На правах рукописи

АБДУРАХМАНОВА САИДА АБДУРАХМАНОВНА

ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ СОВРЕМЕННЫХ ФИТОПРЕПАРАТОВ В БАЗОВОМ ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА

14.01.14 – стоматология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России)

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук, доцент **Рунова Галