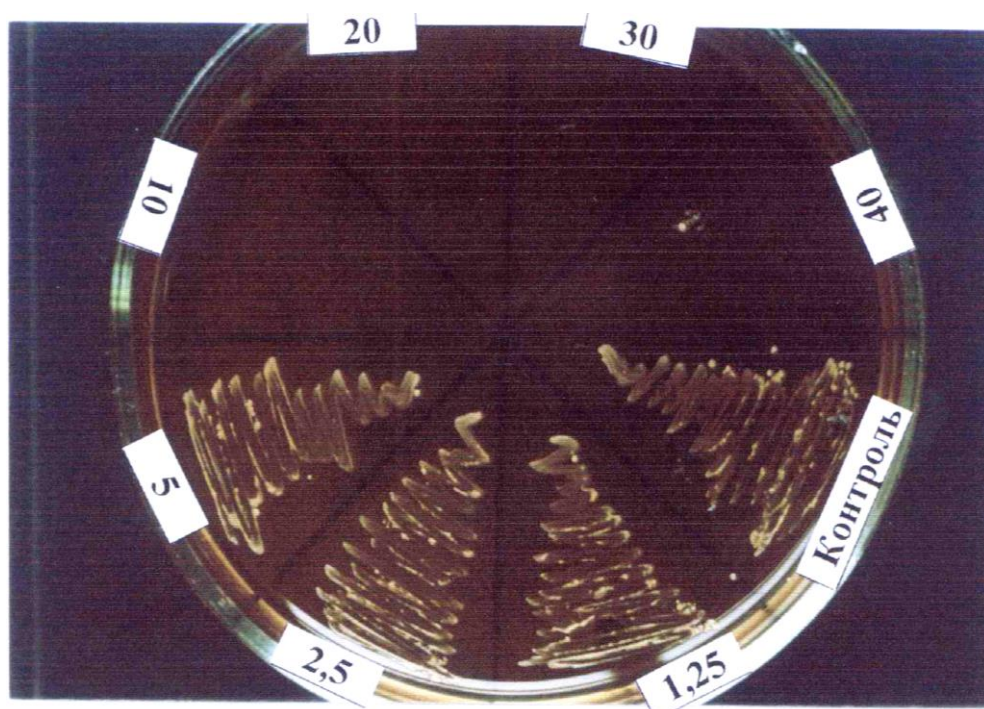
Тест- мікроорганізми- клінічні ізоляти	Концентрації препарату в мг/мл						
	40	30	20	10	5	2,5	1,25
Staphylococcus aureus	- бц	- бц	- бц	- бц	+	+	+
Escherichia coli	- бц	- бц	- бц	- бц	+	+	+
Bacillus subtilis - музейний штам	- бц	- бц	- бц	- бст	+	+	+
Candida species	- фц	- фц	- фц	- фц	- фц	- фц	- фст
Pseudomonas aeruginosa	- бц	- бц	- бст	+	+	+	+

Примітки:

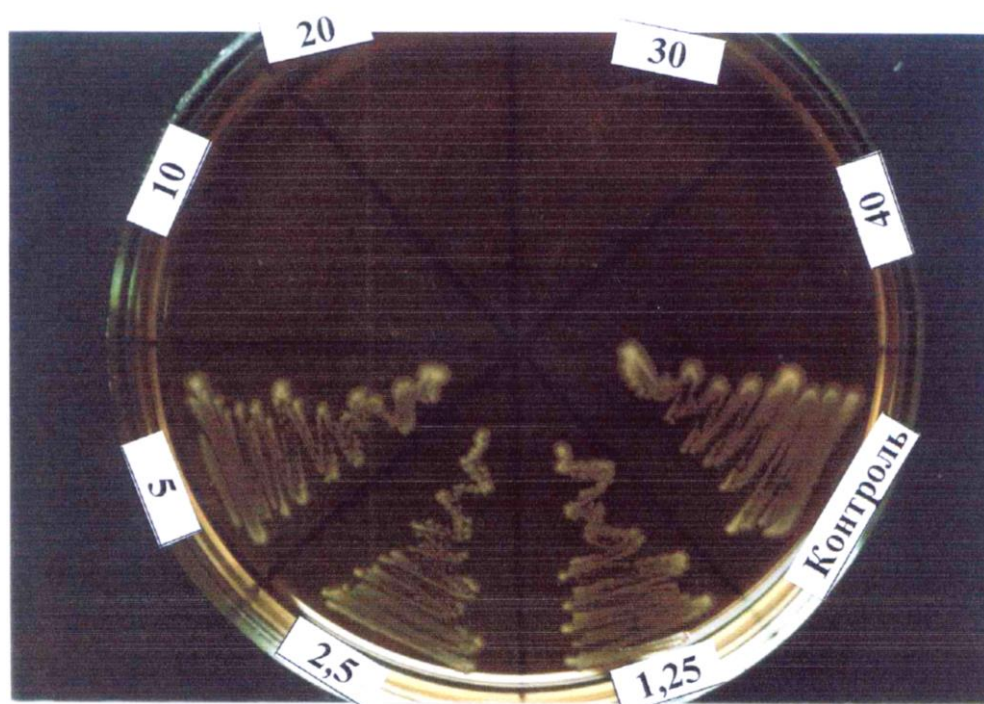
1. "-" - відсутність росту тест-мікроорганізмів
2. "+" - ріст мікроорганізмів в присутності препарату
3. бц - бактерицидна дія
4. фц - фунгіцидна дія
5. бст - бактериостатична дія
6. фст - фунгістатична дія

Препарат Амізон, антимікробні властивості якого раніше не були відомі, у даному дослідженні проявив себе як антибактеріальний та антигрибковий засіб. Спектр його дії є досить широким. Мінімальна пригнічуюча концентрація (МПК) бактерицидної дії відносно клінічних штамів *Staphylococcus aureus* була 10 мг/мл (рис.3.1); *Escherichia coli* - 10 мг/мл

(рис.3.2); *Pseudomonas aeruginosa* - 30 мг/мл (рис. 3.3); для спороутворюючих *Bacillus subtilis* (музейний штам) - бактерицидна дія - 20 мг/мл (рис.3.4) та 10 мг/мл - бактеріостатична.



**Рис.3.1. Вплив відповідних концентрацій Амізону (мг/мл) на ріст *Staphylococcus aureus***



**Рис.3.2. Вплив відповідних концентрацій Амізону (мг/мл) на ріст *Escherichia coli***



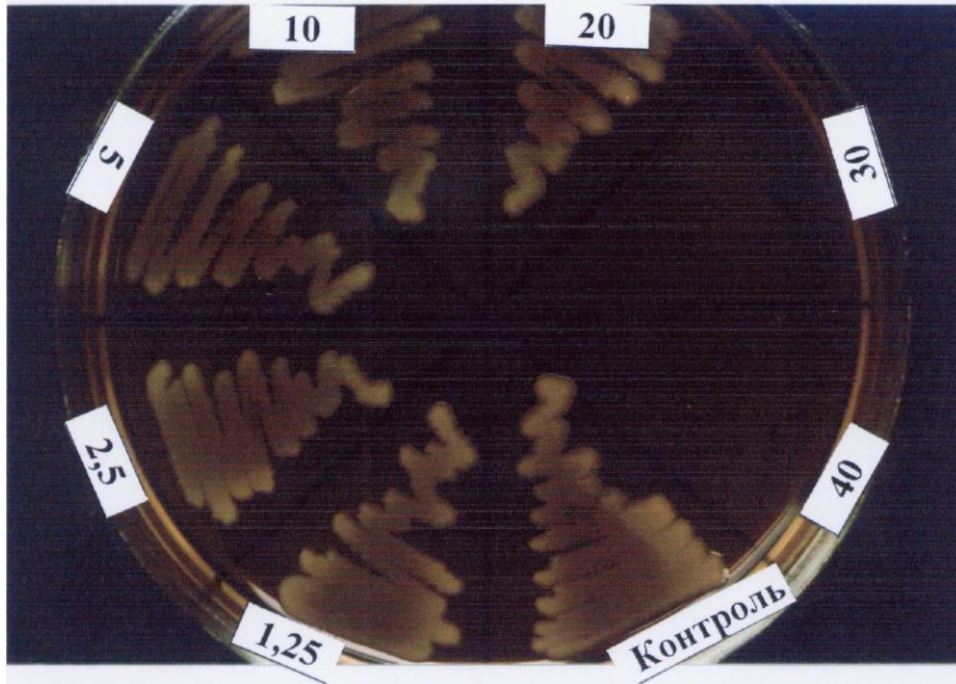


Рис. 3.3. Вплив відповідних концентрацій Амізону (мг/мл) на ріст *Pseudomonas aeruginosa*

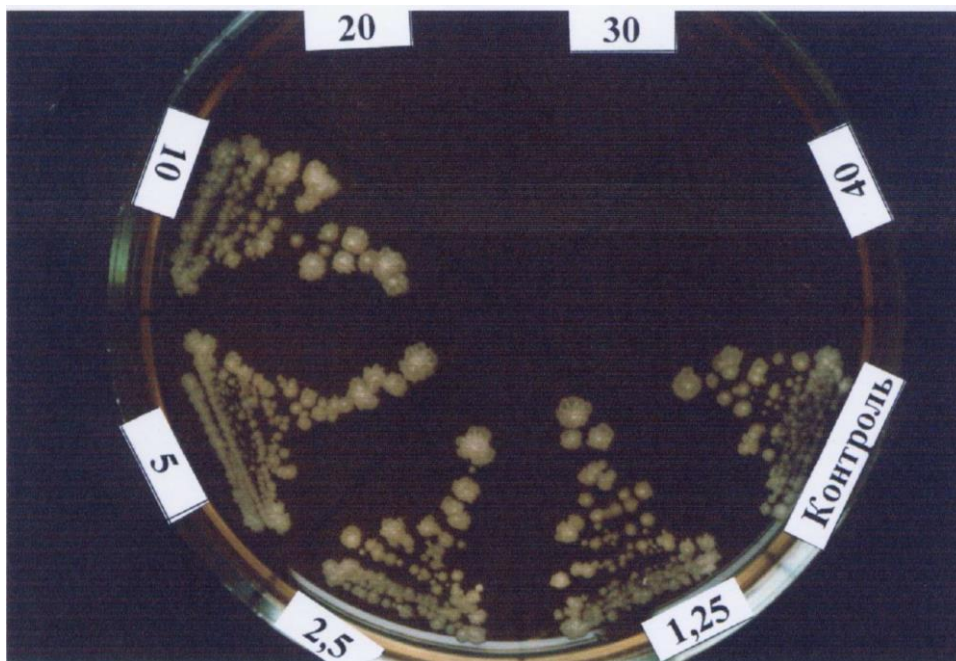
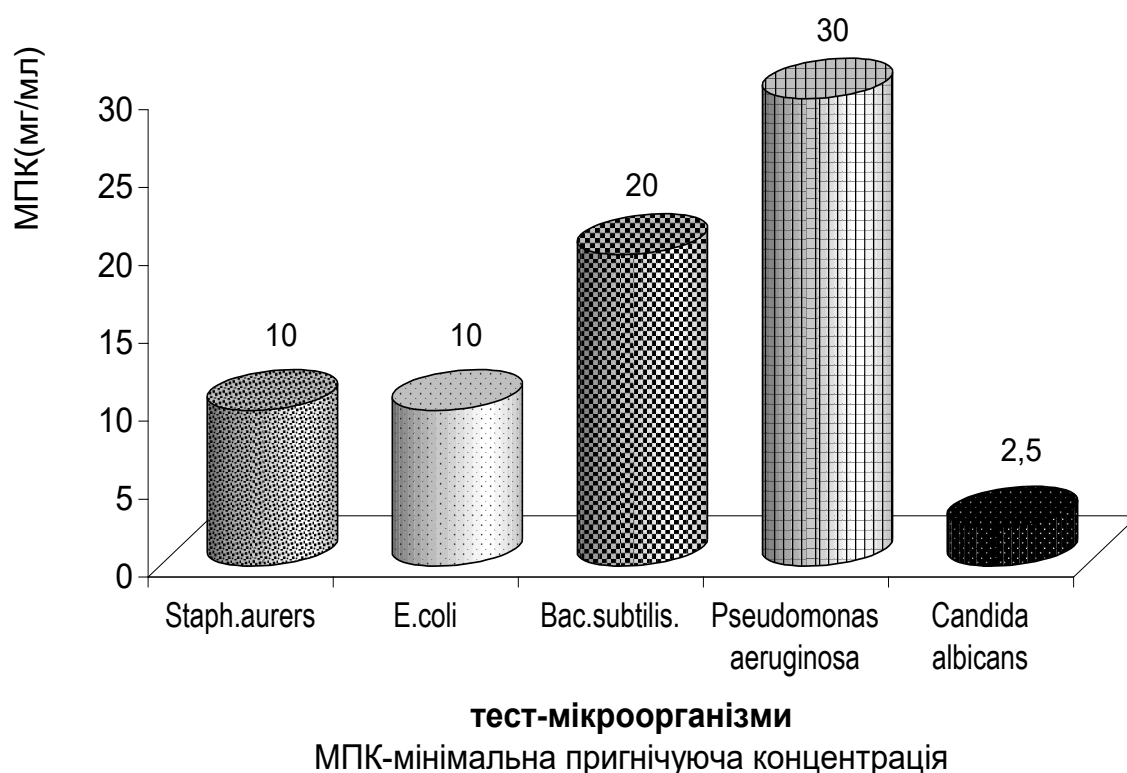


Рис. 3.4. Вплив відповідних концентрацій Амізону (мг/мл) на ріст *Bacillus subtilis*

Важливим моментом проведеного скринінгу є знаходження фунгіцидної (МПК - 2,5 мг/мл) та фунгістатичної (1,25 мг/мл) дії Амізону відносно клінічних ізолятів *Candida species*. Така нова мікробіологічна інформація про антибактеріальні та протигрибкові властивості Амізону є цінною. Вона розширює існуючі відомості про корисні властивості N-метил-4-бензилкарбамидопіридиній йодиду - Амізону, препарату з групи ненаркотичних анальгетиків. Антимікробна активність доповнює спектр фармакологічних ефектів препарату - протизапального, жарознижуючого, інтерферогенного. Це набуває особливого значення на фоні широкого розповсюдження антибіотикорезистентних, госпітальних ековарів золотистого стафілококу та бактерій синьо-зеленого гною. Вони є в складі мікробних асоціацій, які виділяються із пародонтальних кишень та приймають безпосередню участь в розвитку генералізованого пародонтиту.



**Рис.3.5. Антимікробна активність Амізону, відносно факультативно-аеробної мікрофлори пародонтальних кишень хворих на генералізований пародонтит**

Для комплексного лікування генералізованого пародонтиту нами була розроблена спеціальна методика з включенням Амізону до антимікробної терапії: препарат вводили до складу розчину для аплікацій на уражені зони ясен. Для перорального застосування цим хворим призначали Метронідазол, який має антипротозойну і антимікробну активність проти певних видів анаеробів. Важливе значення мала оцінка протимікробної ефективності Метронідазолу щодо клінічних ізолятів, виділених із пародонтальних кишень хворих на генералізований пародонтит. Результати представлені в табл. 3.8 та на рис.3.6 – 3.9.

Таблиця 3.8

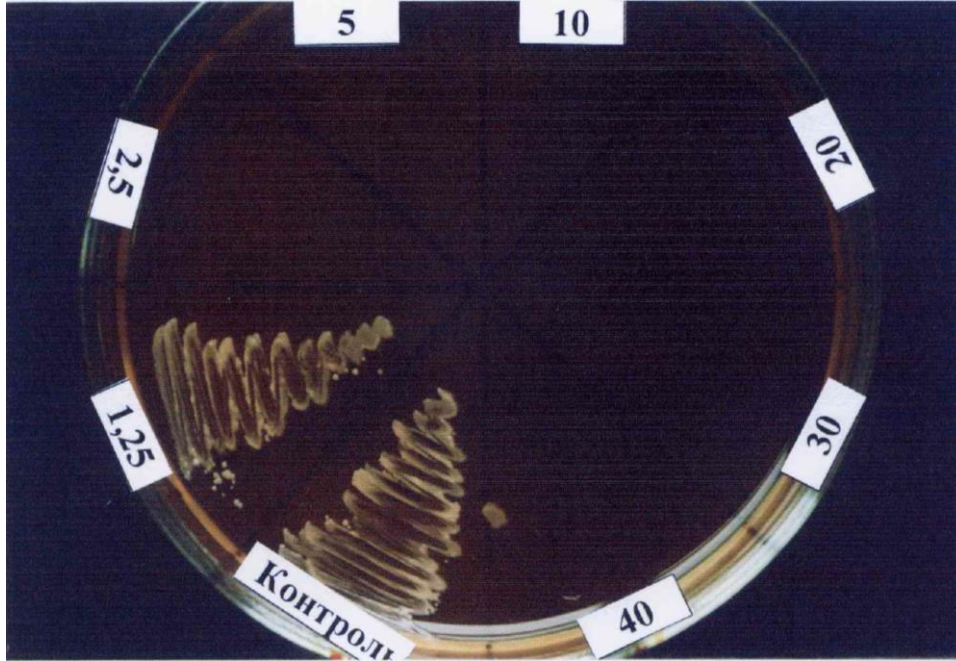
**Антимікробна активність Метронідазолу, відносно факультативно-аеробної мікрофлори пародонтальних кишень у хворих на генералізований пародонтит**

Тест-мікроорганізми-клінічні ізоляти	Концентрації препарату в мг/мл							
	40	30	20	10	5	2,5	1,25	
Staphylococcus aureus	- бц	- бц	- бц	- бц	- бц	- бц	- бц	- бст
Escherichia coli	- бц	- бц	- бц	- бц	- бц	- бц	- бц	- бц
Bacillus subtilis - музейний штам	- бц	- бц	- бц	- бст	+	+	+	+
Candida species	+	+	+	+	+	+	+	+
Pseudomonas aeruginosa	- бц	- бц	- бц	- бц	+	+	+	+

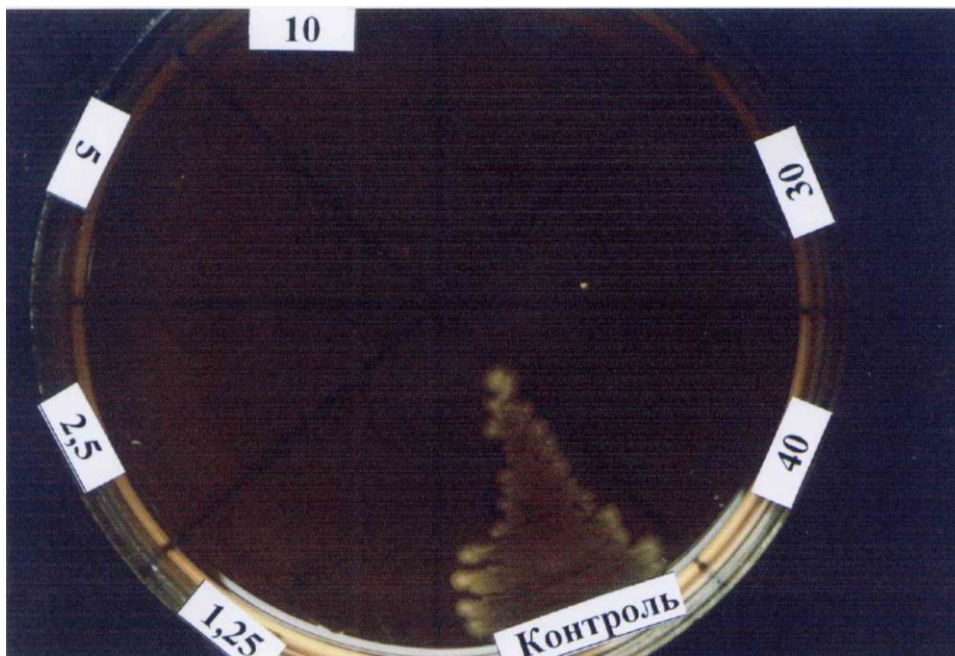
Примітки:

1. "-" - відсутність росту тест-мікроорганізмів
2. "+" - ріст мікроорганізмів в присутності препарату

3. бц - бактерицидна дія
4. фц - фунгіцидна дія
5. бст - бактеріостатична дія
6. фст - фунгістатична дія

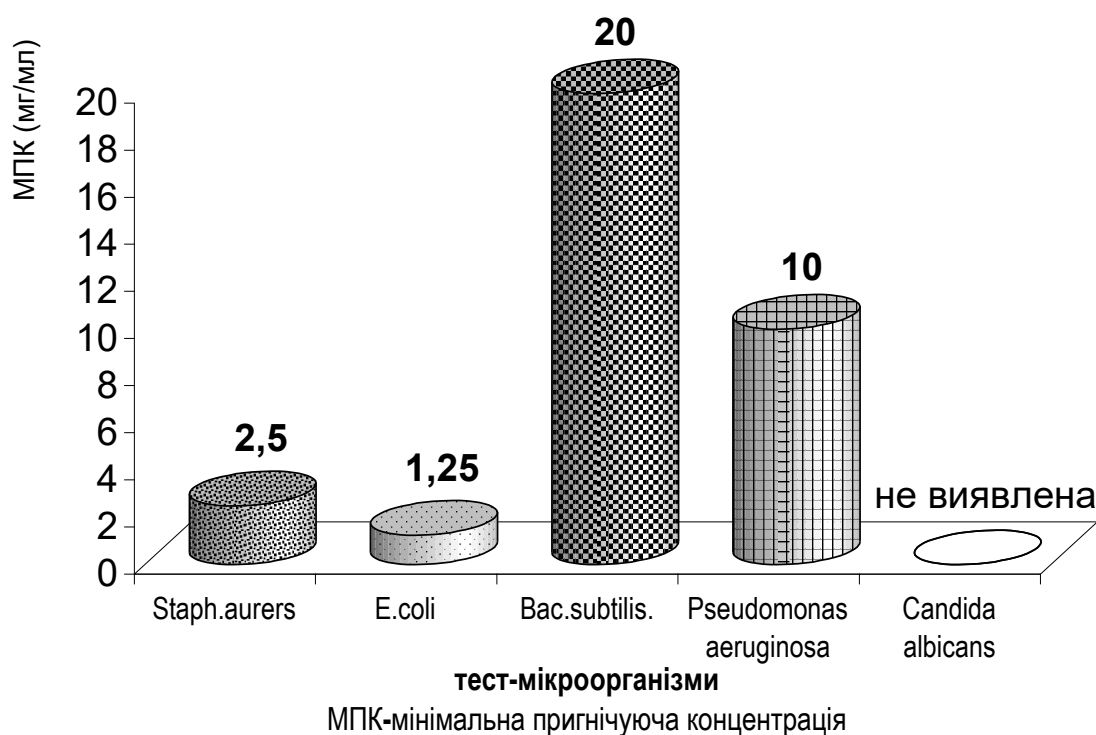


**Рис. 3.6.** Вплив відповідних концентрацій Метронідазолу (мг/мл) на ріст *Staphylococcus aureus*

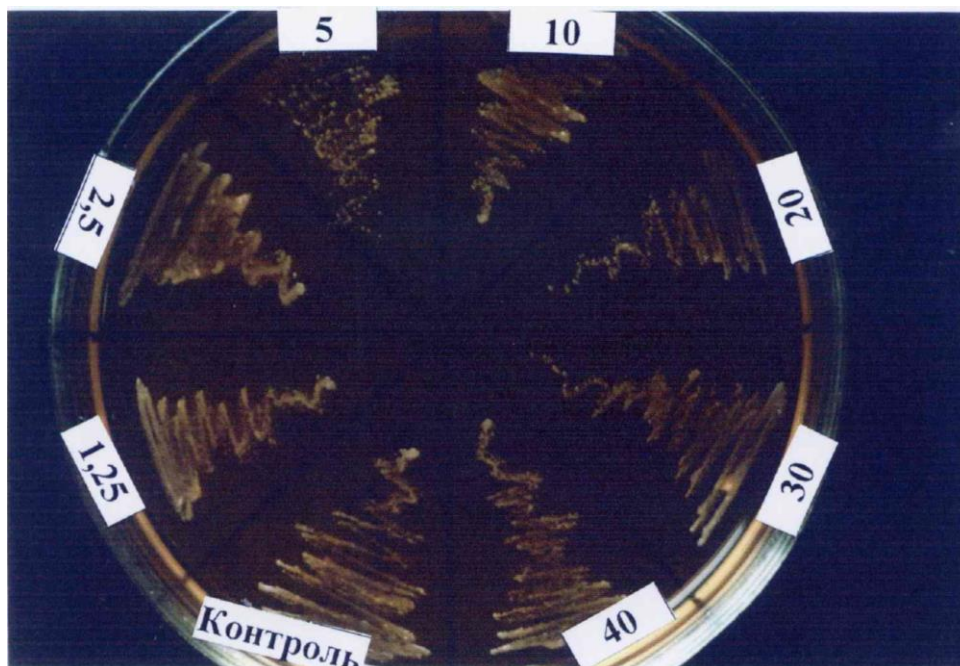


**Рис. 3.7.** Вплив відповідних концентрацій Метронідазолу (мг/мл) на ріст *Esherichia coli*

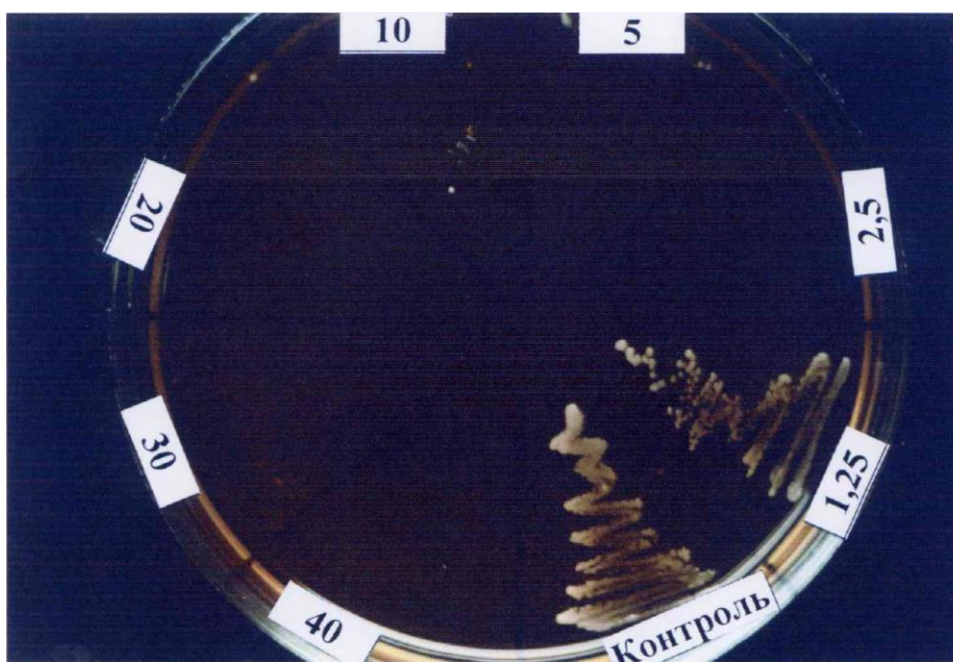
Була виявлена досить висока бактерицидна активність Метронідазолу, вища в 2-8 раз порівняно з Амізонам; бактерицидні МПК для *Staphylococcus aureus* - 2,5 мг/мл (рис.3.6) , для *Escherichia coli* - 1,25 мг/мл (рис.3.7), *Pseudomonas aeruginosa* - 10 мг/мл; Для *Bacillus subtilis* - бактерицидна дія - 20 мг/мл, бактеріостатична - 10 мг/мл, що аналогічно протимікробній активності Амізону. Фунгіцидної дії Метронідазол, на відміну від Амізону, не проявляє (рис. 3.8 - 3.10).



**Рис.3.8. Антимікробна активність Метронідазолу, відносно факультативно-аеробної мікрофлори пародонтальних кишень хворих на генералізований пародонтит.**



**Рис. 3.9.** Вплив відповідних концентрацій Метронідазолу (мг/мл) на ріст *Candida species*



**Рис. 3.10.** Вплив відповідних концентрацій Амізону (мг/мл) на ріст *Candida species*

Для виявлення можливого конкуруючого, взаємного нейтралізуючого або синергічного ефекту на заключному етапі досліджень перевіряли антимікробну активність композиції Амизон-Метронідазол у співвідношенні 1:1 (табл. 3.9 та на рис.3.11).

Таблиця 3.9

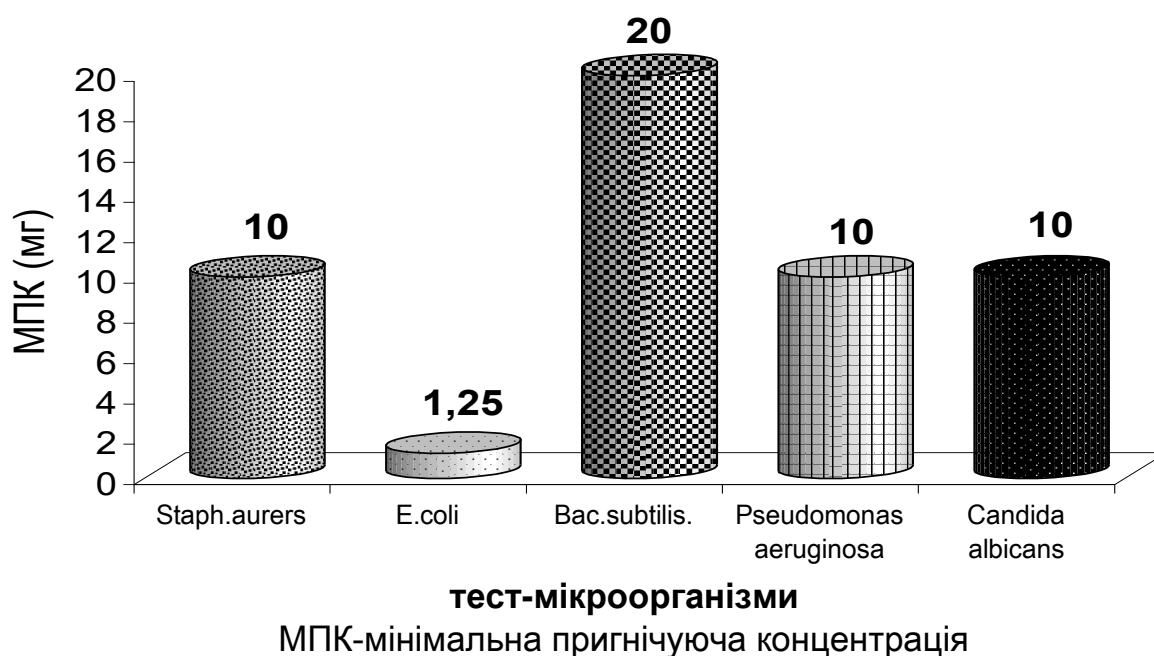
**Антимікробна активність композиції Метронідазолу з Амизоном  
відносно факультативно-аеробної мікрофлори пародонтальних кишень  
у хворих на генералізований пародонтит**

Тест- мікроорганізми - клінічні ізоляти	Концентрації препарату в мг/мл						
	40	30	20	10	5	2,5	1,25
Staphylococcus aureus	- бц	- бц	- бц	- бц	- бст	- бст	+ +
Escherichia coli	- бц	- бц	- бц	- бц	- бц	- бц	- бц
Bacillus subtilis - музейний штам	- бц	- бц	- бц	- бст	+ +	+ +	+ +
Candida species	- фц	- фц	- фц	- фц	- фст	+ +	+ +
Pseudomonas aeruginosa	- бц	- бц	- бц	- бц	+ +	+ +	+ +

Примітки:

1. "-" - відсутність росту тест-мікроорганізмів
2. "+" - ріст мікроорганізмів в присутності препарату
3. бц - бактерицидна дія
4. фц - фунгіцидна дія
5. бст - бактеріостатична дія
6. фст - фунгістатична дія

Було виявлено, що одночасне застосування обох препаратів не впливає на бактерицидну та бактериостатичну дію відносно клінічних ізолятів *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Bacillus subtilis*. Антикандидозна активність Амізону в присутності Метронідазолу дещо зменшувалась (в 2 рази). Цей факт не має суттєвого значення, тому що ці препарати вводяться в організм хворих різними шляхами. Але при створенні антимікробних композицій для місцевого застосування доцільно враховувати можливість пригнічення Метронідазолом фунгіцидної дії Амізону.



**Рис.3.11. Антимікробна активність композиції Амізону з Метронідазолом відносно факультативно-аеробної мікрофлори пародонтальних кишень хворих на генералізований пародонтит**

Таким чином, доведена виражена протимікробна активність Амізону відносно факультативних аеробів як самостійного препарату, так і в комплексі з Метронідазолом.



### 3.3.2. Вплив Амізону на облігатно-анаеробну мікрофлору пародонтальних кишень хворих на генералізований пародонтит.

Результати, одержані на другому етапі дослідження наведені в табл.3.10 та рис. 3.12-3.19.

Всі мікроорганізми даного експерименту, виділені від хворих на генералізований пародонтит загостреного перебігу.

Таблиця 3.10

#### Антимікробна активність Амізону відносно облігатно-анаеробної мікрофлори пародонтальних кишень хворих на генералізований пародонтит

Тест- мікроорганізми- клінічні ізоляти	Концентрації препарату в мг/мл						
	40	30	20	10	5	2,5	1,25
Bacteroides fragilis	- бц	- бц	- бц	+ пр	+ пр	+ пр	+ пр
Prevotella melaninogenica	- бц	- бц	+ пр	+ пр	+ пр	+ пр	+ пр
Porphyromonas species	- бц	- бц	+ пр	+ пр	+ пр	+ пр	+ пр
Veillonella species	- бц	- бц	- бц	- бц	+ пр	+ пр	+ пр

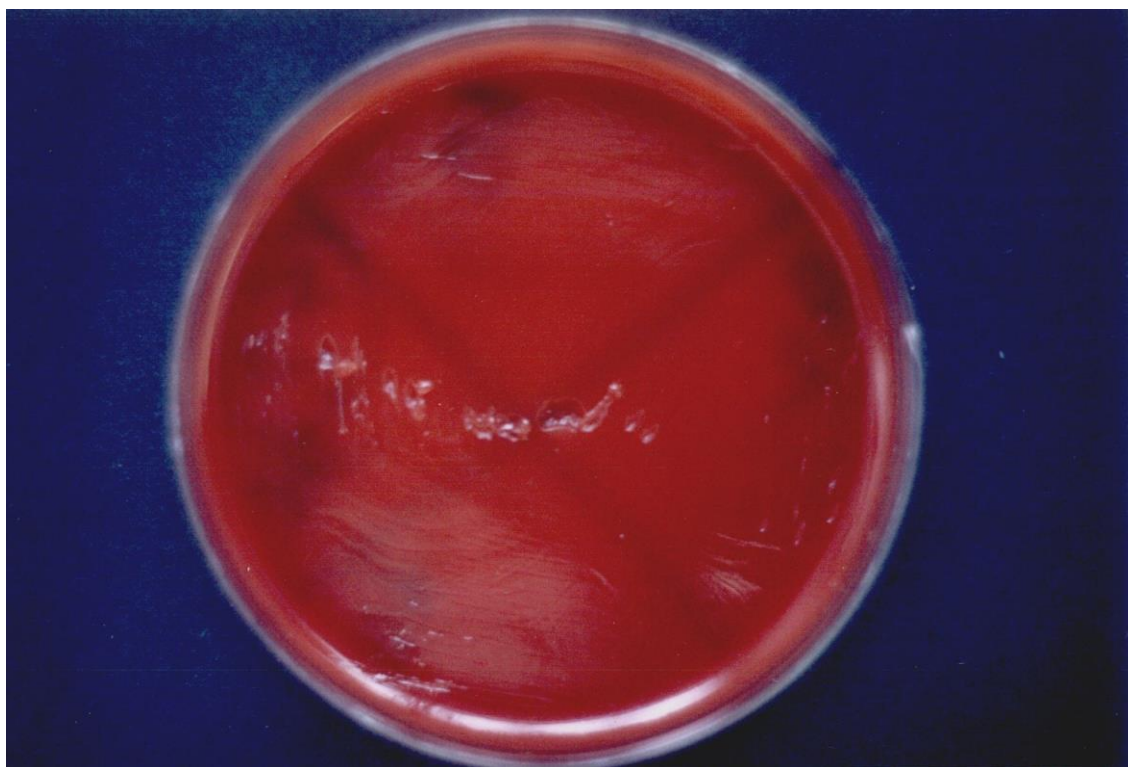
Примітки:

1. "-" - відсутність росту тест-мікроорганізмів
2. "+" - ріст мікроорганізмів в присутності препарату
3. бц - бактерицидна дія
4. пр – пригнічення росту

Вибір саме цих представників анаеробної мікрофлори був обумовлений кількома причинами. По-перше, намагались представити широкий спектр

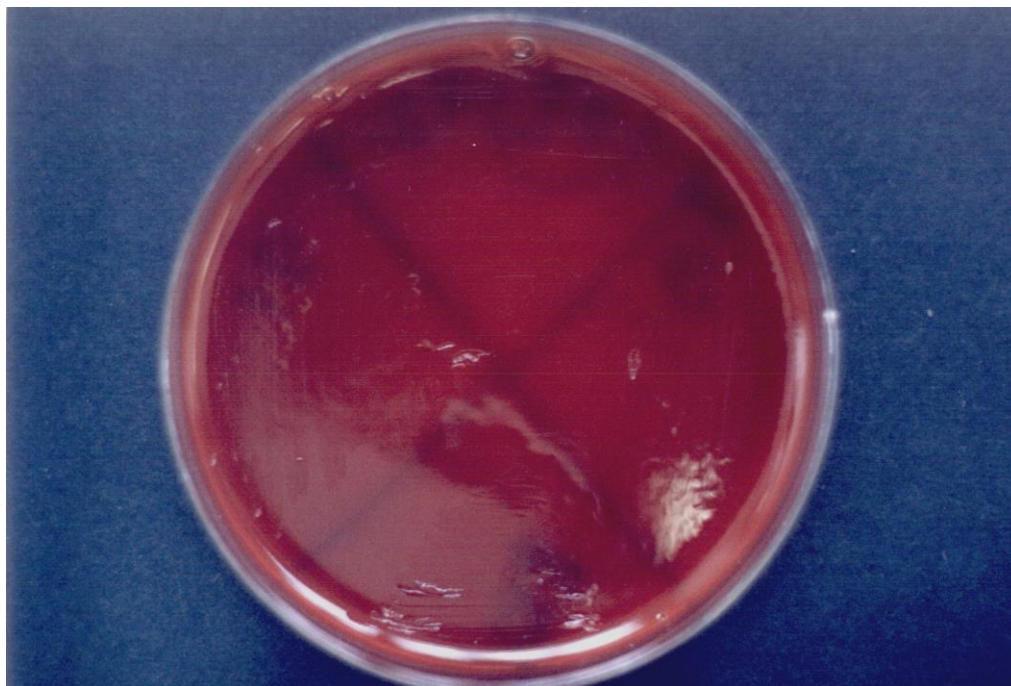
анаеробних бактерій і дослідити вплив Амізону на представників різних родів мікроорганізмів. По-друге, вибір цих збудників пояснюється високою частотою їх висівання при генералізованому пародонтиті. Так, згідно проведених досліджень, представники роду *Veillonella* у хворих на пародонтит зустрічаються у 14 разів частіше, ніж в контрольній групі, досліджувані бактерії інших родів- майже в 10 разів частіше (табл. 3.1). І, нарешті, їх великим значенням в розвитку пародонтиту. Наприклад, *Prevotella melaninogenica* – це єдиний мікроорганізм, здатний розщеплювати не лише денатурований, а і нативний колаген ясен, що призводить до руйнування протеїнової стромы десни та кістки альвеолярного відростка.

Як видно із представлених фотографій, Амізон проявляє антимікробні властивості по відношенню до всіх досліджуваних анаеробних мікроорганізмів. В концентрації 40 мг/мл препарат проявляє виражену бактеридну дію на всі анаероби (рис.3.12).



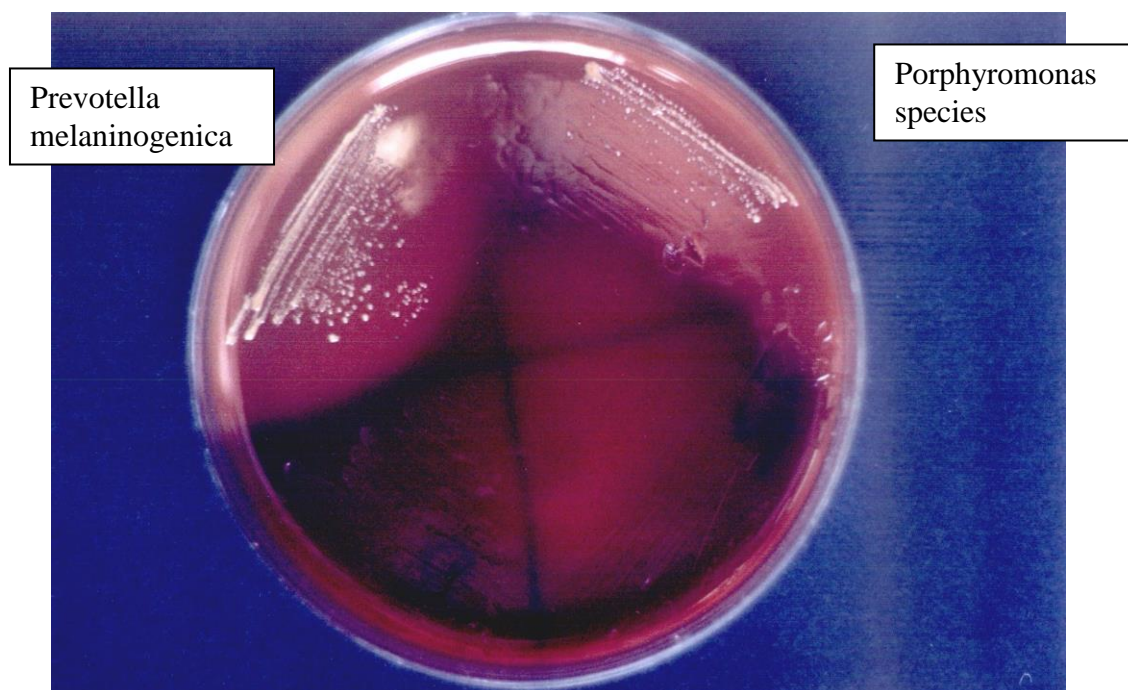
**Рис.3.12. Концентрація Амізону – 40 мг/мл (4%)**

Як видно із наступної фотографії (рис.313) Амізон в концентрації 30 мг/мл проявляє таку ж активність.



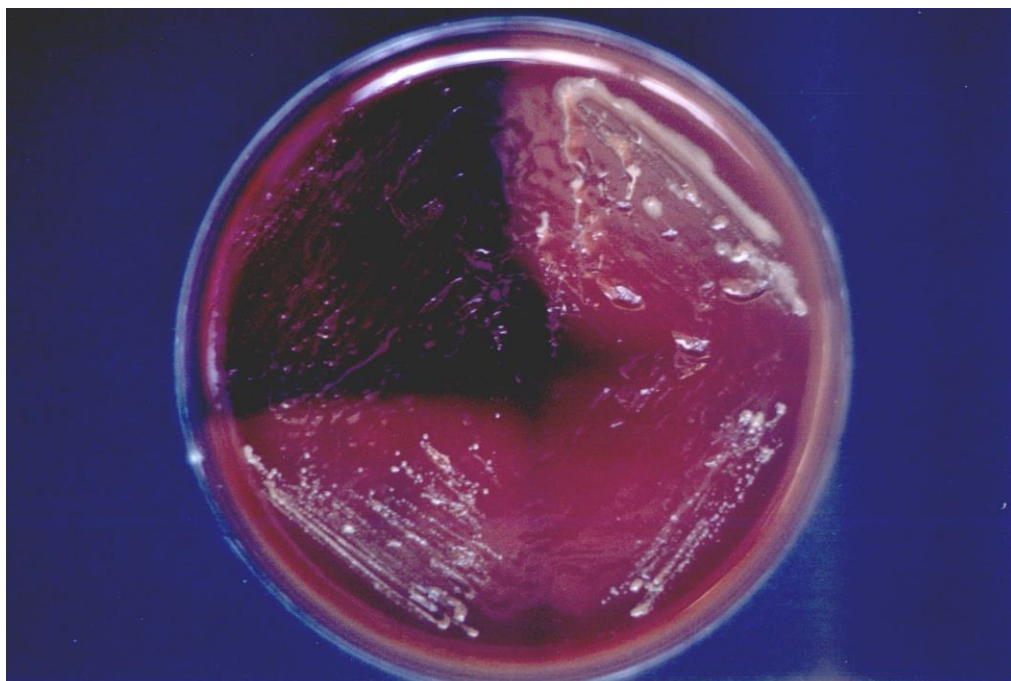
**Рис. 3.13. Концентрація Амізону – 30 мг/мл (3%)**

Представники споріднених родів *Prevotella melaninogenica* та *Porphyromonas species* однаково реагують на досліджуваний препарат – в присутності 2%, 1% та 0,5% Амізону їх розмноження не зупиняється, а лише гальмується (рис.3.14, 3.15 та 3.16).



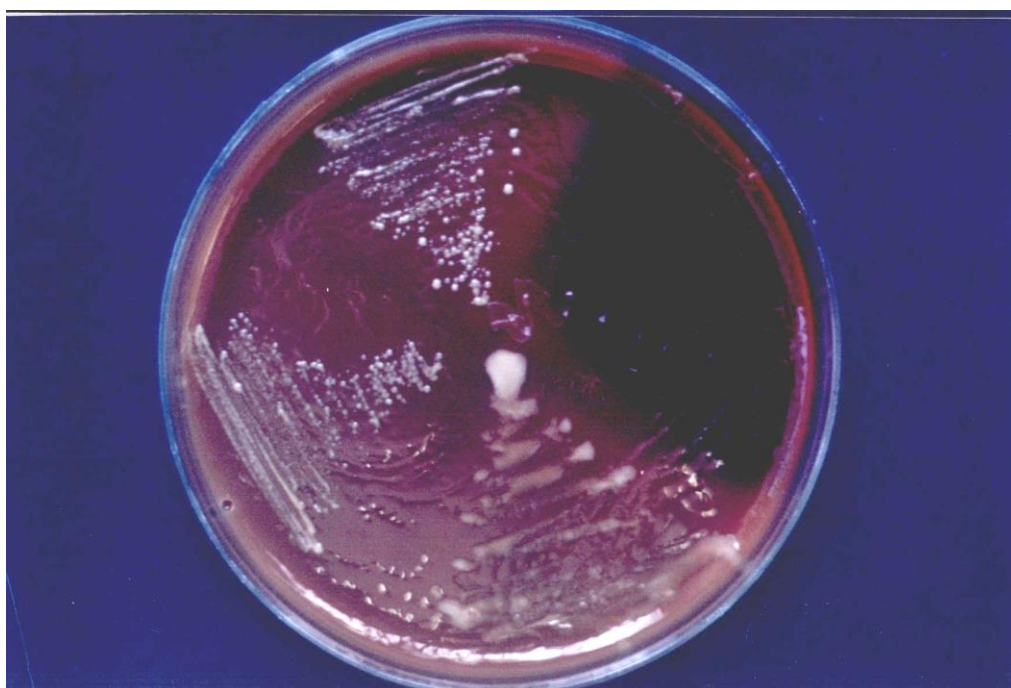
**Рис.3.14. Концентрація Амізону – 20 мг/мл (2%)**

По відношенню до *Bacteroides fragilis* Амізон в концентрації 20 мг/мл проявляє бактерицидну дію (рис.3.14), в інших концентраціях препарат лише дещо пригнічує його розмноження (рис. 3.15-1.18).



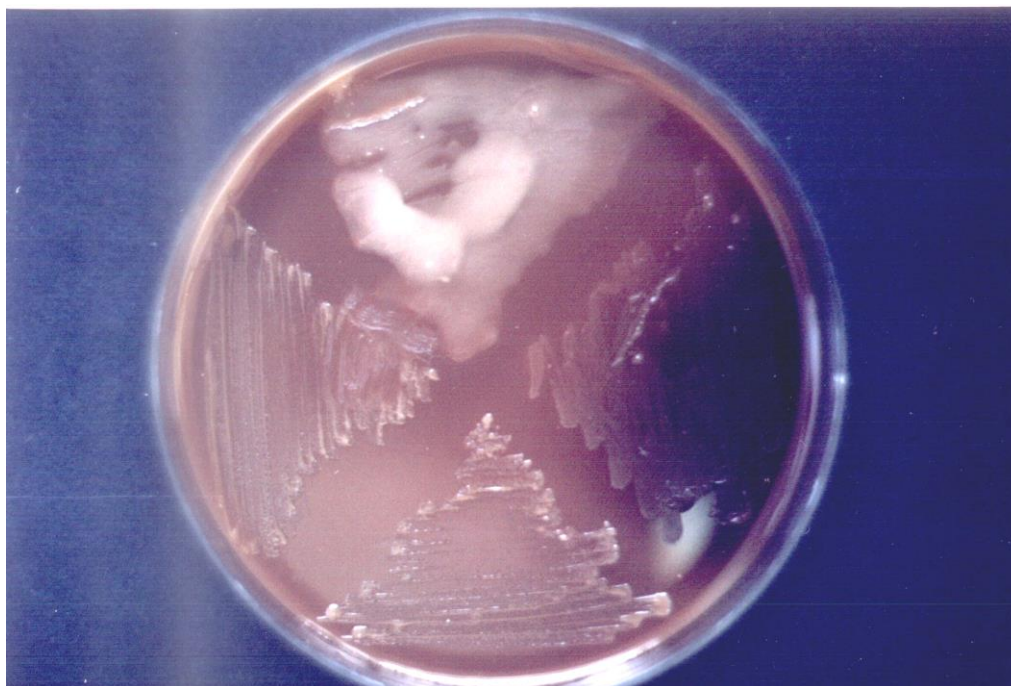
**Рис. 3.15. Концентрація Амізону – 10 мг/мл (1%)**

При додаванні до поживного середовища 0,5% Амізону, тобто 5 мг/мл, спостерігається послаблення росту всіх чотирьох культур анаеробних бактерій, але бактерицидна дія відсутня (рис.3.16).



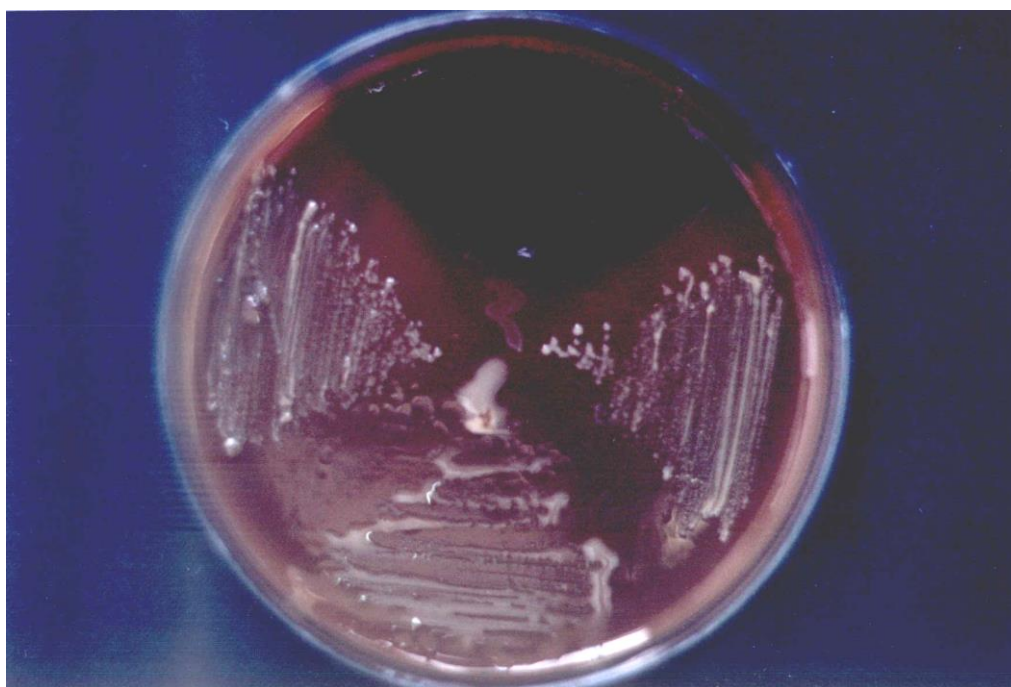
**Рис. 3.16. Концентрація Амізону – 5 мг/мл (0,5%)**

Гальмування розвитку мікробів добре видно при порівнянні росту культур в присутності препарату та в контролі – середовище без Амізону (рис.3.17).



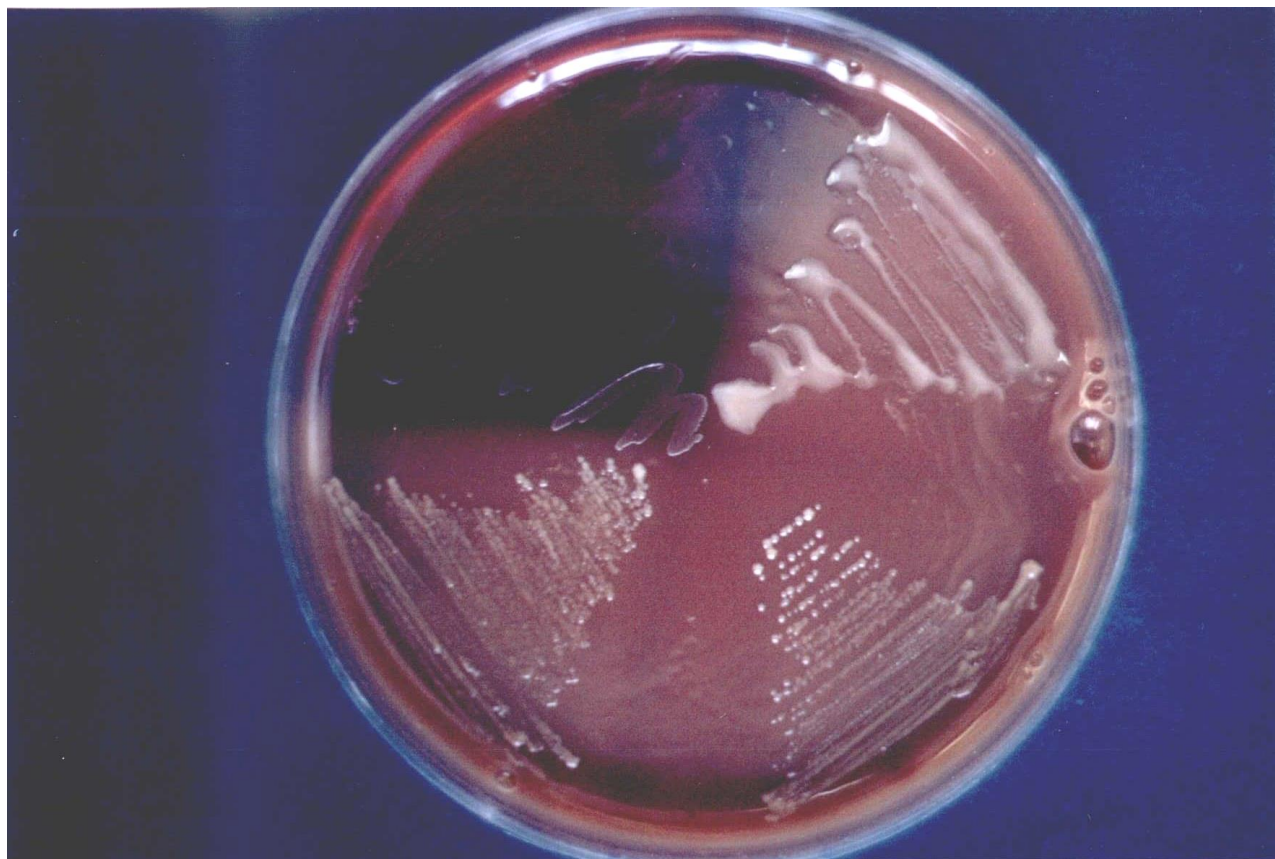
**Рис.3.17. Контроль – без Амізону**

Амізон в кількості 2,5 мг/мл певною мірою пригнічує ріст лише *Bacteroides fragilis* та *Veillonella species*, не впливаючи на *Prevotella melaninogenica* та *Porphyromonas species* (рис.3.18).



**Рис. 3.18. Концентрація Амізону – 2,5 мг/мл (0,25%)**

В концентрації 1,25 мг/мл (тобто 0,125%) препарат не спричиняє впливу на ріст анаеробних бактерій, крім вейлонел (незначне пригнічення росту – рис. 3.19).



**Рис. 3.19. Концентрація Амізону – 1,25 мг/мл (0,125%)**

Препарат Амізон, антимікробні властивості якого не були відомі раніше, у наших експериментах проявив себе як ефективний антибактеріальний і анти-грибковий препарат. Спектр його дії досить широкий. Мінімальна пригнічуюча концентрація (МПК) бактерицидної дії відносно клінічних штамів *Staphylococcus aureus* та *Escherichia coli* становила 10 мг/мл; *Pseudomonas aeruginosa*- 30 мг/мл; для спороутворюючих *Bacillus subtilis* бактерицидна дія 20 мг/мл та бактеріостатична - 10 мг/мл; важливим моментом проведення скрінінгу є виявлення фунгіцидної ( МПК-

2,5 мг/мл) і фунгістатичної ( МПК- 1,2 мг/мл) дія Амizona відносно клінічних ізолятів *Candida species*.

Уконцентрації 20-30 мг/мл (2-3 %) препарат проявляє виражену бакеріцуду дію на всі види облігатих анаеробів та пригнічує їх розмноження у концентрації 5 мг/мл (5%).

Антимікробна активність доповнює спектр фармакологічних ефектів препарату- пратизапального, жарознижуючого, інтерферогенного.

Одержані результати мікробіологічних досліджень дозволяють зробити висновки про антимікробні властивості препарату Амизон, доцільність його сумісного використання одночасно з Метронідазолом в ролі антимікробного компоненту у комплексній терапії хворих на генералізований пародонтит.

## РОЗДІЛ 4

### ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ

#### **4.1. Методика комплексного лікування хворих на генералізований пародонтит з використанням Амізону та композиції Амизон-Метронідазол**

На основі даних мікробіологічних та клініко-рентгенологічних досліджень, була запропонована методика лікування генералізованого пародонтиту із застосуванням вітчизняного НПЗЗ – Амизон у поєднанні з Метронідазолом .

Деклараційний патент України „ Спосіб медикаментозного лікування пародонтиту” № 59249А. А 61К6/)) 15.08.2003. Бюл.№8.

Лікування хворих обох груп (основної та контрольної) розпочинали з антисептичної обробки порожнини рота (1% розчином етонію або фурациліном 1:5000).

Залежно від об'єму та глибини втручання використовували різні види знеболювання:

- Аплікаційне - 1% розчином мефенаміну натрієвої солі, 10% аерозолем лідокаїну.
- Інфільтраційну або провідникову анестезію 2% розчином лідокаїну, убістезіну.



Для визначення наявності та кількості зубних відкладень користувались розчином Шилера-Пісарева, обробляли ясний край та пришийкові ділянки зубів.

М'які зубні відкладення видаляли за допомогою спеціальних щіточок з пастою для зняття зубних відкладень.

Міжзубні осередки та пародонтальні кишені зрошували із шприца розчином антисептика для видалення із них залишків зубних відкладень. Для видалення зубних відкладень використовували мануальний та ультразвуковий методи. Після видалення відкладень поверхні коронок зубів ретельно полірували та покривали фторвмісним лаком. У середньому за одне відвідування проводилася обробка 6-8 зубів.

Після цього проводили аналіз рентгенограм (виясняли локалізацію, кількість, консистенцію під'ясеневого зубного каменю, ступінь деструкції кісткової тканини альвеолярної кістки).

Обов'язково проводили санацію порожнини рота, яка включала у себе видалення зубів, які не мають функціональної цінності, заміну неповноцінних пломб, пломбування каріозних порожнин, відновлення контактних пунктів. На ділянках щелеп з II ступенем атрофії зубоальвеолярних перегородок зуби депульпували, це ендодонтичне втручання проводили також, якщо результати електродоонтодіагностики перевищували 30 мА, або зуби знаходилися в зоні глибокої кісткової кишені. Проводили у разі можливості заміну нераціонально виготовлених протезів.

При II ступеню генералізованого пародонтиту і загостреному перебігу процесу, коли патологічна рухомість зубів проводили стабілізацію рухомих зубів – тимчасове шинування на період проведення лікувальних. Використовували з'єднання контактних поверхонь зубів композитом, лігатурні шини вкриті композитом; шинування зубів із використанням смужок "Ribbond".

Травматичну оклюзію виявляли за допомогою копіювального паперу або реєстраційного вкладишу і проводили вибіркове пришліфування зубів для формування ковзаючої оклюзії.

В основній групі хворих (95 осіб) медикаментозне лікування проводили з використанням Амізону та комбінації його з Метронідазолом, враховуючи ступінь розвитку та характер перебігу генералізованого пародонтиту. У контрольній групі хворих (35 осіб) було використано метод лікування з використанням мефенаміату натрію та антибіотиків з урахуванням чутливості до них мікрофлори пародонтальних кишень.

Лікування хворих на генералізований пародонтит початкового-I ступеню хронічного перебігу (22 особи). При початковому -I ступеню генералізованого пародонтиту, згідно мікробіологічних досліджень, переважають аеробні бактерії (*Staph. Epidermidis*, *Staph.saprophyticus*, гемолітичні стерптококи). Попередніми мікробіологічними дослідженнями були виявлені мікробіологічні властивості Амізону. Враховуючи це для медикаментозного лікування використовували 1% водний розчин Амізону у вигляді аплікацій.

Після видалення зубних відкладень хворим обох груп призначали гідромасаж ясен із лікарськими рослинами (ромашкою, шавлією, 1% розчином ромазулану). Використовували воду змінної температури: 3-5 хвилин індиферентна температура 35-36<sup>0</sup>С, тиск 1-2 атм.; 3-5 хвл. 38-45<sup>0</sup>С; 2-3 хв. Тривалість процедури 10-13 хвилин на курс до 15 процедур. Після зрошення порожнини рота розчином лікарських трав ватними валиками ясна ізолювали від слини і на них накладали марлеві смужки, змочені 1% розчином Амізону експозицією 20 хвилин. За цей час смужки міняли тричі. Курс лікування - 8-10 процедур. Для приготування 1% розчину Амізону 4 таблетки Амізону по 0,25 г. розтирали у ступці та додавали 99 мл дистильованої води або ізотонічного розчину хлориду натрію. Пацієнтам контрольної групи робили аплікації на ясна 1% розчину мефенаміну натрієвої солі з антибіотиками. Курс – 8-10 процедур.

Пацієнтам, які скаржилися на свербіж у яснах додатково призначали дарсонвалізацію контактним способом по 10 хвилин на кожну щелепу курсом 10-15 процедур. Використовували апарат „Іскра-1”. Пацієнтам зі скаргами на гіперестезію призначали електрофорез 10% розчину кальцію хлориду по 10-15 хвилин на кожну щелепу, 15-20 сеансів.

Хворим із I та II ступенем генералізованого пародонтиту хронічного перебігу у основній групі (35 осіб) проводили лікування 1% пастою Амізона. Пасту готували безпосередньо перед використанням. До її складу входило 0,1 Амізону, 9,9 білої глини, в якості розчинника використовували ізотонічний розчин натрію хлориду. Пасту накладали на ясна та вводили у пародонтальні кишені.

Після антисептичної обробки порожнини рота ясна ізолювали від слини. Пасту вводили у пародонтальні кишені за допомогою гладилки або ватяних турунд. Зверху ясна закривали ізолюючою твердуючою пародонтальною пов'язкою. Хворим контрольної групи у пародонтальні кишені вводили пасту, до складу якої входили мефенаміну натрієва сіль, антибіотики, біла глина та фізіологічний розчин.

Хворим з I та II ступенем генералізованого пародонтиту при глибині пародонтальних кишень до 5 мм проводили кюре таж, після проведення якого пародонтальні кишені у хворих основної групи заповнювали емульсією до складу якої входили Амізон з Метронідазолом. Оперовану ділянку ясен закривали захисною пов'язкою.

Хворим контрольної групи після кюретажу у пародонтальні кишені вводили емульсію, яка містила натрію мефенамінат (0,1) та стрептоміцин (0,3).

При наявності симптоматичного гіпертрофічного гінгівіту I ступеню, після знеболювання проводили склерозуючу терапію 40% розчином глюкози. Робили 3-4 введення з перервою 1-2 дні. Після цього проводили електрофорез 1% розчину Амізону протягом 10 хвилин на кожну щелепу курсом 10 сеансів (з анода +). При наявності протипоказань до електрофорезу Амізон вводили методом ультрафонофорезу. Для цього готували суспензію Амізону з

масляним розчином ретинолу ацетату. Тривалість процедури 20 хвилин (по 10 хвилин на кожную щелепу), курс – 8-10 сеансів. Суспензію готували за наступним рецептом:

Rp.: Amizoni	1,0
Sol. Retinoli acetalis oleosae	3,44%- 20 ml
MDS	Суспензія для ультрофонофорезу

У хворих контрольної групи після склерозуючої терапії використовували 1% розчин галаскорбіну з 1% розчином мефенамінату натрія у вигляді аплікації на ясна з експозицією 20 хвилин. Аплікати міняли 3 рази. Курс лікування становив 10-12 сеансів. Додатково в обох групах хворим призначали дарсонвалізацію на гіпертрофовані ясна. Курс лікування 10-20 процедур через день.

При наявності симптоматичного виразкового гінгівіту, хворим видаляли некротичні плівки за допомогою ферменту терилітіну (вміст 1 флакону –200 ПО- розчиняли в 5 мл 0,25% новокаїну або дистильованої води для ін'єкцій). Фермент використовували у вигляді аплікацій. Після видалення ділянок некрозу на ясна накладали пасту, до складу якої входили Амизон з Метронідазолом, курсом до 5 разів..

Rp.: Amizoni	0,1
Metronidazoli	0,1
Boli albae	25,0
Natrii chloridi isot	q.s. ut f. pasta
MDS	Паста для аплікацій на ясна

Після цього, у період епітелізації застосовували пасту, до складу якої входили Амизон та Метронідазол на масляному розчині вітаміну А, протягом 5 днів.

Rp.: Amizoni	0,1
Metronidazoli	0,1
Boli albae	9,6

Sod. Tocopheroli acetatis oleosae 30% q.s. ut f. pasta

MDS

Паста для введення у пародонтальні кишені

Пасту накладали 1 раз на день на 1,5-2 години протягом 3-5 днів. Після цього хворий самостійно видаляв пов'язку та полоскав рот штучним розчином лізоциму. У хворих контрольної групи в період гідратації використовували пасту, до складу якої ввійшли: мефенаміну натрієва сіль – 0,075г, фуразолідон – 0,025г, біла глина 25,0г, ізотонічний розчин хлориду натрія – q.s. для утворення пасти. У період епітелізації використовували пасту, виготовлену на масляній основі (кукурудзяній, лляній олії), мефенаміну натрієвої солі 0,075, фуразолідону – 0,025г, білої глини - 25,0г. Пасти накладали 2 рази на день протягом 6-7 днів. Пасти готували перед використанням, наносили на ясна гладилкою, зверху покривали тонким шаром вати. Пасти накладали 1 раз на день на 1,5-2 години, після цього хворий самостійно знімав пов'язку та полоскав рота 0,1% розчином мефенаміну натрієвої солі.

При загостреному перебігу генералізованого пародонтиту після затихання явищ загострення запального процесу з метою подовження дії препаратів, їх рекомендували вводити у пародонтальні кишені у вигляді пасти.

В основній групі хворих використовували пасту, до складу якої входили Амізон (0,1), Метронідазол (0,1) та біла глина (9,9). Пасту готували безпосередньо перед використанням на фізіологічному розчині та використовували для уведення у пародонтальні кишені. Після видалення зубних відкладень пародонтальні кишені промивали розчином антисептику, і заповнювали пастою. Для забезпечення відтоку ексудату із пародонтальних кишень, у перші два відвідання не накладали твердіючу пов'язку. Додатково при загостреному перебігу хворим основної групи призначали Амізон по 0,25 мг 3 рази на день протягом тижня.

У хворих контрольної групи за тією ж методикою накладали пасту до складу якої входили 0,1 г мефенаміна натрієвої солі, 0,3 г стрептоміцину, 9,6 г білої глини. Пасту замішували на фізіологічному розчині. Додатково хворим

контрольної групи при загостренні процесу призначали лінкоміцин по 0,25 г 4 рази на день протягом 10 днів. Його поєднували з протигрибковим препаратом – ністатіном по 2 таблетки 3 рази на добу протягом 10 днів. При підвищеній чутливості до лінкоміцину призначали роваміцин по 0,15 г 3 рази на добу протягом 10 днів.

Хворим обох груп під час загострення процесу призначали антигістамінні препарати (діазолін, супрастин) по 1 табл. або драже 2 рази на день протягом 2-3 тижнів. Усім хворим в якості загальнозміцнюючої терапії незалежно від ступеня генералізованого пародонтиту призначали вітамінно-мінеральний комплекс “Глутамевіт” по 1 драже на день протягом 30 днів.

Усім хворим давали рекомендації з раціональної гігієни порожнини рота з урахуванням ступеню запалення. Рекомендували робити вдома полоскання та ротові ванночки. При інтенсивному утворенні зубних відкладень рекомендували слаболужні полоскання. Для чищення зубів використовувати зубні пасти, які мають у собі препарати, що розчиняють зубний наліт та заважають його утворенню. Нами була використана паста «Colgate», «Blend-a-med» (Сода бікרבонат). При кровоточивості ясен, неприємному запаху з рота призначали полоскання відварами трав з дублячою дією – кора дуба, звіробій. Паралельно рекомендували використовувати зубні пасти із екстрактом цих трав, еліксири, зокрема пасту «Blendax», «Lakalut-activ». Хворим із гіперестезією емалі рекомендували зубні пасти, до складу яких входили кальцію хлорид. Ми використовували пасту «Sensodyn F»/

В основній групі хворих спеціальних імуномодулюючих препаратів не призначали. Це викликано тим, що Амізон має імуномодулюючий інтерферогенний ефект, який проявляється посиленням гуморального та клітинного імунітету. [ 46, 47, 48 ].

У контрольній групі хворих з цією метою призначали препарат Імудон, який представляє собою полівалентний комплекс антигенів. Доза залежала від характеру перебігу процесу: при хронічному перебігу призначали

1 табл. на день при загостреному перебігу генералізованого пародонтиту до 6 табл. на день протягом 1 місяця.

#### **4.2. Оцінка ефективності лікування хворих на генералізований пародонтит із застосуванням Амізону та композиції Амізон-Метронідазол**

Визначення ефективності застосування Амізону в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту було проведене у 130 пацієнтів з генералізованим пародонтитом хронічного і загостреного перебігу. Із 130 пацієнтів основну групу склали 95, контрольну – 35 осіб. Оцінку результатів лікування проводили з урахуванням термінів загальної тривалості лікування, стабілізації запального процесу в пародонті, частоти і характеру рецидивів, тривалості ремісій, змін показників імунограми. Курс лікування закінчували у разі задовільного гігієнічного стану порожнини рота; ущільненні, зникненні гіперемії і набряку ясен, зменшенні або відсутності рухомості зубів, пародонтальних кишень і виділень із них, поліпшенні лабораторних показників стану пародонта.

Ефективність запропонованої методики лікування визначали безпосередньо після її проведення і у віддалені терміни (через 6-12-18 місяців). Аналіз безпосередніх результатів комплексного лікування генералізованого пародонтиту проводили аналогічно у пацієнтів основної та контрольної груп.

Найближчі результати лікування генералізованого пародонтиту за запропонованою методикою з використанням композиції Амізон-Метронідазол показали, що у хворих основної групи вже через 1-2 відвідування зменшувалася кровоточивість, відчуття тяжкості, болючості та свербіжу в яснах. Після 3-4 сеансів лікування при початковому-I ступеню

хронічного перебігу генералізованого пародонтиту явища запалення у яснах повністю зникали у всіх обстежених. Слизова оболонка ясен ставала щільною, набувала блідо-рожевого кольору, набряк і гіперемія були відсутні. Проба Шіллера-Писарєва була негативною, лише у 5 пацієнтів з 30 пролікованих хворих (16,6%) відмічалась слабо-позитивна проба.

При хронічному перебігу генералізованого пародонтиту II ступеню розвитку вже у середньому через 4-5 сеансів лікування відмічалось зменшення або припинення кровоточивості, гіперемії слизової ясен. Зникали неприємні суб'єктивні відчуття (свербіжу тощо) у яснах. Значно зменшувались, а у 34 хворих (52,3%) повністю зникали виділення з пародонтальних кишень. Після 5-6 сеансів лікування у 48 пацієнтів (73,8%) проба Шіллера-Писарєва була негативною, у інших 17 хворих (26,2%) вона була слабо-позитивною.

У хворих контрольної групи для досягнення ефективних клінічних результатів лікування, припинення кровоточивості ясен, болючості, зменшення глибини пародонтальних кишень і виділень з них була потрібна більша кількість відвідувань хворих. При початковому-I ступеню хронічного перебігу генералізованого пародонтиту кількість сеансів лікування складала у середньому до 6, а при I та II ступенях – до 8 сеансів.

При загостреному перебігу генералізованого пародонтиту для пригнічення запальних проявів симптоматичного гінгівіту потрібна була більша (ніж при хронічному перебігу) кількість сеансів лікування. Для досягнення задовільних клінічних результатів лікування при початковому-I ступеню у середньому було потрібно 5-6 відвідувань хворого, а при II ступеню від 6 до 8 сеансів лікування. Проба Шіллера-Писарєва була негативною у 67 пацієнтів (70,5%), у інших слабо-позитивною. Необхідно відмітити, що кількість сеансів лікування була менше у разі наявності симптоматичного катарального гінгівіту.

У осіб контрольної групи терміни лікування були більш тривалими, збільшувалась кількість відвідувань хворих. Так, при I ступеню загостреного перебігу генералізованого пародонтиту потрібно було у середньому 6-8



сеансів , а при II ступеню кількість сеансів сягала 9-10. У цілому лише у 26 пацієнтів (74,0%) вдалося досягти припинення гноєвиділення з пародонтальних кишень: для повного припинення потрібно було до 10-15 сеансів лікування. Аналогічно хворих основної групи кількість сеансів лікування залежала від форми симптоматичного гінгівіту.

Про сприятливі результати лікування свідчили дані індексної оцінки стану пародонта, функціональних проб (табл. 4.1, 4.2) та лабораторних досліджень: стійкість капілярів за В.І.Кулаженком (1960), еміграція лейкоцитів у порожнину рота за М.А.Ясиновським, цитологічний вміст пародонтальних кишень, мікробний вміст пародонтальних кишень.

Таблиця 4.1.

**Динаміка клініко-лабораторних показників під впливом комплексного лікування хронічного перебігу генералізованого пародонтиту (M±m)**

Клініко-лабораторні показники	Основна група			Контрольна група		
	До лікування	Після лікування	p <sub>1</sub>	До лікування	Після лікування	p <sub>1</sub>
індекс гігієни Федорова-Володкіної	2,73±0,17	1,21±0,12 p <sub>2</sub> >0,05	<0,05	2,84±0,19	1,23±0,13	<0,05
РМА (%)	52,8±1,52	13,5±1,28 p <sub>2</sub> <0,05	<0,05	51,19±1,8 1	20,5±1,37	<0,05
Пародонтальний індекс	2,31±0,05	1,47±0,07 p <sub>2</sub> <0,05	<0,05	2,21±0,08	1,93±0,08	<0,05
Вакуумна проба за В.І.Кулаженком (с)	11,2±0,5	31,5±1,1 p <sub>2</sub> <0,05	<0,05	9,5±0,5	25,5±1,1	<0,05

Примітка:

p<sub>1</sub> - показник достовірності відмінності даних у основній та контрольній групах до та після лікування;

$p_2$  – показник достовірності відмінності між даними основної та контрольної груп після лікування

Таблиця 4.2.

**Динаміка клініко-лабораторних показників під впливом комплексного лікування загостреного перебігу генералізованого пародонтиту (M±m)**

Клініко-лабораторні показники	Основна група			Контрольна група		
	До лікування	Після лікування	$p_1$	До лікування	Після лікування	$p_1$
Індекс гігієни Федорова-Володкіної	2,94±0,12	1,32±0,11 $p_2 > 0,05$	<0,05	2,88±0,19	1,34±0,13	<0,05
РМА (%)	61,3±1,34	18,5±1,28 $p_2 < 0,05$	<0,05	59,9±1,81	29,8±1,37	<0,05
Пародонтальний індекс	2,91±0,08	1,47±0,07 $p_2 < 0,05$	<0,05	2,86±0,08	1,93±0,08	<0,05
Вакуумна проба за В.І.Кулаженком (с)	9,7±0,6	28,5±1,1 $p_2 < 0,05$	<0,05	9,5±0,5	23,3±0,9	<0,05

Примітка:

$p_1$  - показник достовірності відмінності даних у основній та контрольній групах до та після лікування;

$p_2$  – показник достовірності відмінності між даними основної та контрольної груп після лікування

Після проведеного курсу лікування поліпшувався стан гігієни порожнини рота: у хворих основної групи індекс гігієни з  $2,85 \pm 0,25$  зменшувався у середньому до  $1,27 \pm 0,12$ . Зменшувався рівень запалення ясен

про що свідчив індекс РМА – він становив після лікування у середньому  $17,45 \pm 1,35\%$ .

Стійкість периферійних судин ясен, яку визначали вакуумною пробою за В.І.Кулаженком (1960) збільшувалася. При загостреному перебігу до лікування генералізованого пародонтиту вакуумна гематома утворювалася у середньому через  $9,7 \pm 0,6$  с, а при хронічному –  $11,2 \pm 0,5$  с. Після лікування час утворення вакуумної гематоми збільшувався до  $28,5 \pm 1,1$  с, що вказує на підвищення резистентності капілярів ясен.

З наведених у таблицях даних видно, що пародонтальний індекс (ПІ) у хворих основної групи при хронічному перебігу генералізованого пародонтиту в процесі лікування знижується з  $2,31 \pm 0,05$  бала до  $1,47 \pm 0,07$  бала ( $p < 0,05$ ), а у хворих контрольної групи при хронічному перебігу генералізованого пародонтиту – відповідно з  $2,91 \pm 0,08$  бала до  $1,93 \pm 0,08$  бала ( $p < 0,05$ ). Індекс ПІ у хворих основної групи при загостреному перебігу генералізованого пародонтиту з  $2,91 \pm 0,08$  до  $1,47 \pm 0,07$  бала ( $p < 0,05$ ), контрольної групи –  $32,86 \pm 0,08$  до  $1,93 \pm 0,08$ . Ці показники несуттєво відрізняються в основній та контрольній групах.

При аналізі показників РМА відмічено, що у хворих основної групи при хронічному перебігу генералізованого пародонтиту РМА складав  $52,8 \pm 1,52$  до лікування та  $13,5 \pm 1,28$  після лікування ( $p < 0,05$ ), у хворих контрольної групи при хронічному перебігу генералізованого пародонтиту  $51,19 \pm 1,81$  до лікування та  $20,5 \pm 1,37$  після лікування ( $p < 0,05$ ). У хворих основної групи при загостреному перебігу генералізованого пародонтиту індекс РМА був  $61,3 \pm 1,34$  до лікування та  $23,5 \pm 0,07$  після лікування ( $p < 0,05$ ). Порівняно з результатами контрольної групи індекс РМА знижується майже у 2 рази після включення до комплексного лікування НПЗЗ-Амізон як при хронічному, так і при загостреному перебігу генералізованого пародонтиту ( $p < 0,05$ ).

Під впливом лікування у хворих основної групи відзначалося значне покращання клінічної проби Кулаженко, що виявлялося в закономірному підвищенні стійкості капілярів. Так, у хворих основної групи з хронічним перебігом генералізованого пародонтиту стійкість капілярів за В.І.Кулаженко до лікування складала  $11,2 \pm 0,5$  сек., після лікування -  $31,5 \pm 1,1$  сек. ( $p < 0,05$ ), у хворих контрольної групи з хронічним перебігом генералізованого пародонтиту - відповідно  $9,5 \pm 0,5$  сек. до лікування та  $25,5 \pm 1,1$  сек. після лікування ( $p < 0,05$ ). У хворих основної групи з загостреним перебігом генералізованого пародонтиту проба за Кулаженко до лікування складала  $9,7 \pm 0,6$  сек., після лікування –  $28,5 \pm 1,1$  сек. ( $p < 0,05$ ), у хворих контрольної групи з загостреним перебігом генералізованого пародонтиту - відповідно  $9,5 \pm 0,5$  сек. до лікування та  $23,3 \pm 0,9$  сек. після лікування ( $p < 0,05$ ). Ці дані безумовно свідчать про значне підвищення стійкості капілярів у хворих основної групи майже в 2 рази порівняно з початковим рівнем. В основній групі хворих після лікування результати проби за Кулаженко мали досить високий рівень порівняно з такими в контрольній групі. Комплексна терапія генералізованого пародонтиту позитивно впливала на гігієнічний стан порожнини рота.

Після проведеної терапії значно змінювався кількісний і якісний склад нейтрофільних гранулоцитів, що емігрують у порожнину рота (табл.4.3). Так, у хворих основної групи при хронічному перебігу генералізованого пародонтиту еміграція лейкоцитів знижувалася з  $287,4 \pm 8,5$  клітин у  $1\text{мм}^3$  змивної рідини до  $170,4 \pm 6,4$  клітин у  $1\text{мм}^3$  змивної рідини ( $p < 0,05$ ), у контрольній групі при хронічному перебігу генералізованого пародонтиту - відповідно з  $287,4 \pm 8,5$  клітин у  $1\text{мм}^3$  змивної рідини до  $200,6 \pm 2,2$  клітин у  $1\text{мм}^3$  змивної рідини ( $p < 0,05$ ). У хворих основної групи при загостреному перебігу генералізованого пародонтиту кількість лейкоцитів, що емігрували знижувалася з  $474,1 \pm 5,3$  клітин у  $1\text{мм}^3$  змивної рідини до  $181,4 \pm 5,5$  клітин у  $1\text{мм}^3$  змивної рідини ( $p < 0,05$ ). А у хворих контрольної групи при загостреному

перебігу генералізованого пародонтиту - відповідно з  $474,1 \pm 5,3$  клітин у  $1 \text{ мм}^3$  змивної рідини до  $220,5 \pm 3,5$  клітин у  $1 \text{ мм}^3$  змивної рідини ( $p < 0,05$ ). Різниця між загальною кількістю нейтрофільних гранулоцитів, що емігрують у порожнину рота, в основній і контрольній групах після лікування статистично достовірна ( $p < 0,05$ ).

В процесі лікування істотні зміни відбулися в кількості живих нейтрофільних лейкоцитів, що емігрують у порожнину рота. Так, якщо до лікування у хворих основної і контрольної групи при хронічному перебігу генералізованого пародонтиту їх було  $62,0 \pm 1,5$ , а при загостреному перебігу генералізованого пародонтиту –  $56,0 \pm 1,5$ , то в процесі лікування процентна кількість їх збільшилася достовірно і складала відповідно  $84,5 \pm 2,22\%$ ,  $74,4 \pm 2,5\%$  (таб. 4.3.).

Таким чином, на підставі аналізу кількісного і якісного складу нейтрофільних гранулоцитів, що емігрують у порожнину рота, нами встановлено, що під впливом комплексного лікування генералізованого пародонтиту з використанням диференційованої імуномодуляції у хворих основної групи спостерігалася тенденція до збільшення кількості нейтрофільних гранулоцитів, що емігрують у порожнину рота, і зростання відсотка їх живих форм, що вказує на підвищення захисних сил пародонта.

В процесі лікування хворих усіх груп кількість клітин злушеного епітелію достовірно знижувалася, але істотних змін між цими групами нами не виявлено.

Такии чином, зменшення загальної кількості нейтрофільних гранулоцитів, що емігрують у порожнину рота і зміна процентного співвідношення живих і мертвих їх форм на користь перших свідчить про зниження судинної проникливості, зменшення запального процесу і підвищення захисних сил тканин пародонта під впливом комплексного лікування з використанням диференційованої імуномодуляції.

Таблиця 4.3.

**Динаміка міграції лейкоцитів в порожнину рота під впливом лікування генералізованого пародонтиту (клітин в 1м<sup>3</sup> змивної рідини)**

Клітинні елементи		Хронічний перебіг			Загострений перебіг		
		До лікування M±m	Після лікування M±m	p	До лікування M±m	Після лікування M±m	p
Нейтрофільні грануло-цити	Основна	287,4±8,5	170,4±6,4	<0,05	474,1±5,3	181,4±5,5	<0,05
	Контр.	287,4±8,5	200,6±2,2	<0,05	474,1±5,3	220,5±3,5	<0,05
З них живі (%)	Основна	62,0±1,5	84,5±2,22	<0,05	56,0±1,5	74,4±2,5	<0,05
	Контр.	62,0±1,5	79,5±5,52	<0,05	56,0±1,5	68,8±2,4	<0,05
Клітини епітелію	плоского	132,2±2,31	96,74±6,46	<0,05	183,18±9,6	104,58±6,8	<0,05

Об'єктивними обстеженнями встановлено зменшення глибини пародонтальних кишень внаслідок затухання інтенсивності запального процесу в пародонті. Так, у випадку хронічного перебігу генералізованого пародонтиту у хворих обох груп ця глибина складала 3,6±0,5 мм, у разі загостреного перебігу 4,08±0,07 мм. У пацієнтів основної групи глибина пародонтальних кишень після проведеної терапії зменшилась до 3,2±0,02 мм у випадку хронічного перебігу захворювання та до 3,4±0,1 мм в разі загостреного (p<0,05).

Динаміка змін клініко-лабораторних показників під впливом проведеного комплексного лікування також була підтверджена результатами цитологічного дослідження вмісту пародонтальних кишень. До початку лікування у всіх пацієнтів виявляли, у переважній більшості, зруйновані нейтрофільні гранулоцити, у меншій кількості- незмінні нейтрофільні гранулоцити. Проведена терапія генералізованого пародонтиту у пацієнтів основної і контрольної груп сприяла позитивній цитологічній динаміці. Після закінчення курсу терапії в цитологічних препаратах вмісту пародонтальних кишень пацієнтів основної групи при хронічному перебігу генералізованого

пародонтиту (табл.4.4) відмічалось достовірне збільшення кількості незмінених нейтрофільних гранулоцитів з  $26,3\pm 0,3\%$  до  $43,1\pm 0,2\%$ , а також фагоцитів з  $6,0\pm 1,7\%$  до  $1,2\pm 0,01\%$ .

Таблиця 4.4.

**Динаміка цитологічного вмісту пародонтальних кишень при лікуванні генералізованого пародонтиту хронічного перебігу ( % виявлення)**

Цитологічні показники	Контрольна група n=35		Основна група n=95	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Нейтрофільні гранулоцити незмінені	24,15±0,3	35,7±1,2*	26,3±0,3	43,1±0,2*, **
Фагоцити	6,0±1,7	2,7±0,02*	6,0±1,4	1,2±0,01*, **
Епітеліальні клітини	6,15±1,03	8,1±0,05*	5,1±0,05	13,1±0,04*, **

Примітки:

1. \* - Різниця вірогідності показників порівняно з пацієнтами до лікування (в межах групи) достовірна -  $p < 0,05$
2. \*\* - Різниця вірогідності показників порівняно з пацієнтами контрольної достовірна -  $p < 0,05$

При загостреному перебігу (табл.4.5) кількість незмінених нейтрофільних гранулоцитів зростає до  $28,1\pm 0,3\%$  до  $40\pm 0,1\%$  ( $P < 0,001$ ), фагоцитів – з  $0,46\pm 0,04\%$  до  $1,75\pm 0,02\%$  ( $P < 0,05$ ), що свідчило про активізацію захисних процесів в тканинах пародонту.

**Динаміка цитологічного вмісту пародонтальних кишень  
під впливом комплексного лікування генералізованого пародонти ту  
загостреного перебігу (% виявлення)**

Цитологічні показники	Контрольна група n=35		Основна група n=95	
	До лікування	Після лікування	До лікуванн	Після лікування
Нейтрофільні гранулоцити незмінені	21,1±0,12	36,2±1,02*	28,1±0,3	40,0±0,1*, **
Фагоцити	9,2±0,02	3,65±0,01*	9,3±0,04	1,75±0,02*, **
Епітеліальні клітини	5,34±1,04	8,5±0,8*	6,2±0,02	11,4±0,01*, **

Примітки:

1. \* - Різниця вірогідності показників порівняно з пацієнтами до лікування (в межах групи) достовірна –  $p_1 < 0,05$
2. \*\* - Різниця вірогідності показників порівняно з пацієнтами контрольної достовірна –  $p_2 < 0,05$

У пацієнтів контрольної групи при хронічному перебігу генералізованого пародонтиту кількість незмінених нейтрофільних гранулоцитів достовірно збільшилась з 21,2±0,12% до 36,2±2,1%, у- разі загостреного перебігу з 24,15±0,3% до 35,7±1,2% (табл.4.3). В препаратах обох груп спостерігалось збільшення кількості епітеліальних клітин.

Порівнюючи динаміку змін цитологічної картини вмісту пародонтальних кишень в основній та контрольній групах, можна відзначити, що у хворих на генералізований пародонтит основної групи досягнуті більш ефективні найближчі результати лікування, ніж після проведення традиційної терапії.



Після проведеного лікування відмічаються зрушення у бік поліпшення імунологічних показників (табл.4.6). Динаміка цих змін більш виражена у хворих основної групи. Як позитивний ефект лікування композицією Амизон-Метронідазол у хворих основної групи можна відмітити достовірне підвищення співвідношення Т-лімфоцитів-хелперів до Т-лімфоцитів-супресорів до  $1,99 \pm 0,08$ . Порівняно з контрольною групою ( $1,81 \pm 0,08$ ) підвищення цього коефіцієнту значно ( $p < 0,05$ ) більше. Це свідчить про виражений імуномодулюючий вплив запропонованого методу лікування.

Таблиця 4.6

**Динаміка показників клітинного та гуморального імунітету  
у хворих на генералізований пародонтит до та після лікування**

Імунологічні показники	Контроль (здорові)	Основна група			Контрольна група		
		До лікування	Після лікування	p <sub>1</sub>	До лікування	Після лікування	p <sub>1</sub>
Лейкоцити, 10 <sup>9</sup> /л	4,655±0,108	6,150±0,425	5,840±0,425 p <sub>2</sub> <0,05	>0,05	6,150±0,425	5,960±0,415	<0,05
Лімфоцити 10 <sup>9</sup> /л	1,681±0,079	2,644±0,065	1,98±0,112 p <sub>2</sub> >0,05	<0,05	2,644±0,065	1,955±0,079	>0,05
Т-лімфоцити, 10 <sup>9</sup> /л	0,608±0,028	1,004±0,066	0,776±0,055 p <sub>2</sub> <0,05	<0,05	1,004±0,066	0,876±0,027	>0,05
Т-хелпери	0,372±0,048	0,392±0,022	0,361±0,092 p <sub>2</sub> >0,05	<0,05	0,392±0,022	0,366±0,085	<0,05
Т-супресори	0,173±0,049	0,224±0,037	0,181±0,034 p <sub>2</sub> >0,05	<0,05	0,224±0,037	0,203±0,042	<0,05
Співвідношення Т-хелп/Т-супр	2,15±0,09	1,75±0,08	1,99±0,08 p <sub>2</sub> <0,05	<0,05	1,75±0,08	1,81±0,08	>0,05
sIgA, г/л	0,28±0,01	0,20±0,01	0,27±0,01 p <sub>2</sub> <0,05	<0,05	0,21±0,01	0,24±0,01	<0,05

Примітка:

**p<sub>1</sub>** - показник достовірності відмінності даних у основній та контрольній групах до та після лікування;

$p_2$  – показник достовірності відмінності між даними основної та контрольної груп після лікування

Після лікування хворих на генералізований пародонтит з використанням композиції Амізон-Метронідазол у них відмічається значне поліпшення стану пародонта. Запропонована методика лікування дозволяє ліквідувати прояви запалення та досягти стабілізації дистрофічно-запального процесу в пародонті у більш короткі строки лікування. У найближчі терміни спостережень відмічається більш рання та виражена нормалізація клінічних та лабораторних показників, які характеризують запальні та дистрофічні процеси у пародонті. Отримані дані свідчать про виражений сприятливий вплив застосування композиції Амізон-Метронідазол у лікуванні хворих на генералізований пародонтит та її імуномодулюючий вплив.

Ефективність запропонованої комплексної терапії генералізованого пародонти ту підтверджуються динамікою показників індексної оцінки стану пародонта, (див.табл.4.1 4.2).

### **4.3. Віддалені результати комплексного лікування генералізованого пародонтиту з використанням Амізону та композиції Амізон-Метронідазол**

Віддалені результати лікування просліджені на основі клінічних, рентгенографічних та лабораторних методів дослідження у строки 6, 12 та 18 місяців. Через 6 місяців було обстежено 84 (88,4%) хворих основної групи, через 12 місяців 79 (83,1%) та через 18 місяців – 73 (76,6%) хворих. Аналогічно для порівняння результатів було проведене обстеження відповідного відсотка хворих контрольної групи: через 6 місяців – 30 (85,7%)

хворих, через 12 місяців - 27 (77,2%) хворих і через 18 місяців – 24 (68,3%) хворих. Усім пацієнтам був проведений комплекс обстеження стану тканин пародонта, як і перед лікуванням. Після лікування з використанням композиції Амізон-Метронідазол задовільний стан пародонта через 6 місяців відмічений у 76 (90,4%), хворих, через 12 місяців - у 64 (81,1%) пацієнтів і через 18 – 58 (79,5%) хворих. Відповідно у контрольній групі задовільні результати лікування виявлені через 6 місяців у 24 (80,0%) хворих, через 12 місяців – у 20 (74,1%) і через 18 місяців – у 17 (70,8%) обстежених пацієнтів.

Стан тканин пародонту оцінювали за клініко-рентгенологічними і лабораторними даними, визначаючи клініко-рентгенологічну стабілізацію патологічного процесу, кілічну ремісію чи прогресування дистрофічно-запальних явищ. Стабілізацію процесу констатували в тому разі, якщо за даними клініко-рентгенологічних досліджень стан пародонту відповідав критеріям, аналогічним результатам, досягнутим безпосередньо після проведеної комплексної терапії генералізованого пародонтиту. При рентгенологічному дослідженні на рентгенограмах не виявляло ознак прогресування захворювання (відсутні ознаки прогресуючої втрати кісткової тканини міжальвеолярних перетинок).

До групи хворих із клінічною ремісією відносили пацієнтів, у яких ступінь прояву основних клінічних ознак генералізованого пародонтиту не відрізнявся від безпосередніх результатів лікування. Однак, при рентгенологічному дослідженні в кістковій тканині альвеолярних відростків щелеп визначалося незначне прогресування кісткових змін. Пацієнтів з загостренням дистрофічно-запального процесу в пародонті та при погіршенні клінічних даних, наявності ознак прогресування резорбції кісткової тканини відносили в групу з прогресуванням захворювання.

За даними віддалених результатів комплексного лікування хворих на генералізований пародонтит встановлено, що виражена тенденція до тривалої клініко-рентгенологічної стабілізації спостерігається у хворих основної групи, яким в терапії застосовували Амізон (табл.4.7).

Таблиця 4.7

**Віддалені результати комплексного лікування хворих  
на генералізований пародонтит**

Стан тканин пародонта	Основна група			Контрольна група		
	Через 6 міс. n=84	Через 12 міс. n=79	Через 18 міс. n=73	Через 6 міс. n=30	Через 12 міс. n=27	Через 18 міс. n=24
Стабілізація	90,4 %	81,1%	79,5%	80 %	74,1 %	70,8%
Клінічна ремісія	9,6 %	15,1 %	16,4%	13,3 %	18,5 %	16,6%
Прогресування	0 %	3,8 %	4,1%	6,7 %	7,4%	12,5%

Проведене обстеження пацієнтів через 6 місяців після отриманого лікування виявило стабілізацію дистрофічно-запального процесу в тканинах пародонту у 76( 90,4 %) пацієнтів основної групи та у 24 (80%)- контрольної групи. Проведені через 6 місяців обстеження виявили прогресування захворювання у 2 (6,7%) пацієнтів контрольної групи, тоді як у основної – жодного випадку. Клінічна ремісія спостерігалася у 8 (9,6 %) хворих основної групи та 4 (13,3%) - контрольної групи.

Через 6 місяців пацієнти відмічали відсутність неприємних суб`єктивних відчуттів у порожнині рота, болючості та кровоточивості ясен, відчуття тяжкості та свербіжу в яснах. Слизова оболонка ясен була щільною, ясенні сосочки не гіперемовані. Проба Шіллера-Писарєва у 69 (87,3%) обстежених була слабо негативною. У хворих з I та II ступенем генералізованого пародонтиту виділень з пародонтальних кишень не відмічено. Стан гігієни порожнини рота був задовільним: індекс гігієни з  $2,85 \pm 0,25$  до лікування зменшувався у середньому до  $1,41 \pm 0,18$ . Зменшувався і рівень запалення ясен про що свідчив індекс РМА – він становив після лікування у середньому  $17,45 \pm 1,35\%$ , а через 6 місяців –  $19,7 \pm 1,75\%$ .

Рентгенологічно відмічається зменшення зони остеопорозу, періодонтальна щілина не розширена, подальша резорбція кістки міжальвеолярних перегородок не прогресує. Загострення процесу за цей період хворі не відмічали.

У хворих з II ступенем генералізованого пародонтиту відмічені незначні відкладення зубного каменю, частіше у хворих у яких був загострений перебіг захворювання. Глибина пародонтальних кишень була на рівні, отриманому після лікування. Виділення з них відмічені у 15,3% хворих, вони були у незначній кількості серозного характеру. Рентгенологічно відмічалися ознаки стабілізації патологічного процесу.

Таблиця 4.8

**Динаміка клініко-лабораторних показників у хворих із хронічним перебігом генералізованого пародонтиту через 6 місяців після лікування**

Клініко-лабораторні показники	Основна група				Контрольна група			
	До лікування	Після лікування	Через 6міс. після лікування	p <sub>1</sub>	До лікування	Після лікування	Через 6міс. після лікування	p <sub>1</sub>
Індекс гігієни	2,73±0,17	1,21±0,12 p <sub>2</sub> >0,05	1,37±0,17 p <sub>2</sub> >0,05	<0,05	2,84±0,19	1,23±0,13	1,41±0,13	<0,05
РМА (%)	52,8±1,52	13,5±1,28 p <sub>2</sub> <0,05	17,7±1,75 p <sub>2</sub> <0,05	<0,05	51,19±1,81	20,5±1,37	28,3±1,75	<0,05
Пародонтальний індекс	2,31±0,05	1,47±0,07 p <sub>2</sub> >0,05	1,51±0,07 p <sub>2</sub> <0,05	<0,05	2,21±0,08	1,93±0,08	2,17±0,08	<0,05
Вакуумна проба за В.І.Кулаженком (с)	11,2±0,5	31,5±1,1 p <sub>2</sub> <0,05	32,3±1,8 p <sub>2</sub> <0,05	<0,05	9,5±0,5	25,5±1,1	24,4±1,1	<0,05

Примітка:

**p<sub>1</sub>** - показник достовірності відмінності даних у основній та контрольній групах до та після лікування;

$p_2$  – показник достовірності відмінності між даними основної та контрольної груп після лікування

Таблиця 4.9

**Динаміка клініко-лабораторних показників у хворих із загостреним перебігом генералізованого пародонтиту через 6 місяців після лікування**

Клініко-лабораторні показники	Основна група				Контрольна група			
	До лікування	Після лікування	Через 6 міс. після лікування	$p_1$	До лікування	Після лікування	Через 6 місяців після лікування	$p_1$
Індекс гігієни	2,94±0,12	1,32±0,11 $p_2>0,05$	1,36±0,11 $p_2>0,05$	<0,05	2,88±0,19	1,34±0,13	1,54±0,11	<0,05
РМА (%)	61,3±1,34	18,5±1,28 $p_2<0,05$	19,3±1,75 $p_2<0,05$	<0,05	59,9±1,81	29,8±1,37	32,3±1,73	<0,05
Пародонтальний індекс	2,91±0,08	1,47±0,07 $p_2<0,05$	1,53±0,09 $p_2<0,05$	<0,05	2,86±0,08	1,93±0,08	2,21±0,09	<0,05
Вакуумна проба за В.І.Кулаженком (с)	9,7±0,6	28,5±1,1 $p_2<0,05$	28,4±1,8 $p_2<0,05$	<0,05	9,5±0,5	23,3±0,9	21,2±1,1	<0,05

Примітка:

$p_1$  - показник достовірності відмінності даних у основній та контрольній групах до та після лікування;

$p_2$  – показник достовірності відмінності між даними основної та контрольної груп після лікування

Індекс РМА у хворих основної групи з хронічним перебігом генералізованого пародонтиту через 6 місяців після лікування зменшився з 52,81±1,52 (до лікування) до 17,7±1,75% ( $p<0,05$ ), а у хворих контрольної групи з 51,19±1,81 до 28,3±1,75% ( $p<0,05$ ). У хворих із загостреним перебігом

генералізованого пародонтиту індекс РМА зменшився в основній групі хворих з  $61,3 \pm 1,34$  (до лікування) до  $18,5 \pm 1,28\%$  після лікування ( $p < 0,05$ ), у хворих контрольної групи - з  $59,9 \pm 1,81$  лише до  $32,3 \pm 1,75\%$  ( $p < 0,05$ ).

Істотно знизився після лікування індекс ПІ. Так, у хворих з хронічним перебігом він становив  $2,31 \pm 0,05$  бали до лікування та  $1,51 \pm 0,07$  бали після лікування ( $p < 0,05$ ) у основній групі та  $2,17 \pm 0,08$  після лікування у контрольній групі. У хворих із загостреним перебігом захворювання індекс ПІ знизився з  $2,91 \pm 0,08$  до  $1,53 \pm 0,09$  бали у основній групі та до  $2,21 \pm 0,09$  бали у контрольній групі ( $p < 0,05$ ). Порівняно із результатами, отриманими у хворих контрольної групи, індекс ПІ після комплексного лікування з використанням диференційованої антибактеріальної терапії знизився майже в рази ( $p < 0,05$ ). Мабуть така динаміка показників індексної оцінки стану пародонта відображає позитивний вплив запропонованої методики на стан тканин пародонта: на ліквідацію запалення і зменшення глибини пародонтальних кишень за рахунок усунення запалення.

Комплекс проведених лікувальних заходів сприяє значному поліпшенню гігієнічного стану порожнини рота, але вірогідність позитивних змін різна і залежить від проведеного лікування. У хворих контрольної групи з хронічним перебігом генералізованого пародонтиту індекс гігієни за Федоровим-Володкіною зменшився з  $2,84 \pm 0,19$  до лікування до  $1,41 \pm 0,13$  бала після лікування. У хворих основної групи з  $2,73 \pm 0,17$  до  $1,37 \pm 0,17$  бала після лікування. При загостреному перебігу генералізованого пародонтиту у хворих контрольної групи ПІ зменшився з  $2,88 \pm 0,19$  бали до  $1,54 \pm 0,11$  бали після лікування ( $p < 0,05$ ). У хворих основної групи він знизився до  $1,36 \pm 0,11$  бали ( $p < 0,05$ ).

Після проведеного лікування у хворих основної і контрольної груп значно поліпшилась рроба за Кулаженко, що виявлялося в закономірному підвищенні стійкості капілярів. Але ефективність дії на капіляри була неоднаковою (табл.4.6, 4.7 ). Найбільш ефективну стабілізуючу дію на

капіляри ясен викликав комплекс лікувальних заходів в основній групі хворих. Так, у хворих основної групи з хронічним перебігом генералізованого пародонтиту час утворення гематоми складав до лікування  $11,24 \pm 0,5$  секунд, після лікування  $32,3 \pm 1,1$  секунд ( $p < 0,05$ ). У хворих контрольної групи -  $24,4 \pm 1,1$  секунд. У хворих основної групи із загостреним перебігом генералізованого пародонтиту  $9,7 \pm 0,6$  до лікування час утворення гематоми після лікування склав у основній групі  $28,4 \pm 1,8$  секунд. У хворих контрольної групи час утворення гематоми знизився до  $21,2 \pm 1,1$  секунд, що безумовно вказує на значне підвищення стійкості капілярів - майже в рази порівняно із початковим рівнем. Таким чином, ефективність стабілізуючої дії на капілярні тканини пародонта залежить від методу лікування генералізованого пародонтиту і вища у групі хворих, якщо було застосовано Амізон у комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту.

Для оцінки ефективності комплексного методу лікування генералізованого пародонтиту визначали еміграцію лейкоцитів у порожнину рота. У хворих із хронічним перебігом генералізованого пародонтиту загальна кількість лейкоцитів в  $1\text{мм}^3$  змивної рідини сягала  $287,4 \pm 8,5$  до лікування, після лікування вона зменшилася до  $98,8 \pm 5,5$  клітин у основній групі ( $p < 0,05$ ) та до  $122,6 \pm 3,5$  клітин у контрольній групі хворих ( $p < 0,05$ ).

У хворих із загостреним перебігом генералізованого пародонтиту загальна кількість мігруючих у порожнину рота лейкоцитів у основній та контрольній групах хворих до лікування складала  $474,1 \pm 5,3$  клітин, а після лікування  $101,3 \pm 5,5$  клітин у основній групі та  $141,3 \pm 3,5$  клітин у хворих контрольної групи. Разом з тим, у хворих основної групи після лікування виявлено значний приріст кількості живих лейкоцитів. У хворих з хронічним перебігом генералізованого пародонтиту до лікування кількості живих лейкоцитів була  $62,0 \pm 1,5\%$ , а через 1 місяць після лікування -  $86,5 \pm 2,52\%$ . У хворих із загостреним перебігом  $56,0 \pm 1,5\%$  до лікування та  $76,4 \pm 2,5\%$  після лікування ( $p < 0,05$ ). Отримані дані можна оцінювати як результат сприятливого



впливу запропонованої методики лікування на підвищення захисних властивостей тканин порожнини рота.

Аналіз клінічних результатів показав, що у хворих на генералізований пародонтит, яким у комплексній терапії застосовували диференційовану антибактеріальну терапію з використанням Амізону, клінічна ремісія дистрофічно-запального процесу в тканинах пародонта спостерігалася у основній групі у 90,4% при 80,0% у контрольній групі.

Як видно з даних таблиць 4.8-4.9 клініко лабораторні показники в контрольній групі були задовільними, проте дещо нижчими, ніж у основній групі хворих на генералізований пародонтит. Таким чином, виникнення певних ускладнень у контрольній групі можна розглядати як наслідок загостреного перебігу дистрофічно-запального процесу в пародонті, що ще раз підтверджує вірність традиційного твердження про необхідність диспансеризації даної категорії хворих у терміни 3-8 місяців після проведеного курсу лікування.

Через 12 місяців після проведеного лікування було обстежено 79 (83,1%) хворих основної та 27 (77,2%) хворих контрольної груп. У 64 (81,1%) пацієнтів основної групи відмічена відсутність неприємних суб'єктивних відчуттів у порожнині рота, болючості та кровоточивості ясен, відчуття свербіжу в яснах. Слизова оболонка ясен була щільною. Ясенні сосочки не гіперемовані. Стан гігієни порожнини рота був задовільним: індекс гігієни з  $2,85 \pm 0,25$  до лікування зменшувався у середньому до  $1,59 \pm 0,27$ . Зменшувався і рівень запалення ясен про що свідчив індекс РМА – він становив після лікування у середньому  $17,45 \pm 1,35\%$ , а через 12 місяців –  $18,67 \pm 1,87\%$ .

Зубні відкладення були відмічені у незначній кількості у 18 (22,8%) пацієнтів. Патологічна рухомість зубі була значно меншою, ніж до лікування. Глибина пародонтальних кишень зберігалася на рівні, досягнутому відразу після лікування. Рентгенологічно явища остеопорозу у кістці альвеолярного відростка щелеп були менші, ніж до лікування. Висота міжальвеолярних перегородок зберігалася на тому ж рівні. Отримані дані клініко-лабораторних

обстежень свідчили про стабілізацію дистрофічно-запального процесу у пародонті даної категорії хворих (табл. 4.10, 4.11).

Таблиця 4.10

**Динаміка клініко-лабораторних показників у хворих із хронічним перебігом генералізованого пародонтиту через 12 місяців після лікування**

Клініко-лабораторні показники	Основна група				Контрольна група			
	До лікування	Після лікування	Через 12міс після лікування	p <sub>1</sub>	До лікування	Після лікування	Через 12 міс. після лікування	p <sub>1</sub>
Індекс гігієни	2,73±0,17	1,21±0,12 p <sub>2</sub> >0,05	1,32±0,17 p <sub>2</sub> >0,05	<0,05	2,84±0,19	1,23±0,13	1,61±0,15	<0,05
РМА (%)	52,8±1,52	13,5±1,28 p <sub>2</sub> <0,05	18,9±1,75 p <sub>2</sub> <0,05	<0,05	51,19±1,81	20,5±1,37	29,9±1,75	<0,05
Пародонтальний індекс	2,31±0,05	1,47±0,07 p <sub>2</sub> >0,05	1,64±0,08 p <sub>2</sub> <0,05	<0,05	2,21±0,08	1,93±0,08	2,19±0,08	<0,05
Вакуумна проба за В.І.Кулаженком (с)	11,2±0,5	31,5±1,1 p <sub>2</sub> <0,05	31,2±1,8 p <sub>2</sub> <0,05	<0,05	9,5±0,5	25,5±1,1	23,2±1,1	<0,05

Примітка:

**p<sub>1</sub>** - показник достовірності відмінності даних у основній та контрольній групах до та лікування;

**p<sub>2</sub>** – показник достовірності відмінності між даними основної та контрольної груп після лікування

**Динаміка клініко-лабораторних показників у хворих із загостреним перебігом генералізованого пародонтиту через 12 місяців після лікування**

Клініко-лабораторні показники	Основна група				Контрольна група			
	До лікування	Після лікування	Через 12міс. після лікування	p <sub>1</sub>	До лікування	Після лікування	Через 12міс. після лікування	p <sub>1</sub>
Індекс гігієни	2,94±0,12	1,32±0,11 p <sub>2</sub> >0,05	1,44±0,11 p <sub>2</sub> >0,05	<0,05	2,88±0,19	1,34±0,13	1,63±0,11	<0,05
РМА (%)	61,3±1,34	18,5±1,28 p <sub>2</sub> <0,05	19,7±1,75 p <sub>2</sub> <0,05	<0,05	59,9±1,81	29,8±1,37	34,5±1,73	<0,05
Пародонтальний індекс	2,91±0,08	1,47±0,07 p <sub>2</sub> <0,05	1,55±0,09 p <sub>2</sub> <0,05	<0,05	2,86±0,08	1,93±0,08	2,41±0,09	<0,05
Вакуумна проба за В.І.Кулаженком (с)	9,7±0,6	28,5±1,1 p <sub>2</sub> <0,05	28,4±1,8 p <sub>2</sub> <0,05	<0,05	9,5±0,5	23,3±0,9	20,7±1,1	<0,05

Примітка:

**p<sub>1</sub>** - показник достовірності відмінності даних у основній та контрольній групах до та після лікування;

**p<sub>2</sub>** – показник достовірності відмінності між даними основної та контрольної груп після лікування

У пацієнтів зі сприятливими клінічними результатами лікування зберігалася стійкість капілярів ясен, досягнута після лікування. Вакуумна гематома утворювалася у середньому через 31,2±1,8 с, що можна розглядати як задовільний результат. Кількість нейтрофільних гранулоцитів, що мігрували у порожнину рота трималася практично на рівні досягнутому після лікування. Загальна кількість клітин у вмісті пародонтальних кишень була

меншою, переважали незмінні нейтрофільні гранулоцити, полібласти та епітеліальні клітини. Кількість мікрофлори була меншою, ніж до лікування, проте більше ніж у контрольній групі здорових обстежених. Переважали коки, змішана мікрофлора, на тому ж рівні виявлялися дріжджеподібні грибки.

Через 18 місяців після лікування було обстежено 73 (76,6%) хворих основної та 24 (68,3%) пацієнтів контрольної групи. У 58 (79,5%) хворих основної та у 39 (70,9%) обстежених пацієнтів контрольної групи виявлений задовільний стан тканин пародонта. Слизова оболонка ясен була щільною, гіперемія ясенних сосочків відсутня і проба Шіллера-Пісарєва була негативною у 79,5% пацієнтів основної та у 70,9% хворих контрольної групи. Стан гігієни порожнини рота був задовільним: індекс гігієни з  $2,85 \pm 0,25$  до лікування зменшувався у середньому до  $1,49 \pm 0,25$ . Зменшувався і рівень запалення ясен про що свідчив індекс РМА – він становив після лікування у середньому  $17,45 \pm 1,35\%$ , а через 24 місяці –  $22,33 \pm 1,92\%$ .

Відмічалася незначна кількість зубних відкладень у 26 (27,3%) хворих основної та 18 (51,2%) хворих контрольної груп. Патологічна рухомість зубів та глибина пародонтальних кишень залишалися на рівні, досягнутому після лікування у 65 (68,2%) основної та 17 (48,4%) пацієнтів контрольної групи. Рентгенологічно явища остеопорозу у кістці альвеолярного відростка щелеп були менші, ніж до лікування. Висота міжальвеолярних перегородок зберігалася на тому ж рівні. Отримані дані клініко-лабораторних обстежень свідчили про стабілізацію дистрофічно-запального процесу у пародонті даної категорії хворих (табл. 4.12, 4.13).

**Динаміка клініко-лабораторних показників у хворих із хронічним перебігом генералізованого пародонтиту через 18 місяців після лікування**

Клініко-лабораторні показники	Основна група				Контрольна група			
	До лікування	Після лікування	Через 18міс. після лікування	p <sub>1</sub>	До лікування	Після лікування	Через 18міс. після лікування	p <sub>1</sub>
Індекс гігієни	2,73±0,17	1,21±0,12 p <sub>2</sub> >0,05	1,49±0,17 p <sub>2</sub> >0,05	<0,05	2,84±0,19	1,23±0,13	1,68±0,19	<0,05
РМА (%)	52,8±1,52	13,5±1,28 p <sub>2</sub> <0,05	19,9±1,75 p <sub>2</sub> <0,05	<0,05	51,19±1,81	20,5±1,37	32,4±1,75	<0,05
Пародонтальний індекс	2,31±0,05	1,47±0,07 p <sub>2</sub> >0,05	1,67±0,08 p <sub>2</sub> <0,05	<0,05	2,21±0,08	1,93±0,08	2,01±0,08	<0,05
Вакуумна проба за В.І.Кулаженком (с)	11,2±0,5	31,5±1,1 p <sub>2</sub> <0,05	30,7±1,8 p <sub>2</sub> <0,05	<0,05	9,5±0,5	25,5±1,1	22,8±1,1	<0,05

Примітка:

**p<sub>1</sub>** - показник достовірності відмінності даних у основній та контрольній групах до та після лікування;

**p<sub>2</sub>** – показник достовірності відмінності між даними основної та контрольної груп після лікування

**Динаміка клініко-лабораторних показників у хворих із загостреним перебігом генералізованого пародонтиту через 18 місяців після лікування**

Клініко-лабораторні показники	Основна група				Контрольна група			
	До лікування	Після лікування	Через 18міс. після лікування	p <sub>1</sub>	До лікування	Після лікування	Через 18 міс. після лікування	p <sub>1</sub>
Індекс гігієни	2,94±0,12	1,32±0,11 p <sub>2</sub> >0,05	1,53±0,11 p <sub>2</sub> >0,05	<0,05	2,88±0,19	1,34±0,13	1,76±0,12	<0,05
РМА (%)	61,3±1,34	18,5±1,28 p <sub>2</sub> <0,05	19,9±1,75 p <sub>2</sub> <0,05	<0,05	59,9±1,81	29,8±1,37	35,2±1,71	<0,05
Пародонтальний індекс	2,91±0,08	1,47±0,07 p <sub>2</sub> <0,05	1,59±0,09 p <sub>2</sub> <0,05	<0,05	2,86±0,08	1,93±0,08	2,44±0,09	<0,05
Вакуумна проба за В.І.Кулаженком (с)	9,7±0,6	28,5±1,1 p <sub>2</sub> <0,05	26,7±1,8 p <sub>2</sub> <0,05	<0,05	9,5±0,5	23,3±0,9	21,3±1,1	<0,05

Примітка:

**p<sub>1</sub>** - показник достовірності відмінності даних у основній та контрольній групах до та після лікування;

**p<sub>2</sub>** – показник достовірності відмінності між даними основної та контрольної груп після лікування

Зберігалася стійкість капілярів ясен, досягнута безпосередньо після лікування на рівні утворення вакуумної гематоми у середньому через 26,25±2,5 с, що можна розглядати як задовільний результат. Кількість нейтрофільних гранулоцитів, що мігрували у порожнину рота у більшості - 63 (86,3%) хворих основної та 17 (70,8%) хворих контрольної груп трималася практично на рівні досягнутому після лікування. Загальна кількість клітин у вмісті пародонтальних кишень була на рівні отриманому відразу після лікування, переважали незмінені нейтрофільні гранулоцити, полібласти та

епітеліальні клітини. Кількість мікрофлори була дещо збільшена, проте більше ніж у аналогічній контрольній групі. Переважали коки, змішана мікрофлора, на тому ж рівні виявлялися дріжджеподібні грибки.

Через 12 та 24 місяці проведений аналіз стану клітинного та гуморального імунітету у хворих не генералізований пародонтит (табл. 4.14, 4.15). Порівняно з даними хворих контрольної групи виявлена більш значна нормалізація цих показників у хворих основної групи. Це можна пояснити загальним імуностимулюючим та імуномодулюючим впливом Амізону, який використовували у комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит.

Таблиця 4.14

**Динаміка показників клітинного та гуморального імунітету у хворих  
на генералізований пародонтит через 12 місяців після лікування**

Імунологічні показники	Контроль (здорові)	Основна група				Контрольна група			
		До лікування	Після лікування	Через 12міс. після лікування	p <sub>1</sub>	До лікування	Після лікування	Через 12 місяців після лікування	p <sub>1</sub>
Лейкоцити, 10 <sup>9</sup> /л	4,655±0,108	6,150±0,425	5,840±0,425 p <sub>2</sub> <0,05	6,012±0,415 p <sub>2</sub> >0,05	>0,05	6,150±0,425	5,960±0,415	5,821±0,435	<0,05
Лімфоцити 10 <sup>9</sup> /л	1,681±0,079	2,644±0,065	1,98±0,112 p <sub>2</sub> >0,05	2,284±0,114 p <sub>2</sub> <0,05	<0,05	2,644±0,065	1,955±0,079	1,875±0,079	>0,05
Т-хелпери	0,372±0,048	0,392±0,022	0,361±0,092 p <sub>2</sub> >0,05	0,384±0,065 p <sub>2</sub> >0,05	<0,05	0,392±0,022	0,366±0,085	0,358±0,085	<0,05
Т-супресори	0,173±0,049	0,224±0,037	0,181±0,034 p <sub>2</sub> >0,05	0,196±0,037 p <sub>2</sub> >0,05	<0,05	0,224±0,037	0,203±0,042	0,198±0,042	<0,05
Співвідношення Т-хелп/Т-супр	2,15±0,09	1,75±0,08	1,99±0,08 p <sub>2</sub> <0,05	1,95±0,08 p <sub>2</sub> >0,05	<0,05	1,75±0,08	1,81±0,08	1,81±0,07	>0,05
sIgA, г/л	0,28±0,01	0,20±0,01	0,27±0,01 p <sub>2</sub> <0,05	0,26±0,01 p <sub>2</sub> >0,05	<0,05	0,21±0,01	0,24±0,01	0,24±0,01	<0,05

Примітка:

p<sub>1</sub> - показник достовірності відмінності даних у основній та контрольній групах до та після лікування;

p<sub>2</sub> – показник достовірності відмінності між даними основної та контрольної груп після лікування



Таблиця 4.15

**Динаміка показників клітинного та гуморального імунітету  
у хворих на генералізований пародонтит через 24 місяці після лікування**

Імунологічні показники	Контроль (здорові)	Основна група				Контрольна група			
		До лікування	Після лікування	Через 24міс. після лікування	p <sub>1</sub>	До лікування	Після лікування	Через 24міс. після лікування	p <sub>1</sub>
Лейкоцити, 10 <sup>9</sup> /л	4,655±0,108	6,150±0,425	5,840±0,425 p <sub>2</sub> <0,05	5,934±0,415 p <sub>2</sub> >0,05	>0,05	6,150±0,425	5,960±0,415	5,563±0,425	<0,05
Лімфоцити 10 <sup>9</sup> /л	1,681±0,079	2,644±0,065	1,98±0,112 p <sub>2</sub> >0,05	2,153±0,114 p <sub>2</sub> <0,05	<0,05	2,644±0,065	1,955±0,079	1,975±0,079	>0,05
Т-лімфоцити, 10 <sup>9</sup> /л	0,608±0,028	1,004±0,066	0,776±0,055 p <sub>2</sub> <0,05	0,871±0,065 p <sub>2</sub> <0,05	<0,05	1,004±0,066	0,876±0,027	0,795±0,027	>0,05
Т-хелпери	0,372±0,048	0,392±0,022	0,361±0,092 p <sub>2</sub> >0,05	0,391±0,065 p <sub>2</sub> >0,05	<0,05	0,392±0,022	0,366±0,085	0,362±0,085	<0,05
Т-супресори	0,173±0,049	0,224±0,037	0,181±0,034 p <sub>2</sub> >0,05	0,202±0,037 p <sub>2</sub> >0,05	<0,05	0,224±0,037	0,203±0,042	0,202±0,042	<0,05
Співвідношення Т-хелп/Т-супр	2,15±0,09	1,75±0,08	1,99±0,08 p <sub>2</sub> <0,05	1,93±0,08 p <sub>2</sub> >0,05	<0,05	1,75±0,08	1,81±0,08	1,79±0,07	>0,05
IgA, г/л	0,28±0,01	0,20±0,01	0,27±0,01 p <sub>2</sub> <0,05	0,25±0,01 p <sub>2</sub> >0,05	<0,05	0,21±0,01	0,24±0,01	0,21±0,01	<0,05

Примітка:

p<sub>1</sub> - показник достовірності відмінності даних у основній та контрольній групах до та після лікування;

p<sub>2</sub> – показник достовірності відмінності між даними основної та контрольної груп після лікування

Таким чином, показники індексної оцінки тканин пародонту, тривалості утворення вакуумної гематоми й еміграції лейкоцитів в порожнину рота свідчать про те, що найбільш ефективним було лікування хворих з використанням диференційованої антибактеріальної терапії в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту.

Для ілюстрації отриманих клінічних безпосередніх та віддалених результатів лікування приводимо виписку із історії хвороби хворого на генералізований пародонтит.

I. Хворий N.,..... років. Історія хвороби № 63

24.02.2003р. Скарги на болючість, кровоточивість ясен, неприємний запах із рота, рухомість зубів. Вважає себе хворим протягом декількох років. Відмічає, що за останні 5-6 місяців різко підсилилася кровоточивість та з'явилася болючість ясен. Раніше за допомогою до стоматолога не звертався, лікувався самостійно полосканнями відварів лікарських трав.

Об'єктивно. Слизова оболонка ясен у ділянці:

7-1|1-7

7-1|1-7

зубів гіперемована, набрякла з ціанотичний відтінком. На зубах відмічаються значні відкладення зубного каменю та м'яких зубних відкладень. Шийки зубів оголені на 0,3-0,4 мм. Пародонтальні кишені у ділянці нижніх фронтальних зубів глибиною до 1,5-2,0 мм, виділення з них мають серозно-гнійний характер. Патологічна рухомість нижніх різців I-II ступенів. Індекс гігієни – 2,4, пародонтальний індекс-.2,5, індекс кровоточивості – 2,6, проба Шіллера-Пісарєва – 2,6, РМА – 66%. Прикус ортогнатичний. Інші ділянки слизової оболонки порожнини рота без патологічних змін.

Рентгенологічно у ділянці нижніх та верхніх фронтальних зубів відмічається остеопороз вершин міжзубних перегородок, деструкція кортикальних пластинок, пародонтальні щілини розширені, атрофія міжальвеолярних перегородок у межах 1/3 їх висоти.

Загальний стан: страждає захворюванням шлунково-кишкового тракту (гіперацидний гастрит).

Функціональні проби: проба за В.І.Кулаженком – вакуумна гематома утворилася за 9 с.

Лабораторні показники: аналіз крові: Лейкоцити ( $10^9/\text{л}$ )- 7,550; лімфоцити ( $10^9/\text{л}$ ) - 2,965; Т-лімфоцити ( $10^9/\text{л}$ ) - 0,766; співвідношення Т-хелп/Т-супр - 1,45; В-лімфоцити ( $10^9/\text{л}$ ) - 0,321; IgG (г/л) - 11,8; IgM (г/л) - 1,2; IgA (г/л) - 2,1.

Еміграція лейкоцитів – 635 клітин у  $1 \text{ мм}^3$  змивної рідини, зруйнованих нейтрофільних гранулоцитів – 63%, епітеліальних клітин – 206 у  $1 \text{ мм}^3$  змивної рідини. Пародонтальні кишені містять значну кількість мікрофлори, у значній кількості дріжджеподібні грибки та фузобактерії.

Діагноз: генералізований пародонтит, I ступінь, загострений перебіг.



Мал. 4. Хворий N., до лікування. Д-з: генералізований пародонтит, I ступінь, загострений перебіг. Ясенні сосочки гіперемовані, набряклі. Шийки зубів оголені.



Мал. 5. Рентгенограма фронтальної ділянки нижньої щелепи хворого N. до лікування. Виражений остеопороз міжальвеолярних перегородок, розширення періодонтальних щілин.

Проведений курс лікування з використанням Амізона та композиції Амизон-Метронідазол

Після проведеного курсу лікування:

26.03.2003р. Скарг немає. Слизова оболонка ясен блідо-рожевого кольору, щільна не кровоточить, виділень із пародонтальних кишень немає.

Пародонтальні кишені у ділянці нижніх фронтальних зубів глибиною до 0,5-1,0 мм, виділення з них немає. Патологічна рухомість нижніх різців І ступеня. Індекс гігієни – 0,6, пародонтальний індекс-.2,1, індекс кровоточивості – 0,5, проба Шіллера-Пісарєва – 1,1, РМА – 25.

Загальний стан задовільний.

Функціональні проби: проба за В.І.Кулаженком – вакуумна гематома утворилася за 28 с.

Лабораторні показники: аналіз крові: Лейкоцити ( $10^9/\text{л}$ )- 6,450; лімфоцити ( $10^9/\text{л}$ ) - 2,075; Т-лімфоцити ( $10^9/\text{л}$ ) - 1,266; співвідношення Т-хелп/Т-супр - 1,85; В-лімфоцити ( $10^9/\text{л}$ ) - 0,386; IgG (г/л) - 15,8; IgM (г/л) - 1,1; IgA (г/л) - 1,9.

Еміграція лейкоцитів – 256 клітин у  $1 \text{ мм}^3$  змивної рідини, зруйнованих нейтрофільних гранулоцитів – 48%, епітеліальних клітин – 115 у  $1 \text{ мм}^3$  змивної рідини. Пародонтальні кишені містять незначну кількість мікрофлори, флора кокова та змішана.

12.04.2004. Контрольний огляд через 12 місяців. Хворий скарг не пред'являє. Ясна блідо-рожевого кольору, не кровоточать. Відмічаються незначні м'які зубні відкладення у ділянці нижніх фронтальних зубів. Зуби нерухомі.

Пародонтальні кишені у ділянці нижніх фронтальних зубів глибиною до 0,5-1,0 мм, виділення з них практично відсутні. Патологічна рухомість нижніх різців відсутня. Індекс гігієни – 0,8, пародонтальний індекс-.2,1, індекс кровоточивості – 0,6, проба Шіллера-Пісарєва – 1,2, РМА – 28.

Рентгенологічно у ділянці нижніх та верхніх фронтальних зубів відмічається незначний остеопороз вершин міжзубних перегородок, періодонтальні щілини не розширені, атрофія міжальвеолярних перегородок на рівні відміченому до лікування.

Загальний стан задовільний.

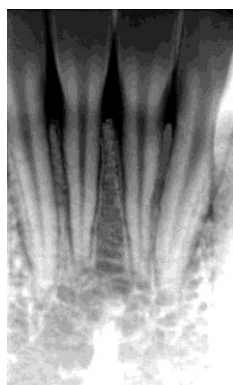
Функціональні проби: проба за В.І.Кулаженком – вакуумна гематома утворилася за 34 с.

Лабораторні показники: аналіз крові: Лейкоцити ( $10^9/\text{л}$ )- 6,845; лімфоцити ( $10^9/\text{л}$ ) - 1,985; Т-лімфоцити ( $10^9/\text{л}$ ) - 0,915; співвідношення Т-хелп/Т-супр - 1,80; В-лімфоцити ( $10^9/\text{л}$ ) - 0,325; IgG (г/л) - 14,8; IgM (г/л) - 1,1; IgA (г/л) - 1,7.

Еміграція лейкоцитів – 225 клітин у  $1 \text{ мм}^3$  змивної рідини, зруйнованих нейтрофільних гранулоцитів – 49%, епітеліальних клітин – 96 у  $1 \text{ мм}^3$  змивної рідини. Пародонтальні кишені містять незначну кількість мікрофлори, у незначній кількості дріжджеподібні грибки, флора кокова та змішана.



Мал. 6. Хворий N. через 12 місяців після лікування. Ясна блідо-рожевого кольору, щільні, не кровоточать.



Мал. 7. Рентгенограма фронтальної ділянки нижньої щелепи хворого N. через 12 місяців після лікування. Атрофія міжальвеолярних перегородок не прогресує.

#### 4.4. Мікробіологічна оцінка ефективності застосування Амізону та композиції Амізон-Метронідазол при комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит

Даний розділ нашої роботи присвячений визначенню антимікробної ефективності досліджуваних нами препаратів. У попередньому розділі була визначена антимікробна активність композиції Амізон- Метронідазол в умовах *in vitro*. Визначали кількість мікроорганізмів у пародонтальних кишнях пацієнтів до та після лікування. Отримані результати представлені в табл. 4.16.

Таблиця 4.16

#### Кількість мікроорганізмів виділених із пародонтальних кишень хворих на генералізований пародонти до та після лікування

Назви мікроорганізмів	Кількість хворих (n=35)		Кількість мікроорганізмів в мЛ	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Staphylococcus aureus	27 (77,1%)	5 (14,3%) *	$(2,4 \pm 0,11) \times 10^4$	$(0,7 \pm 0,03) \times 10^1$ *
Staphylococcus epidermidis	24 (68,8%)	9 (25,7%) *	$(6,9 \pm 0,09) \times 10^4$	$(0,3 \pm 0,02) \times 10^2$ *
Staphylococcus saprophyticus	19 (54,3%)	6 (17,1%) *	$(4,9 \pm 0,18) \times 10^2$	$(0,2 \pm 0,03) \times 10^1$ *
β-гемолітичні стрептококи	12 (34,2%)	4 (11,4%) *	$(5,8 \pm 0,2) \times 10^2$	$(0,7 \pm 0,07) \times 10^1$ *

продовж.табл.

Назви мікроорганізмів	Кількість хворих (n=35)		Кількість мікроорганізмів в мл	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
α-гемолітичні стрептококи	30 (85,7%)	8 (22,8%) *	$(3,9 \pm 0,23) \times 10^6$	$(4,1 \pm 0,22) \times 10^2$ *
Escherichia coli	4 (11,4%)	0 *	$(1,2 \pm 0,05) \times 10^3$	0 *
Bacteroides species	28 (80%)	4 (11,4%) *	$(3,8 \pm 0,32) \times 10^6$ **, ***	$(1,9 \pm 0,12) \times 10^2$ **, ***
Peptostreptococcus anaerobius	13 (37,4%)	3 (8,6%) *	$(8,2 \pm 0,19) \times 10^5$	$(2,8 \pm 0,15) \times 10^2$ *
Treponema species	18 (51,4%)	7 (20%) *	Не визначали	Не визначали
Fusobacterium species	10 (28,6%)	5 (14,3%) *	Не визначали	Не визначали
Actinomyces species	16 (45,7%)	15 (42,9%)	$(2,4 \pm 0,1) \times 10^3$	$(1,8 \pm 0,1) \times 10^3$
Candida species	23 (65,7%)	4 (11,4%) *	$(2,7 \pm 0,13) \times 10^6$	$(4,2 \pm 0,09) \times 10^1$ *
Veilonella species	15 (42,9%)	8 (22,8%) *	$(1,9 \pm 0,17) \times 10^5$	$(1,6 \pm 0,11) \times 10^2$ *
Pseudomonas aeruginosa	2 (5,7%)	0 *	$(2,3 \pm 0,15) \times 10^2$	0 *
Corynebacterium species	7 (20%)	5 (14,2%)	Не визначали	Не визначали

Примітки:

- цифрами в таблиці представлено кількість КУО в 1 мл досліджуваного матеріалу
- \*–різниця показників основної та контрольної групи до і після лікування достовірна,  $p < (0,001-0,05)$

Аналіз одержаних результатів дозволяє стверджувати, що композиція Амизон-Метронідазол проявляє виражену протимікробну активність не лише в експериментальних, а і в клінічних умовах. Звертає на себе увагу факт статистично достовірного зменшення відсотку пацієнтів, у яких виділені пародонтогенні види мікроорганізмів. Так кількість хворих, у яких висіяно *Bacteroides species* зменшилась з 80% до 11,4%, *Peptostreptococcus anaerobius* – з 37,4% до 8,6%, *Fusobacterium species* та *Veilonella species*, *Treponema species* – приблизно в 2 рази. Концентрація цих мікроорганізмів у вмісті пародонтальних кишень також зменшилась. Кількість бактероїдів становила лише  $(1,9 \pm 0,12) \times 10^2$ , порівняно із  $(3,8 \pm 0,32) \times 10^6$  до лікування, кількість пептострептококів знизилась з  $(8,2 \pm 0,19) \times 10^5$  до  $(2,8 \pm 0,15) \times 10^2$  в мл, а вейлонел – з  $(1,9 \pm 0,17) \times 10^5$  до  $(1,6 \pm 0,11) \times 10^2$  КУО в мл рідини.

Факультативні аероби композиція Амизон- Метронідазол активно пригнічувала. Так відсоток пацієнтів, в яких залишились найбільш патогенні із стафілококів - *Staphylococcus aureus* – знизився з 77,1% до 14,3%, хворих із *Staphylococcus epidermidis* – з 68,8% до 25,7%, із *Staphylococcus saprophyticus* – із 54,3% до 17,1%. Після лікування значно знизилась їх концентрація у вмісті пародонтальних кишень. Так кількість *Staphylococcus aureus* становила після лікування  $(0,7 \pm 0,03) \times 10^1$ , (до лікування  $(2,4 \pm 0,11) \times 10^4$ ), *Staphylococcus epidermidis* – до лікування  $(6,9 \pm 0,09) \times 10^4$  після лікування  $(0,3 \pm 0,02) \times 10^2$ , *Staphylococcus saprophyticus* – до лікування  $(4,9 \pm 0,18) \times 10^2$  після лікування  $(0,2 \pm 0,03) \times 10^1$ . Зменшилась частота виділення і концентрація стрептококів:  $\beta$ -гемолітичних – з 34,2% в концентрації  $(5,8 \pm 0,2) \times 10^2$  до 11,4% в концентрації  $(0,7 \pm 0,07) \times 10^1$ ,  $\alpha$ -гемолітичних - з 85,7% в конц.  $(3,9 \pm 0,23) \times 10^6$  до лікування до 22,9% в конц.  $(4,1 \pm 0,22) \times 10^2$  після терапії. Після проведеного лікування з вмісту пародонтальних кишень не виділялися кишкові палички та бактерії синьо-зеленого гною - *Pseudomonas aeruginosa*, які вважаються одними з найбільш резистентних до хіміотерапевтичних препаратів, видів бактерій.



Актиноміцети та коринебактерії до та після лікування виділялися у однаковій кількості хворих і тій же концентрації у дослідувальному матеріалі.

Гриби роду *Candida*, обсіменіння якими пародонтальних кишень хворих було досить значним (65,7% в концентрації  $(2,7 \pm 0,13) \times 10^6$ ), виділялись після лікування лише у 11,4% пацієнтів, причому в кількості, що характерна для носійства -  $(4,2 \pm 0,09) \times 10^1$ .

Отримані дані мікробіологічних досліджень проведених до та після комплексного лікування свідчать про високу антибактеріальну ефективність композиції Амизон- Метронідазол в клінічних умовах.

Отже можна зробити висновок, що клінічні випробування підтверджують дані по чутливості аеробних та анаеробних мікроорганізмів до препаратів Амизон та Метронідазол виявлені у попередніх мікробіологічних дослідженнях.

## РОЗДІЛ 5

### АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

За останні роки все більше вчених відводять провідну роль в етіології та патогенезі захворювань пародонту саме місцевим причинам. Порожнина рота розглядається як збалансована біологічна система, а захворювання пародонту – в більшості випадків як результат порушення симбіотичної рівноваги між мікроорганізмами та тканинами порожнини рота. Виділяють три групи факторів: продукти мікробного метаболізму в зубній бляшці та зубному нальоту; фактори порожнини рота, що здатні впливати на патогенетичний потенціал мікроорганізмів та змінювати продукти їх обміну; загальні фактори, що відповідають за регуляцію метаболізму тканин порожнини рота, від яких залежить відповідь на патогенний вплив (зокрема, стан системи неспецифічного та імунного захисту).

На стан тканин пародонту впливають такі продукти життєдіяльності мікроорганізмів, як токсини та ферменти патогенності. Якщо говорити про грампозитивні мікроорганізми, то основними факторами патогенності у них виступають екзотоксини (патогенетичний вплив яких на тканини пародонту менш виражений, ніж у ендотоксинів) та такі ферменти як протеази, нуклеази, гіалуронідаза, колагеназа, нейромінідаза, фібрінолізін. Це речовини, які обумовлюють процеси інвазії мікробів (в тому числі і грамнегативних) та їх токсинів в тканини пародонту, сприяють генералізації процесу, руйнують колаген, знижують захисні властивості (зокрема місцеві) тканин організму. У грамнегативних бактерій серед патогенетичних факторів, що вони мають, на першому місці стоять ендотоксини. Їх токсичність і пірогенність обумовлені ліпідом А, що входить до складу ЛПС (ліпополісахариду) і має схожу структуру у різних грамнегативних бактерій. Ендотоксини являють агентами

запалення – вони збільшують проникливість капілярів і мають руйнуючу дію на клітини. Прояви дії ендотоксину обумовлено не лише самим ЛПС, але і вивільненням численних біологічно активних сполук, синтез яких він індукує в тканинах організму людини (гістамін, серотонін, простагландіни, лейкотрієни та інші). Ендотоксини обумовлюють алергізацію тканин пародонту, викликаючи набряк, порушення нормального метаболізму тканин ясені, порушують клітинний обмін, що супроводжується гіперглікемією з наступною гіпоглікемією. Всі ці фактори в решті решт призводить до геморагічного некрозу тканин.

Ще одним доказом ролі мікроорганізмів в розвитку генералізованого пародонтиту є пряма кореляція між кількістю зубних відкладень (зубний наліт, бляшка, як джерело мікроорганізмів), особистою гігієною порожнини рота і станом пародонту.

Вивченню ролі мікроорганізмів у патогенезі генералізованого пародонтиту присвячена велика кількість робіт. Однак, дослідження у цьому напрямку досить суперечливі, а застосування антимікробних факторів недостатньо аргументоване і не завжди супроводжується клінічним ефектом. Критерії, що визначають вибір того або іншого антимікробного препарату недостатньо обґрунтовані. Як правило, вибір ліків здійснюється емпірично без урахування спектру мікрофлори пародонтальних кишень. Виходячи з вищевикладеного, метою нашого дослідження є підвищення ефективності комплексного лікування генералізованого пародонтиту шляхом розробки нових критеріїв діагностики та індивідуальних схем лікувальних заходів з урахуванням ступеня та характеру перебігу генералізованого пародонтиту. Для досягнення мети були визначені такі задачі:

1. Виявити залежність між складом мікрофлори пародонтальних кишень та ступенем і характером перебігу генералізованого пародонтиту
2. Вивчити антимікробну активність Амізону та комплексу Амізон-Метронідазол по відношенню до мікрофлори пародонтальних кишень *in vitro*.

Мікробіологічно обґрунтувати використання антибактеріальної композиції Амізон-Метронідазол у комплексній терапії генералізованого пародонтиту

3. Обґрунтувати та розробити методику використання Амізону та його композиції з Метронідазолом у комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту з урахуванням ступеня та характеру перебігу захворювання.

4. На основі клінічних, мікробіологічних та лабораторних даних оцінити лікувальну ефективність використання Амізону та його композиції з Метронідазолом у комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту в найближчі та віддалені терміни спостереження.

Враховуючи обсяг запланованих завдань роботи ми провели мікробіологічні, статистичні та клініко-лабораторні дослідження. Для вирішення поставленої мети і задач було обстежено 130 хворих віком від 18 до 55 років з початковим-I, та II ступенями генералізованого пародонтиту, яких було розділено на 2 групи: основну (95 осіб) і контрольну (35 осіб). Для мікробіологічних досліджень з цих хворих відібрали групу в 35 осіб. Для порівняння мікробіологічних показників відібрали групу з 35 клінічно здорових добровольців з інтактним пародонтом.

Дослідження видового складу мікроорганізмів вмісту пародонтальних кишень показало, що значну роль в розвитку запалення тканин пародонта відіграють стафілококи, стрептококи, бактероїди, актиноміцети, вейлонели, коринебактерії. Згідно нашим даним ці мікроорганізми достовірно частіше виділялись від хворих на генералізований пародонтит порівняно із особами контрольної групи.

Причому, на початкових стадіях генералізованого пародонтиту значно збільшується висівання стафілококів,  $\beta$ -гемолітичних стрептококів, бактероїдів та актиноміцетів. При подальших ступенях розвитку генералізованого пародонтиту відсоток виділення та кількість в досліджуваному матеріалі факультативно-аеробних бактерій – стафілококів, стрептококів, кишкових паличок – зменшується. Одночасно достовірно зростає виділення та кількість облигатно-анаеробних мікроорганізмів. Це може свідчити про те, що

грампозитивні аеробні бактерії створюють сприятливі умови для розвитку анаеробних мікроорганізмів. Їх ферменти, а також ендотоксини грамнегативних факультативних аеробів підвищують проникність гистогематичних бар'єрів. Внаслідок цього бактеріальні антигени проходять через епітелій ясен, який є серйозним тканинним бар'єром. Ферменти, які виробляють мікроби бактеріальної бляшки мають літичні властивості і обумовлюють руйнування міжклітинної речовини. Це в результаті призводить до утворення пародонтальної кишені. При створенні внаслідок цього анаеробних умов активно розмножуються бактероїди, пептострептококи, фузобактерії, вейлонели. При II ступеню генералізованого пародонтиту відсоток їх виділення збільшується порівняно з поч.-I ступенем (для хворих із хронічним перебігом) 38,9% до 91,7% (*Bacteroides species*); з 16,7% до 58,3% (*Peptostreptococcus anaerobius*), з 11,1% до 56,6% (*Fusobacterium species*), з 11% до 33,3% (*Veilonella species*). Кількість цих бактерій в пародонтальних кишнях також зростає на кілька порядків. Значне місце займають актиноміцети, про що свідчить той факт, що у осіб контрольної групи ці прокаріоти виділяються лише в 8,6% випадків, в той час як у хворих на генералізований пародонтит – в середньому в 45,7%. Відмічене зростання кількості цих мікроорганізмів відносно ступеню розвитку генералізованого пародонтиту: при поч.-I ступені у 27,8%, при I – у 46,7%, при II – у 58,3.

Треба відмітити, що в ході прогресування пародонтиту стафілококи – представники нормальної мікрофлори (*Staphylococcus epidermidis* та *Staphylococcus saprophyticus*), змінюються на значно більш вірулентний вид - *Staphylococcus aureus*. При II ступеню хронічного перебігу генералізованого пародонтиту частота висівання золотистого стафілококу зростає порівняно з поч.-I ступенем, в 2,25 разів, а епідермального та сапрофітного стафілококів зменшується в 2 та 4,3 рази відповідно.

Бактерії кишкової групи, які не приймають участі в розвитку генералізованого пародонтиту, взагалі зникають – в контрольній групі вони

висівались в 11,1% випадків, а при II ступеню захворювання не виділяються взагалі.

Наші результати підтверджують дані літератури про значну роль мікрофлори, як етіологічного фактору генералізованого пародонтиту. Аналіз частоти виділення та кількісного вмісту тих чи інших мікроорганізмів в залежності від ступеня генералізованого пародонтиту, дозволили виявити певну тенденцію щодо послідовної зміни мікробних асоціацій – від домінування аеробної мікрофлори при пародонтиті поч.-I ступеня до переважання облігатних анаеробів в пародонтальних кишнях при генералізованому пародонтиті II ступеню. Отримані нами дані, відносно значення мікроорганізмів в розвитку генералізованого пародонтиту, узгоджується із даними експертів ВОЗ про етіологічну роль *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella melaninogenica*, *Actinobacillus actinomycetemcomatans*, *Fusobacterium nucleatum*, *Eikenella corrodens*, *Peptostreptococcus anaerobius*, актиноміцетів та інших мікроорганізмів в розвитку генералізованого пародонтиту [22, 60, 68].

Проведені дослідження показали значне обсіменіння пародонтальних кишень патогенними дріжджеподібними грибами роду *Candida*. В середньому відсоток виділення їх у хворих на генералізований пародонтит становив 65,7% в кількості  $(1,4 \pm 0,76) \times 10^6$  в мл, що співпадає з результатами Косенко К.Н. [83] і перевищують дані, отримані Борисенко А.В. [17]. В контрольній групі ці гриби виявлені лише у 22,8% осіб в титрах, що не перевищували допустимі значення кандидоносійства – в середньому  $(1,8 \pm 0,06) \times 10^2$ /мл. Відмічається статистично достовірне зростання виділяємості кандид в процесі зростання ступеня генералізованого пародонтиту з 44,4% при поч.-I ступеню до 75% при II ступеню яке супроводжувалось збільшенням кількості клітин в 1 мл матеріалу з пародонтальних кишень в 10000 разів. Згідно ж даним досліджень Косенко К.Н. [83], не відмічено суттєвих відмінностей в частоті виявлення грибів роду *Candida* у хворих в залежності від ступеня генералізованого пародонтиту. На нашу думку виявлена нами тенденція свідчить про те, що

збільшення ступеня генералізованого пародонтиту супроводжується пригніченням захисних сил організму. Відомо, що кандидоз певною мірою є показником імунодефіцитного стану людини. Пригнічення неспецифічних та імунних, головним чином клітинних, факторів захисту, що супроводжують генералізований пародонтит [9, 126, 144], зумовлює розвиток та прогресування місцевого кандидозу. З іншого боку, пригнічення імунологічної реактивності може спричинятися мікотичною інфекцією, тобто є результатом імуносупресії, індукованої в організмі людини цими еукаріотичними патогенами. Крім того, за даними літератури [9, 34, 111], у разі значного ступеня обсяменіння дріжджеподібними грибами обтяжується перебіг генералізованого пародонтиту. Ще одним доказом розвитку імунодефіцитного стану у хворих в процесі перебігу пародонтиту є виявлення лише у хворих із II ступенем синьогнійних бактерій (*Pseudomonas aeruginosa*), які найчастіше спричиняють гнійно-запальні процеси на фоні імунодефіциту.

При аналізі отриманих результатів ми з'ясували, що на різних стадіях генералізованого пародонтиту загострення викликається різними мікроорганізмами. У хворих з поч.-I ступенем захворювання цей процес зумовлюють уповно-патогенний *Staphylococcus epidermidis* (частота виділення якого збільшується на 10%, а кількість бактерій в мл зростає з  $(3,9 \pm 0,11) \times 10^2$  при хронічному процесі до  $(1,0 \pm 0,11) \times 10^5$  при загостреному), *Staphylococcus aureus* (виділяємість золотистого стафілокока, як і епідермального достовірно не змінюється, але його кількість в зубо-ясеневій рідині зростає в 100 разів) та гемолітичними стрептококами (частота виділяємості яких збільшується на 13,3%, а середня кількість клітин в мл – в 15,6 разів).

Зовсім інша картина спостерігається при тяжкому перебігу пародонтиту. По-перше, змінюється видовий спектр стафілококів - від пацієнтів з II ступенем захворювання із загостреним перебігом виділяється в основному золотистий стафілокок, його кількість сягає  $(2,8 \pm 0,16) \times 10^5$  при загострені формі, порівняно з  $(1,3 \pm 0,06) \times 10^2$  – при хронічній. Кількість інших представників цього роду збільшується лише в 2-10 разів. По-друге,

основними агентами загострення запального процесу стають облигатно-анаеробні бактерії. При загостренні хвороби зростає частота виділення анаеробних пептострептококів (на 13,1%), фузобактерій (на 17,6%), вейлонел (на 11,5%). Крім того підвищується титр анаеробних бактерій в патологічному матеріалі: бактероїдів - у 48,3 рази, пептострептококів – у 11,9 разів, вейлонел – у 38,3 рази.

Таким чином, можна стверджувати, що на легкій стадії генералізованого пародонтиту загострення обумовлюють факультативно аеробні мікроорганізми, а при обважнюванні процесу пальма першості в цьому питанні переходить до облигатно-патогенних та вірулентного *Staphylococcus aureus*, тобто до більш патогенних видів мікроорганізмів.

Зважаючи на значну роль мікробного фактора в патогенезі генералізованого пародонтиту, особливе значення в комплексній терапії даного захворювання має застосування антимікробних та протизапальних засобів. За даними літератури відомо, що застосування у вигляді аплікацій, полоскань, еліксирів, зубних паст, гелів з різними хіміотерапевтичними засобами (канаміцином, ванкомицином, 8-оксихиноліном, хлоргексидином, солями йодної кислоти) призводить до значного зниження вмісту мікроорганізмів в зубному нальоті, пародонтальних кишнях, покращання клінічного стану при генералізованому пародонтиті [23, 31, 67, 114].

У вітчизняній та зарубіжній літературі є дані про клінічну ефективність певних антибіотиків (лінкоміцин, тетрациклін, доксіциклін, цефатоксим, гентаміцин, азітроміцин та ін.), Метронідазолу в терапії генералізованого пародонтиту [105, 119, 129, 145]. Але, як свідчать результати мікробіологічних досліджень і визначення чутливості мікрофлори до антибіотиків, дія обраного препарату на мікроорганізмів пародонтальної кишені і порожнини рота в цілому не завжди адекватна. Іноді використання антибіотиків, особливо на початковій стадії розвитку пародонтиту, не лише не поліпшує стан хворого, але й призводить до суттєвих порушень мікробіоценозу внаслідок знищення облигатної мікрофлори ротової порожнини, що виконує важливу



антагоністичну роль по відношенню до патогенних мікроорганізмів. Антибіотики, як відомі імунодепресанти, ведуть до зниження неспецифічних та імунних факторів місцевої та загальної реактивності.

Все вищесказане обумовлює необхідність пошуків нових композицій препаратів, які б мали антимікробну активність, а в ідеалі, поєднували б її з протизапальною та імуностимулюючою. Ці факти обумовили доцільність вивчення протимікробної активності препарату Амізон, відомого як протизапальний та імуномодулюючий засіб. Проведені нами дослідження показали, що Амізон проявляє антибактеріальні властивості відносно аеробних та анаеробних мікроорганізмів. Як відомо із літератури і підтверджено нашими дослідженнями, основними пародонтогенними бактеріями є *Prevotella melaninogenica*, *Porphyromonas gingivalis*, бактероїди, фузобактерії, актиноміцети та ін. Згідно нашим результатам Амізон проявляє виражену бактерицидну дію по відношенню до основних анаеробних пародонтогенних мікроорганізмів - *Bacteroides fragilis* ( в концентрації 20 мг/мл), *Prevotella melaninogenica* та *Porphyromonas species* (в конц. 30 мг/мл). При додаванні до середовища 1,25-5% цього препарату ріст означених мікроорганізмів пригнічується. В концентрації 10 мг/мл Амізон викликає повну загибель, а в концентрації 2,5 мг/мл пригнічує розмноження *Veillonella species*.

Ми не вважали за доцільне досліджувати антимікробну активність Метронідазолу по відношенню до облигатно-анаеробних мікроорганізмів через велику кількість наукового матеріалу, присвяченого цьому питанню. Метронідазол класично використовуються як препарат, активність якого спрямована на найпростіших та облигатно-анаеробні бактерії. Так, літературні джерела останніх років, присвячені проблемі використання антимікробних засобів в лікуванні патологій пародонту, свідчать про високу чутливість до цього препарату таких мікроорганізмів як *Prevotella* (47% клінічних ізолятів), *Bacteroides* (62% штамів), *Fusobacterium* (60% штамів), *Porphyromonas* (72% штамів). Але достатньо великий відсоток виділених штамів був резистентний до цього засобу, тому, за твердженнями деяких авторів його рекомендується

використовувати в комбінації з іншими препаратами. Тому застосування нами для комплексної терапії композиції Амизон-Метронідазол є доцільною і обґрунтованою [89, 105, 109].

Ці два препарати доповнюючи антимікробну активність один одного здатні ефективно боротися з чинниками генералізованого пародонтиту – пародонтогенними бактеріями. Це припущення підтверджено клінічними дослідженнями. Так, використання композиції Амизон-Метронідазол при лікуванні хворих на генералізований пародонтит зменшувало відсоток виділення та концентрацію в пародонтальних кишнях таких облигатно-анаеробних бактерій як бактероїди, фузобактерії, пептострептококи, вейлонели. Якщо до лікування бактероїди виділялися у 28 хворих, то після лікування лише у 4, причому значною мірою зменшувалась і кількість бактерій в мл матеріалу (в 2 тис. разів). Виділення вейлонел знизилось у 2 рази (до лікування виявлено у 15 хворих, після лікування - у 8), зменшилась і їх концентрація у 1 тис. разів в мл. Те саме можна сказати і про фузобактерії. *Peptostreptococcus anaerobius* до лікування виділявся у 37,4% хворих в конц.  $(8,2 \pm 0,19) \times 10^5$  в мл, а після застосування препаратів – лише у 8,6% в конц.  $(2,8 \pm 0,15) \times 10^2$  в мл. Тобто можна говорити про високу ефективність композиції Амизон-Метронідазол проти багатьох пародонтогенних бактерій.

Наші дослідження показали, що певну роль в розвитку генералізованого пародонтиту, зокрема на початкових стадіях розвитку захворювання, відіграють факультативно-аеробні мікроорганізми, такі як стафілококи, стрептококи, кишкові палички. Вони крім безпосереднього патогенетичного впливу на пародонт, вірогідно, створюють умови, готують тканину пародонту для заселення і розвитку в них анаеробних пародонтогенних бактерій. Крім того, вони відіграють велику роль в прогресуванні запалення і загостренні генералізованого пародонтиту. За нашими даними, кількість їх в матеріалі пародонтальних кишень достовірно зростала при загостренні, порівняно із хронічним перебігом. Отже ми вважали за необхідне вивчення дії Амизону та Метронідозолу на цю групу бактерій.

При вивченні протимікробної активності по відношенню до аеробних бактерій ми з'ясували, що Амідон проявляє виражену бактерицидну активність в концентрації 10 мг/мл (1%) по відношенню до *Staphylococcus aureus* та *Escherichia coli*, в концентрації 20 мг/мл (2%) до *Bacillus subtilis* та 30 мг/мл (3%) – до *Pseudomonas aeruginosa*.

Цікавими і новими є дані про вплив на аеробну мікрофлору Метронідазолу, який є класичним антипротозойним препаратом і використовується для лікування анаеробних інфекцій. Бактерицидна дія Метронідазолу виявлена по відношенню до таких факультативно-аеробних бактерій, як *Staphylococcus aureus* (2,5 мг/мл, тобто 0,25%), *Escherichia coli* (1,25 мг/мл, тобто 0,125%), *Bacillus subtilis* (20 мг/мл - 2%) та *Pseudomonas aeruginosa* (10 мг/мл - 1%).

Ці експериментальні дані відповідають результатам клінічних досліджень. Введення хворим на генералізованого пародонтиту композиції Амідон-Метронідазол зменшило висіваємість *Staphylococcus aureus* з 77,1% до 14,3% при зниженні його концентрації в рідині пародонтальних кишень майже в 3,5 тис. раз. Відсоток хворих, у яких виділяли епідермальний та сапрофітний стафілококи зменшився відповідно в 2,3 та 3,2 рази при зниженні їх концентрації в матеріалі пародонтальних кишень у 2.300 та у 245 раз відповідно. Кишкові палички та бактерії синьо-зеленого гною взагалі зникають у хворих під дією лікування. Дослідження антистрептококової дії означених препаратів *in vitro* ми не проводили, але після їх використання кількість хворих, у яких виявлено  $\beta$ -гемолітичні стрептококи зменшилась з 32,2% до 11,4, а пацієнтів з  $\alpha$ -гемолітичними стрептококами з 85,7% до 22,9%.

Нашими дослідженнями доведено наявність у хворих на генералізований пародонтит, особливо на пізніх стадіях високе обсіменіння пародонтальних кишень дріжджеподібними грибами *Candida*, причому в високих концентраціях. Як відомо із літератури, у разі значного обсіменіння цими мікроскопічними грибами обтяжується перебіг генералізованого пародонтиту. Тому присутність в високих концентраціях патогенних

дріжджеподібних грибів у вмісті пародонтальних кишень є показанням для включення до комплексної терапії пародонтиту препаратів з протимікотичними та імуномодуючими властивостями. Дослідження антимікробної дії наших препаратів показали повну відсутність дії Метронідазолу на кандиди та виразну фунгіцидну активність Амізону, який в концентрації лише 2,5 мг/мл (0,25%) призводить до загибелі *Candida albicans*, а в концентрації 1,25 мг/мл (0,125%) проявляє фунгістатичну дію. Ці дані підтверджуються клінічними дослідженнями. Після лікування кількість хворих, у яких висіяно гриби *Candida* зменшилось з 65,7% до 11,4% і знизилась концентрація цих мікроорганізмів в рідині пародонтальних кишень до рівня, що характерний для кандидоносійства -  $(4,2 \pm 0,09) \times 10^1$ .

Отже препарати Амізон та Метронідозол проявляють антимікробні властивості, що визначено експериментальними дослідженнями *in vitro* і підтверджено клінічними лабораторними методами *in vivo*. Доведено доцільність і висока ефективність їх сумісного використання у комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит.

Ефективність комплексного лікування генералізованого пародонтиту з використанням запропонованої методики встановлювали за динамікою зміни клінічних критеріїв, лабораторних, мікробіологічних показників безпосередньо після лікування і у віддалені строки (6 та 12-18 місяців). Клінічне стоматологічне обстеження хворих усіх груп проводилося традиційними методами. Для постановки діагнозу користувалися класифікацією захворювань пародонта за М.Ф.Данилевським (1994). Гігієнічний стан порожнини рота оцінювали за допомогою індексу Федорова-Володкіної (1971). Для реєстрації стану тканин пародонта використовували індекс РМА та КПП. Цілісність епітеліального прикріплення ясенної борозди визначали за допомогою формалінової проби (С.Рарма, 1960). Крім того, об'єктивними критеріями клінічного перебігу генералізованого пародонтиту в динаміці лікування слугували показники клінічних тестів: кровоточивість ясен, глибина пародонтальних кишень і інтенсивність гноєвиділення з них

паралогічна рухомість зубів, втрата кісткової тканини альвеолярного відростка щелеп.

Функціональний стан судин пародонта оцінювали за результатами проби по В.І.Кулаженко (1960). Результати обстежень оброблено статистично з використанням загальноприйнятих методів варіаційної статистики за допомогою програм рівень вірогідності визначали за критерієм Стьюдента. На основі комплексного аналізу даних, здобутих внаслідок клініко-рентгенологічного, лабораторного та імунологічного обстеження хворих основної групи (95 пацієнтів) із захворюванням пародонта, встановлено ряд закономірностей і взаємозалежних явищ. Так, у хворих основної групи з хронічним перебігом генералізованого пародонтиту I ступеню КПІ в процесі лікування знизився з  $2,31 \pm 0,05$  до  $0,42 \pm 0,05$  бала. Значно знизився індекс РМА ( $52,81 \pm 1,52\%$  до лікування,  $13,5 \pm 1,28$  – після лікування), а порівняно із результатами контрольної групи – зменшився майже в 1,5 рази.

Позитивна динаміка клінічних показників комплексного лікування також отримана і у хворих основної групи з загостреним перебігом генералізованого пародонтиту. Індекс КПІ у цих хворих після лікування знизився з  $2,91 \pm 0,08$  бали до  $0,56 \pm 0,07$  бала, індекс РМА – з  $61,3 \pm 1,34$  до  $20,06 \pm 1,31\%$  ( $p < 0,05$ ).

Результати лабораторних досліджень також свідчать про позитивний вплив проведеної терапії на тканини пародонту. В процесі лікування у хворих обох груп відзначена позитивна динаміка зміни показників реакції міграції лейкоцитів в ротову порожнину. Але інтенсивність змін була різною, залежно від характеру перебігу пародонтиту і застосованої методики лікування. Так, пацієнтів основної групи при хронічному перебігу генералізованого пародонтиту загальна кількість лейкоцитів в  $1 \text{ мм}^3$  змивної рідини по закінченні курсу лікування знизилась на 47%, в контрольній групі достовірно менше, порівняно з даними основної групи. Аналіз динаміки зміни кількісного складу лейкоцитів показав приріст числа живих лейкоцитів у випадку

хронічного перебігу генералізованого пародонтиту в основній групі на 20%, тоді як в контрольній – на 16%.

Дані міграції лейкоцитів свідчать про підвищення захисних сил тканин пародонту та зменшення запального процесу в процесі лікування генералізованого пародонтиту із застосуванням запропонованої нами методики. Зростання місцевої резистентності в тканині ротової порожнини підтвердили результати реакції адсорбції мікроорганізмів епітеліальними клітинами слизової оболонки порожнини рота та даними цитологічних досліджень. Якщо до лікування в цитологічних препаратах виявлено, переважно, зруйновані гранулоцити, незначну кількість лімфоцитів, епітеліальних клітин, то після проведеної терапії відбулось значне покращення стану хворих, про що говорить значна зміна кількісного та якісного складу клітинних елементів.

Так, у хворих основної групи кількість незмінених нейтрофільних гранулоцитів підвищилась на 44% при хронічному перебігу та на 37% при загостреному ( $P < 0,05\%$ ). Одночасно відбулося істотне зменшення зруйнованих форм, збільшення кількості фагоцитів та епітеліальних клітин. У хворих контрольної групи також підвищився відсоток фагоцитів та незмінених нейтрофілів (порівняно із зруйнованими на 40% та 32% відповідно), але значно слабше, ніж в основній групі.

Крім того, після проведеного комплексного лікування у хворих основної групи відмічалось поліпшення функціональної проби на резистентність капілярів, що виявлялось в закономірному підвищенні їх стійкості. Але ефективність дії лікування на капіляри була неоднаковою. Найбільш ефективну стабілізуючу дію на капіляри ясен викликав комплекс лікувальних заходів в основній групі хворих. Так, тривалість утворення гематоми у хворих основної групи з хронічним перебігом генералізованого пародонтиту складала до лікування  $11,24 \pm 0,5$  секун, то після лікування -  $31,5 \pm 0,5$  секунд ( $p < 0,05\%$ ), що, безумовно, свідчить про підвищення стійкості капілярів майже в 3 рази порівняно з початковим рівнем.

У контрольній групі хворих в процесі лікування також спостерігалася тенденція до підвищення стійкості капілярів, проте вона була нижчою, ніж в основній групі. Так, час утворення гематоми у хворих в контрольній групі наприкінці лікування він становив  $25,5 \pm 0,4$  ( $P < 0,05\%$ ).

Отже, застосування запропонованої нами методики сприяє підвищенню захисно-приспосувальних механізмів в порожнині рота, що покращує репаративну здатність тканин пародонту.

Позитивна динаміка змін клініко-лабораторних показників відповідала змінам у складі мікробної флори пародонтальних кишень. Динаміка спостереження виявила вірогідне зниження ступеня мікробного обсіменіння у хворих основної групи.

Аналіз клініко-лабораторних, рентгенологічних досліджень у віддалені терміни спостережень (6 та 12-18 місяців після терапії) показали, що у хворих основної групи відмічена більш тривала стабілізація патологічного процесу в пародонті, порівняно з контрольною групою. Результати обстеження хворих через 6 місяців після проведеної терапії виявило стабілізацію процесу в тканині пародонту у 90,4% пацієнтів основної групи та у 80% - контрольної. Прогресування захворювання було виявлено у 2% хворих контрольної групи, тоді як в основній не було жодного випадку.

Через 12 місяців згідно клініко-рентгенологічних даних, стабілізація процесу в пародонті становила в основній групі 81,1%, в контрольній – 74,1%. Через 18 місяців у 79,5% пацієнтів основної групи, та 70,8% контрольної. Тоді як прогресування генералізованого пародонтиту відзначено у 3% обстежених основної групи та у 6% контрольної.

Таким чином, комплексне лікування генералізованого пародонтиту із застосуванням Амізону призводить до стабілізації патологічного процесу принаймні на 1-1,5 роки.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено мікробіологічно та клінічно обґрунтоване нове вирішення наукової задачі – підвищення ефективності комплексного лікування хворих на генералізований пародонтит на основі обґрунтування диференційованої антибактеріальної терапії шляхом розробки комплексу медикаментозних засобів та оцінки його ефективності.

1. Кількісний та якісний склад мікрофлори пародонтальних кишень залежить від ступеня та характеру перебігу генералізованого пародонтиту. Відмічене збільшення *Staphylococcus aureus*,  $\beta$ -гемолітичних стрептококів, *Candida species* та анаеробів *Bacteroides*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Veilonella* серед мікробних агентів при збільшенні ступеня розвитку та загостренні дистрофічно-запального процесу.

2. Провідна роль у загостренні дистрофічно-запального процесу на початкових стадіях генералізованого пародонтиту належить *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, гемолітичним стрептококам. При II ступені його зумовлюють облигатно-анаеробні бактерії: *Staphylococcus aureus*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus anaerobius* та *Veilonella*.

3. Мікробіологічними дослідженнями встановлена бактерицидна та фунгіцидна активність Амізону на штами стафілококів, стрептококів, дріжджеподібних грибів та змішану (аеробну та анаеробну) мікрофлору пародонтальних кишень хворих на генералізований пародонти. Цей препарат справляє бактерицидну дію на аеробні мікроорганізми в концентрації 0,25%-1%, на анаеробні бактерії у концентрації 1%-3%.

4. Розроблена та мікробіологічно обґрунтована методика лікування генералізованого пародонтиту з використанням композиції Амізон-Метронідазол, яка сприяє швидкій ліквідації проявів дистрофічно-запального



процесу у тканинах пародонта та пригнічує пародонтопатогенну мікрофлору до кількості, яка наближається до даних клінічно здорових тканин пародонта.

5. Запропонована композиція Амизон- Метронідазол сприяє швидкій ремісії захворювання, запобігає прогресуванню дистрофічно-запального процесу у пародонті, скорочує строки лікування та подовжує тривалість стабілізації процесу у пародонті. Після проведеного лікування генералізованого пародонтиту спостерігається значна нормалізація основних клініко-лабораторних показників стану пародонта, гуморального та клітинного імунітету хворих. Застосування даної композиції дозволяє досягти сприятливого клінічного ефекту лікування у віддалені строки спостережень: через 6 місяців у 90,4% хворих, через 12 місяців- у 81,1% та через 18 місяців у 79,5% хворих на генералізований пародонтит ( у контрольній групі відповідно 80,0%, 74,1% та 70,8% пацієнтів).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Розроблена методика лікування хворих на генералізований пародонтит з використанням композиції Амізон-Метронідазол, яка є простою у використанні і дозволяє досягти значного клінічного ефекту лікування та пригнічення пародонтопатогенної мікрофлори пародонтальних кишень.

2. Проведеними мікробіологічними дослідженнями показане значне зростання різних штамів та кількості анаеробних пародонтопатогенних мікроорганізмів у пародонтальних кишнях хворих на генералізований пародонтит відповідно до ступеня розвитку та характеру перебігу патологічного процесу у пародонті, що необхідно враховувати у разі вибору антибактеріальних препаратів для медикаментозного лікування

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Абрамова Е.А., Воскресенская Г.А. Роль ротовой трихомонады в патогенезе заболеваний пародонта // Стоматология.- 1980.- №4.- С.28-29.
2. Беляева М.И., Лещинская И.Б. Биосинтез микроорганизмами нуклеаз и протеаз.- М.: Наука -1989.-294с.
3. Барабаш Р.Д., Варавва Т.Н., Володкина В.В. Ферменты при воспалительно-дистрофических заболеваниях пародонта. – Стоматология // 1997. №2. – С29-31
4. Барабаш Р.Д. Концепция этиологии и патогенеза заболеваний пародонта: Обзор// Стоматология.- 1987.- №1.- С.81-85.
5. Барабаш Р.Д., Левицкая А.Н. Ферментативные механизмы антимикробной защиты ротовой полости // Вопросы мед. химии.- 1987.- №3.- С.291-310.
6. Баранникова И.А. Общие принципы лечения гингивита и генерализованного пародонтита: Автореф.дис... канд.мед.наук: 14.00.21/ М., 1992.- 18с.
7. Барер Г.М., Лемецкая Т.И. Болезни пародонта. Клиника, диагностика и лечение: Учебное пособие.- М.: ВУНМЦ, 1996.- 56с.
8. Безверхая И.С. Особенности применения НПВС у людей пожилого и старческого возраста // Журнал практического врача.- 1998.- №5.- С.39-40.
9. Безрукова И.В., Грудянов А.И. Агрессивные формы пародонтита.- М.: Мед.информ. агенство, 2002.- 126с.
10. Беленчук Т.А. Определение эффективности лечения пародонтита по степени адсорбции микроорганизмов клетками эпителия слизистой оболочки полости рта // Новое в терапевтической, детской и

хирургической стоматологии. 8-й Всесоюзный съезд стоматологов.- Том 2.- Москва.- 1987.- С.8-9.

11. Білоклицька Г.Ф. Клініко-патогенетичне обґрунтування диференційної фармакотерапії генералізованого пародонтиту: Автореф. дис....д-ра мед. наук.- К.,1996.- 43с.
12. Белоклицкая Г.Ф. Клинические формы генерализованного пародонтита и их значение для дифференциальной терапии// Вісник стоматології.- 1998.- №4.- С.10-12.
13. Берестова Т.Г., Руденко А.А., Даниленко В.Ф., Рыбалко С.А. Эффективность Амизона в лечении серозных менингоэнцефалитов // Матеріали 2-ї Української наук. конф. "Актуальні проблеми клінічної фармакології".- 1998.- С.61-70.
14. Боровский Е.В., Леонтьев В.К. Биология полости рта. – М., Медицина, 1991. – 301 с.
15. Борисенко А.В. Применение витаминов А, Е, К в комплексном лечении пародонтоза: Автореф. дис...канд.мед.наук.- К., 1983.- 23с.
16. Борисенко А.В., Тивоненко Л.И. Эффективность применения композиции амизон-метронидазол в комплексной терапии генерализованного пародонтита // Современная стоматология.- 2003.- №3 (23).- С.
17. Борисенко А.В., Коленко Ю.Г., Линовицкая О.В. Взаимосвязь микрофлоры пародонтальных карманов с течением генерализованного пародонтита у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки// Современная стоматология.- 2002.- С.39-42
18. Бухтиарова Г.А. Новый неопиоидный анальгетик Амизон как альтернатива метамизона в терапии болевых синдромов (фармакологическое обоснование) // Лікарські засоби.- 1998.- №3.- С.19-20.

19. Бюллетень ВОЗ: Стоматологическое обследование. Основные методы.- Женева, 1989.- 62с.
20. Васильев В.Г. Морфология и биология пародонта.- Иркутск.- 1997.- 194с.
21. Вишняк Г.М. Окремі аспекти патогенезу і комплексного лікування генералізованих захворювань пародонту : Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім.П.Л.Шупіка.- К., 1998.- Вип.7, кн.1.- С.633-638.
22. Вишняк Г.Н. Генерализованные заболевания пародонта (пародонтоз, пародонтит).- К., 1999.- 216с.
23. Волосовец Т.Н. Применение защитной повязки на основе мази "Мефенат" в комплексном лечении заболеваний пародонтоза // Современная стоматология.- 1999.- №1.- С.17-18.
24. Воляк Н.А. Биогенные стимуляторы в лечении воспалительных заболеваний пародонта // Вісник стоматології.- 1998.- №2.- С.22-26.
25. Галаев Ю.В. Вопросы биохимии и физиологии микроорганизмов. Вып.4. Межвузовский научный сборник. Саратов. Изд. Саратовского ун-та, 1999.-118с.
26. Гайдаш І.С., Флегонтова В.В., Лавринчук І.О та ін. Вплив Амізону на кислотну резистентність еритроцитів *in vitro* // Укр.хіміотерапевтичний журнал.- 2001.- №2 (10).- С.21-26.
27. Головина И.Г. Литические ферменты микроорганизмов. Успехи микробиологии. М.: 1982.- С.108-136.
28. Григорян А.С. Роль и место феномена повреждения в патогенезе заболеваний пародонта // Стоматология.- 1999.- №1.- С16-20.
29. Грохольский А.П. Результаты лечения генерализованного пародонтита иммобилизованными препаратами // Современная стоматология.- 1999.- №3.- С.7-10.

30. Грохольский А.П., Кодола Н.А., Центило Т.Д. Назубные отложения: их влияние на зубы, околозубные ткани и организм.- К.:Здоров'я, 2000.- 159с.
31. Грудянов А.И., Масленникова Г.В., Загнат В.Ф. Сравнительное изучение эффективности воздействия ряда местных антимикробных препаратов на видовой и количественный состав микрофлоры пародонтальных карманов// Стоматология.- 2000.- №5.- С.24-27.
32. Грудянов А.И. Пародонтология: избранные лекции.- М.: ОАО «Стоматология», 1997.- С. 226-261.
33. Гужевская Н.С. Клиническая эффективность использования фитопрепаратов многонаправленного действия в комплексном лечении генерализованного пародонтита: Автореф. дис...канд. мед.наук: 14.01.22/ НМУ им. А.А.Богомольца.- К.,
34. Гущина В.И. Применение иммунокорректирующих средств в комплексном лечении пародонтита: Автореф.дис...канд.мед.наук.- Днепроп., 1989.- 23с.
35. Дачюлите Я.А. Исследование биосинтеза протеолитических ферментов термочувствительного штамма *Bacillus subtilis*. Вильнюс, 1979, С.376-381.
36. Данилевский Н.Ф. Міжзубний сосочок, його запалення, лікування і профілактика.- К.: Держ.мед.вид-во УРСР, 1958.- 106с.
37. Данилевский Н.Ф. Систематика болезней пародонта // Вісник стоматології.- 1994.- №1.- С.17-21.
38. Данилевский М.Ф., Борисенко А.В., Мохорт В.В. та ін. Захворювання пародонту. Ч.1.- К., 1998.- 126с.
39. Данилевский Н.Ф., Борисенко А.В. Заболевания пародонта.- К.:Здоров"я, 2000.- 464с.
40. Данилевский Н.Ф., Вишняк Г.Н., Политун А.М. Пародонтология детского возраста.- К.: Здоров'я, 1981.- 296с.

41. Данилевский Н.Ф., Зинченко Т.В. Кодола Н.А. Фитотерапия в стоматологии.- К.: Здоровя, 1984.-176с.
42. Данилевский Н.Ф., Хоменко Л.А. Применение ферментов в стоматологии.- К.: Здоров'я, 1972.- 188с.
43. Данилевський Н.Ф., Борисенко А.В., Мохорт В.В. та ін. Захворювання пародонту. Ч.2.- К., 1999.- 128с.
44. Данілевський Н.Ф., Мохорт В.В., Мохорт М.А. Фармакотерапія захворювань слизової оболонки порожнини рота і тканин пародонту.- К.: Здоров'я, 1991.- 264с.
45. Егоров Н.С., Ушаков В.И. Изучение образования фибринолитических ферментов некоторыми микроорганизмами.М., 1973- 294 с.
46. Даниленко М.В. Опыт применения Амизона в лечении больных эпидемическим паротитом и его влияние на некоторые биохимические показатели // Лікарська справа.- 2001.- №2.- С.188-192.
47. Даниленко М.В., Максимов Ю.Н., Тринус Ф.П. Амизон - новый НПВ препарат, обладающий противовирусным и иммунокоррегирующими свойствами // Тез.докл. 4-го Российского национального конгресса "Человек и лекарства".- Москва.- 1997.- С.193.
48. Деменков В.Р. Эффективность комбинации Амизона и Тимогена в лечении больных хроническим тонзилитом и их влияние на иммунологические показатели // Укр.мед.альманах.- 2000.- Т.3, №4.- С.61-63.
49. Деменков В.Р., Соцкая О.О. Патогенетическое обоснование применения Амизона при ангинах и обострениях хронического тонзилита // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології // Зб. наук.праць.- Київ-Луганськ-Харків.- 1999.- Вип.6 (26).- С.103-113.

50. Дзяк Г.В. Нестероидные противовоспалительные препараты: новые представления о механизме действия и новые возможности // Лікування та діагностика.- 1997.- №3.- С.1-14.
51. Дмитриева Л.А. Современные аспекты клинической пародонтологии.- М.: МЕДпресс, 2001.- 150с.
52. Доброхотова Т.М. Противовоспалительные средства // Фельдшер и акушерка.- 1990.- №9.- С.37-42.
53. Долгих В.Т. Патофизиология для стоматолога.- М.: Мед.книга, 2000-196с.
54. Драник Г.Н., Гриневич Ю.А., Дизик Г.М. Иммуотропные препараты.- К.:Здоров"я, 1994.- 228с.
55. Дунызіна Т.М. Клініко-патогенетичне обґрунтування лікування хворих різних вікових груп з дистрофічно-запальними процесами у пародонті: Автореф.дис... д-ра мед.наук.- К., 1994.- 43с.
56. Елистратов И.В. Определение эффективности комплексных методов лечения больных воспалительными заболеваниями пародонта: Автореф.дис...канд.мед.наук.- М.,1990.- 22с.
57. Ефанов И.О., Дзанагова Т.Ф. Физиотерапия стоматологических заболеваний.- М.: Медицина, 1980.- 296с.
58. Жаконис И.М. Иммунологические аспекты гингивита и пародонтита: Автореф.дис...д-ра мед.наук.- М., 1983.- 43с.
59. Жукова Л.В., Тапильская Н.Л., Хацкевич Г.А. Роль хламидийной инфекции в заболеваниях пародонта // Институт стоматологии.- 1999.- №3 (4).- С.32-33.
60. Загнат В.Ф. Изучение взаимосвязи признаков воспаления пародонта с изменениями микробного содержимого пародонтальных карманов по данным микроскопии: Автореф.дис...канд.мед.наук: 14.00.21.- М., 1992.- 22с.



61. Зеленская А.В. Гаража Н.Н. Лечение воспалительных заболеваний пародонта с использованием иммобилизованного индометацина // Стоматология.- 2001.- №1.- С.58-60.
62. Зельвин Б.М. Фармакокинетика и действие на организм Метронидазола при использовании его в качестве радиосенсибилизатора // Радиология.- 1984.- Т.9.- С.38-44.
63. Зорян Е.В. Активность и профиль безопасности новых НПВС, используемых в стоматологии // Клиническая стоматология.- 2000.- №4.- С.30-36.
64. Залкина Н.А. Плазмокоагулаза: распространение, природа, механизм действия. Автореф. Дисс. На соискание учёной степени доктора биолог.наук (096).Л., 1980. 29с.
65. Иванов М.В. Роль микроорганизмов в образовании сероводорода. М.: - 1979, 180 с.
66. Иванов В.С. Заболевания пародонта. – М.: Медиц.информ.агентство, 1998. – 296с.
67. Кадученко К.Ф., Тимченко Л.А. Применение метронидазола и димексида в местном лечении пародонтита // Здравоохранение.- Кишенев, 1989.- №4.- С.37-38.
68. Канканян А.П., Леонтьев В.К. Болезни пародонта: новые подходы в этиологии, патогенезе, диагностике, профилактике и лечении.- Ереван: Тигран.Мед, 1998.- 360с.
69. Кабаков Б.Д., Бельчиков Э.В. Вопросы иммунологии пародонта. – Л.: Медицина, 1972. – 188 с.
70. Квасников Е.И., Исакова Д.М. Физиология термотолерантных микроорганизмов. –М.: Наука, 1978- 166с.
71. Карпенко Т.Ф. Изучение устойчивости различных коллагенов к ферментативному гидролизу: Автореф.дис. ...канд.биолог.наук. – Киев, 1996. – 187 с.

72. Кодола Н.А., Хомутовский О.А., Павлик С.А., Центило Т.Д. Ультраструктура слизистой оболочки десны при дистрофически-воспалительной форме пародонтоза. – Физиол.журн., 1979, 25 №1 С.88-92.
73. Ковальов Е.В., Марченко І.Я. Мікробіологічне обстеження хворих на хронічний кандидоз слизової оболонки порожнини рота// Вісник стоматології.- 1997.- №1.- С.32-35,
74. Клебанов Б.М. Влияние НПВС на образование и метаболизм грануляционно-фиброзной ткани в очаге воспаления // Фармакология и токсикология.- 2002.- Т.44, №5.- С.616-619.
75. Клебанов Б.М. Действие НПВС на медиаторы воспаления // Фармакология и токсикология.- 2004.- Т.42, №1.- С.43-47.
76. Клинико-микробиологическое исследование при пародонтите: Метод.рекомендации под ред. Хазанова В.В., М.- 1987.- 20с.
77. Кодола Н.А., Хомутовский О.А., Центино Г.Д. Пародонтоз. Ультраструктура десны и пульпы.- К.: Наукова думка, 1980.- 320с.
78. Кокунин В.А. Статистическая обработка данных при малом числе опытов // Укр.биохим.журнал.- 1976.- №6.- С.776-791.
79. Колесова Н.А. Структурные основы дистрофических воспалительных заболеваний пародонта: Автореф.дис... д-ра мед.наук.- М., 1985.- 43с.
80. Колотилова Н.Н., Розенфильд Л.Г. Результаты применения амизона при лучевой терапии больных раком гортани // Журнал вушних, носових і горлових хвороб.- 2000.- №4.- С.49-52.
81. Кускова В.Ф., Ребреева Л.Н. Методика микробиологического исследования в стоматологии. Культивирование и идентификация микроорганизмов в полости рта // Стоматология. – 1971. – Т.5, №59. – С.43-56.

82. Косенко К.Н. Епідеміологія основних стоматологічних захворювань у населення України та шляхи їх профілактики: Автореф. дисс... д-ра мед.наук: 14.01.21/ КМИ.- К., 1994.- 45с.
83. Косенко К.Н., Чумакова Ю.Г., Городенко Е.А. Микробные ассоциации пародонтального кармана у больных генерализованные пародонтитом // Вісник стоматології.- 2000.- №3.- С.10-13.
84. Кулаженко В.И. Пародонтоз и его лечение с применением вакуума.- Одесса, 1960.- 145с.
85. Кузнецов Е.А., Царев В.И. Микробная флора полости рта и ее роль в развитии патологических процессов.- М.: Медицина, 1995.- 170 с..
86. Лавринчук И.А., Пилькевич Н.В. Морфологические и биохимические особенности крови при лечении больных пневмонией комбинацией амизона и фитосорбента // Укр.мед.альманах.- 1998.- №2.- С.129-131.
87. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич Л.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Экспериментальные исследования. Клинические испытания. Анализ фармацевтического рынка.- К.:Морион, 2000.- 319с.
88. Левицкий А.П., Мизина И.К. Зубной налет.-1987.- К.:Здоровье.- 80с.
89. Куцевляк В.Ф.Ю Лазтин В.Н. Патоморфологические особенности десны и экссудата пародонтальных карманов у больных генерализованным пародонтитом при инвазии ротовых трихомонад// Вісник стоматології.- 1999.- №3.- С.22-24.
90. Лемецкая Т.И. Дифференциально-диагностические признаки болезней пародонта // Стоматология.- 1984.- №6.- С.59-61.
91. Максименко П.Т., Модикова Н.П., Мащенко В.С. Микробная и тканевая аутоаллергия при воспалительно-дистрофической форме пародонтита // Тезисы 4-го Всесоюзного съезда стоматологов.- Москва, 2001.- С.60-62.

92. Марченко А.И., Кононович Е.Ф., Солнцева Т.А. Фармакотерапия в стоматологии.- К.: Здоров'я, 1986.- 195с.
93. Мащенко И.С., Самойленко А.В. Мікробіологічні аспекти генералізованого та симптоматичного пародонтиту // Медичні перспективи.- 2000.- Т.5, №2.- С.77-82.
94. Мащенко Ш.С., Бунь Ю.М. Мікробіологічні та імунні аспекти гігієнічного стану порожнини рота у хворих на генералізований пародонтит // Вісник стоматології.- 2000.- №5.- С.46-48.
95. Медицинская микробиология/ Под ред. В.И.Покровского, О.К.Поздеева.- М.: ГЭОТАР Медицина, 1999- 120с.
96. Мельничук Г.М. Применение зубобиотика «Аципакт» в комплексном лечении пародонтита: Автореф.дис...канд.мед.наук: 14.00.21/ Моск.стомат.ин-т.- М., 1995.- 28с.
97. Мельничук Г.М., Морозова Л.В., Пожарицька М.М. Стан мікробіоценозу порожнини рота та пародонтальних кишень у хворих на хронічний генералізований пародонтит // Вісник стоматології.- 1997.- №3.- С.341-343.
98. Мельничук Г.М., Петраш Н.В., Мельничук С.С. Антибактеріальна терапія хронічного генералізованого пародонтиту // Вісник стоматології.- 1999- №4.- С.14-18.
99. Микробиологическая диагностика дисбактериозов. Методические рекомендации.- Киев, 1986.- 28с.
100. Мельнічук Г.М., Рожко М.М., Нейко Н.В. Гінгівіт, пародонтит, пародонтоз: особливості лікування // Навчальний посібник. Івано-Франківськ, 2004. – 280с.
101. Мирсаева Ф.З. Динамика иммунологических показателей при комплексном лечении больных генерализованным пародонтитом с применением нового производного пиримидина // Новое в стоматологии.- 1997.- №9.- С.50-53.

102. Москаленко В.Ф., Васильев Н.В., Волянский Ю.Л. и др. Экологические аспекты медицинской микробиологии и перспективы борьбы с инфекционными заболеваниями // Проблемы медичної науки і освіти.- 1999.- №1.- С.79-82.
103. Мохорит В.В. Применение мефенамина натрия в комплексном лечении дистрофически-воспалительной формы пародонтоза: Автореф.дис... канд.мед.наук.- К., 1973.- 19с.
104. Мусаев Ф.А. Паразитические простейшие в полости рта человека и их клиническое значение // Стоматология.- 1971.- №3.- С.60-62.
105. Мусаев Ф.А. Применение метронидазола в стоматологической практике // Вопросы эксперим. и клинич.стоматологии.- Ереван,1986.- С.62-65.
106. Несин А.Ф. Лечение язвенно-некротических поражений слизистой оболочки полости рта мефенамина натриевой солью: Дис...канд.мед.наук: 14.00.21.- К., 1979.- 172с.
107. Нетяженко В.З. Сучасна антимікробна терапія в клініці внутрішніх хвороб// Клінічна фармакологія, фізіологія, біохімія, 1999.- №2.- 248с.
108. Николаенко В.В., Дроговоз С.М. Обоснование выбора наиболее часто применяемых НПВС при воспалительных заболеваниях // Провизор.- 1999.- №21.- С.51-52.
109. Овчинникова Л.К., Кришнева В.Ф. Фармакология антипротозойных средств.- М.: Изд-во Ин-та дружбы народов, 1990.- 162с.
110. Ойзин Т.А. Статистическая обработка результатов экспериментальных исследований // Патологическая физиология.- 1989.- №4.- С.76-85.
111. Павлюк Т.Д. Особливості клінічного перебігу та лікування генералізованого пародонтиту, ускладненого кандидозом: Автореф.дис...канд.мед.наук. – Івано-Франківськ, 2000. – 20с.

112. Петренко И.О. Клинико-иммунологическая эффективность интерферона альфа и амизона в комплексной терапии офтальмогерпеса // Укр.хіміотерапевтичний журнал.- 2001.- №1 (9).- С.46-47.
113. Петруня А.М., Петренко И.О., Степаненко Г.В. Клінічна ефективність Амізона в комплексній терапії хворих на герпетичні кератити // Укр.медичний альманах.- 2000.- Т.3, №4.- С.164-165.
114. Пахомов Г.Н. Первичная профилактика в стоматологии. – М.:Медицина, 1982. – 240 с.
115. Применение нового украинского препарата амизона в лечении и профилактике инфекционных болезней. Метод. рекомендации /Под.ред. А.Ф.Фролова, В.М.Фролова и др./.- Киев, 2000.- 72с.
116. Путинцева И.В. Сравнительная эффективность интерферона- $\alpha$  и индуктора интерферонообразования амизона в лечении больных с множественными пептическими язвами // Укр.хіміотерапевтичний журнал.- 2000.- №1(5).- С.46-50.
117. Ребреева Л.Н. Микробиология полости рта // Руководство по терапевтической стоматологии.- М., 1967.- С.46-83.
118. Рождественский О.М. и др. Влияние метронидазола на интенсивность клеточного дыхания // Мед.радиология.- 1984.- Т.29, №12.- С.38-43.
119. Романов А.Е., Царев В.Н., Руднева Е.В. Антибактериальная терапия в комплексном лечении пародонтита// Стоматология.- 1996.- №1.- С.23-25.
120. Роуз Э. Химическая микробиология. М.: Мир, 1991.- 294с.
121. Савичук Н.О. Иммуномодулятор бактериального происхождения Имудон в лечении ассоциированной формы хронической кандидо-герпетической инфекции слизистой оболочки полости рта и губ у детей // Современная стоматология.- 2000.- №1.- С.51-53.

122. Савичук Н.О., Савичук О.В. Хронічні захворювання слизової оболонки порожнини рота і органів системи травлення - клінічні паралелі // Современная стоматология.- 1998.- №3.- С.804-812.
123. Самойленко А.В. Принцип лікування генералізованого пародонтиту, асоційованого з кампілобактеріальною інфекцією // Вісник стоматології.- 2000.- №4.- С.28-30.
124. Самойленко А.В. Резистентність мікроорганізмів пародонтальних кишень до антибактеріальної терапії // Новини науки Придніпров'я - Дніпропетровськ, 1999.- №1.- С.30-32.
125. Столяров И.Д. Иммунодиагностика и иммунокоррекция в клинической практике / Под ред. И.Д. Столярова.- СПб., 1999.-170с.
126. Самойленко А.В.Стан клітинного і гуморального імунітету у хворих на генералізований пародонтит , інфікованих кампілобактером// Вісник стоматології.- 2002.- №1.- С.26-28,
127. Сивовол С.И. Клинические аспекты пародонтологии. – М.: Изд. «Триада-Х» - 2001. – 165с.
128. Тринус Ф.П., Мохорт Н.А. Нестероидные противовоспалительные средства.- К.:Здоров'я, 1975.- 239с.
129. Ушакова Т.В. Клинико-лабораторное исследование применения нитазола в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита в стадии обострения: Автореф. дис... канд.мед.наук. М.1992; 18с.
130. Ушакова Т.В. Микробиология пародонта // Вопросы стоматологии.- 1994.- Т.1.- С.73-75.
131. Фролов А.Ф., Лоскутова И.В. Амизон: досвід використання у педіатричній практиці // Укр.мед.часопис.- 2000- №2 (16)- С.96-100.
132. Фролов А.Ф., Фролов В.М. Сравнительная оценка эффективности антраля и амизона у больных вирусным гепатитом // Укр. хіміотерапевтичний журнал.- 2001.- №3 (11).- С.44-48.

133. Фролов А.Ф., Фролов В.М., Лоскутова И.В. Амизон в химиотерапии больных с эпидемическим паротитом // Укр. хіміотерапевтичний журнал.- 2000.- №2 (6).- С.19=21.
134. Фролов А.Ф., Фролов В.М., Лоскутова И.В. Амизон: опыт применения нового украинского препарата // Укр.мед.часопис.- 2000- №1 (5)- С.78-80.
135. Фролов А.Ф., Фролов В.М., Лоскутова И.В. и др. Эффективность амизона в комплексной терапии эпидемического паротита // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології.- Київ-Луганськ, №2 (22).- С.286-298.
136. Фролов В.М. и др. Эффективность нового украинского препарата амизон в химиотерапии больных гриппом // Укр. хіміотерапевтичний журнал.- 2000.- №1 (5).- С.25-28.
137. Фролов В.М., Віннікова Л.М., Терьошин О.В. Ефективність Амизону в лікуванні хворих на хронічний токсичний гепатит та його імунокорегуюча дія // Лікарська справа.- 2001.- №3.- С.135-138.
138. Фролов В.М., Пустовой Ю.Г., Высоцкий А.А. Эффективность Амизона в комплексном лечении рожи // Укр. хіміотерапевтичний журнал.- 2000.- №3 (7).- С.49-53.
139. Хабинов Л.К., Ахмедов П.М. Микрофлора полости рта и зубодесневых карманов в норме и при пародонтозе // Основные стоматологические заболевания.- Ташкент, 1998.- С.89-95.
140. Хазанов В.В., Балашов А.Н., Загнат В.Ф. Морфология микроорганизмов содержимого зубодесневого кармана в зависимости от тяжести пародонтита// Стоматология.- 1993.- №3.- С.16-18.
141. Царев В.Н., Ушаков Р.В. Антибактериальная терапия в стоматологии: Руководство. – М.: Мед.инф.агенство, 2004. – 144с.
142. Чумакова Ю.Г., Басова С.П., Перекрест В.В. Рациональная антибиотикотерапия в комплексном лечении больных с



- генерализованным пародонтитом// Укр.мед.часопис.- 2000.- №6.- С.69-74
143. Хоменко ЛА. Ферменты протеолиза и их ингибиторы в патогенезе, диагностике и лечении пародонтоза. – Автореф.дис...д-ра мед.наук. – К., 1980 – 44 с.
144. Чумаков Ю.Г., Перова А.И., Пириз О.В. Содержание лизоцима в различных биологических жидкостях организма у больных с воспалительными и дистрофическими заболеваниями пародонт// Стоматология.- 2001.- №3.-С.26-28.
145. Чумакова Ю.Г. Рациональная антибактериальная терапия язвенно-некротического гингивита // Вісник стоматології.- 2000.- №4.- С.30-31.
146. Шалимов А.А., Дикусаров А.В., Никульников П.И. Отчет о местном применении препарата метронидазол-гель при гнойно-воспалительных заболеваниях // Укр.мед.часопис.- 2000- №2 (16)- С.95-97.
147. Шанько В.М., Лавринчук І.О. та ін. Застосування Амізону в корекції метаболічних порушень у хворих на пневмонію // Укр.мед.альманах.- 1999.- Т.2, №2.- С.54-60
148. Шабалин В.Н., Серова Л.Д. Клиническая иммунология.- Ленинград: «Медицина», Ленинградское отделение, 1988.- с. 36.
149. Ширококов В.П., Борисенко А.В., Тивоненко Л.И., Корнюшенко О.Н., Ахрамеева Н.В. Экспериментальное обоснование применения антимикробной композиции метрондазол-амизон в комплексном лечении генерализованного пародонтита// Современная стоматология.- 2002.- №3(19).- С.41-44.
150. Ширококов В.П., Борисенко А.В., Тивоненко Л.И., Корнюшенко О.Н., Ахрамеева Н.В. Бактериологический спектр содержимого пародонтальных карманов у больных генерализованным пародонтитом// Современная стоматология.- 2003.- №2(22).- С.29-32.
151. Ясиновский М.А. К физиологии, патологии и клинике слизистых оболочек.- Х.: Госмедиздат УССР, 1931.- 164с.

152. Bahn A.N. Microbial potential in the etiology of periodontal disease // J. Periodontol.-1970.-11.- P.603-626.
153. Bergey Manual of determinative bacteriology. Ed. 9. Baltimore 1994; 294-327.
154. Carranza N.Jr., Riviere G.R. Differential attachment of oral Treponemas to monolayers of epithelial cells // J. Periodontol.- 1997.- N10.- P.110-118.
155. Chen H.A., Weinberg A. Immunodominant antigens of Porphyromonas gingivalis in patients with rapidly progressive periodontitis// Oral Microbiol. Immunol.- 1995.- N10.- P.193-201.
156. Engelkirk P.G., Dowell V.P. Principles and practice of clinical anaerobic bacteriology. Belmont, California, 1992; 462.
157. Fanesh-Meyer M.J. Progression and prognosis of destructive periodontal disease// J.Soc. Periodontol.- 1993.- N75.- P.3-7.
158. Fives-Taylor P., Meyer D. Characteristics of Actinobacillus actinomycetemcomitans invasion of and adhesion to cultured epithelial cells// Adv. Dent. Res.- 1995.- N1.- P.55-62.
159. Gibbons R.J., Van Houte J. Microbiology of periodontal disease // In: Show J.H., et. al. Textbook of Oral Biology.- Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1978.
160. Goodson J.M. Selection of suitable indicators of periodontitis. In: Risk assessment in dentistry. Chapel Hill// University of North Carolina.- 1990.- P.60-74.
161. Green J.C., Vermillion J.R. The oral hygiene index: A method for classifying oral hygiene status // J. Am. Dent. Assoc.- 1960.- V.61.- P.172-175.
162. Green J.C., Vermillion J.R. The simplified oral hygiene index // J. Am. Dent. Assoc.- 1964.- V.68.- P.7-10.
163. Grossi S., Zambon J.J., Ho A.W. Assessment of risk for periodontal disease// J. Periodontol.- 1994.- N65.- P.260-267.
164. Haffajce A.D., Socransky S.S. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases// Periodontol.2000.- 1994.- N5.- P.57-71.

165. Haffajce A.D., Socransky S.S., Dsank J.L. et al. Clinical, microbiological and immunological features of subjects with destructive periodontal diseases// J. Clin. Periodontal.- 1998.- N15.- P.240-246.
166. Hillman J.D., Socransky S.S. The theory and application of bacterial interference to oral disease. In: Myers H., ed. New biotechnology in oral research. Basel// Karger.- 1989.- P.1-17.
167. Jansen H.J., vander Hoeven J.S. Protein degradation by *Prevotella intermedia* and *Actinomyces meyeri* supports the growth of non-protein cleaving oral bacteria in serum// J. Clin. Periodontal.- 1997.- N24.- P.346-353.
168. Listgarten M.A. Nature of periodontal disease. Pathogenic mechanisms // J. Periodont. Res.- 1997
169. Loesche W.J. The diagnosis and treatment of anaerobic periodontal infections // Infect. Med.- 1998.- V.15, N11.- P.788-797.
170. Mandell R.L., Ebersole J.L., Socransky S.S. Clinicoimmunologic and microbiologic features of active disease sites in juvenile periodontitis// J. Clin. Periodontol.- 1987.- N14.- P.34-40.
171. Miller C.H., Kleinman J.L. Effect of microbial interaction on in vivo plaque formation by streptococcus mutans.- J. Dent. Res., 1974.- 53,N2.- P.427-343.
172. Moore W.E., Holdeman L.V. Bacteriology of severe periodontitis in young adult humans // Infect. Immunol.- 1982.- V.38.- P.1137-1141.
173. Moore W.E.C. Microbiology of periodontal disease// J. Periodont. Res.- 2002.- N22.- P.35-67.
174. Nisengard R.J. The role of immunology in periodontal disease // J. Periodontal.- 1998.- V.48.- P.505-509.
175. Okuda K. Bacteriological diagnosis of periodontal disease// Bull Tokio Dent. Coll.- 1994.- N35.- P.7-19.
176. Parma C. Parodontopathien.- J.A. Verlag, Leipzig, 1960.- 203 s.

177. Saglie F.R., Marfany A. Intragingival occurrence of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Bacteroides gingivalis* // *J. Periodontol.*- 1988.- V.59.- P.259-263.
178. Slops J. Subgingival microflora and periodontal disease // *J. Clin. Periodontol.*- 1979.- P.412-416.
179. Socransky S.S., Haffajce A.D., Gugini M.A. Microbial complexes in subgingival plaque // *J. Clin. Periodontol.*- 1998.- V.25, N2.- P.134-144.
180. Socransky S.S. Microbiology of periodontal disease – present status and future considerations // *J. Periodontol.*- 1977.- V.48.- P.497-504.
181. Tanner A.C.R., Socransky S.S., Goodson J.M. Mikrobiologia of periodontal pockets loosing crestal alveolar bone // *J. Periodont. Res.* - 1984.- V.19.- P.279-283.
182. Wolff L.F., Dahlen G., Aepli D. Bacteria as risk markers for periodontitis // *J. Periodontol.*- 1994.- V.64.- P.498-510.
183. Yoshie H., Hirose Y., Suwki T. Relationship between peptidase activity from *Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis* and *Bacteroides forsythus* and attachment loss// *Periodontal din Invest.*- 1996.- N18.- P.31-38.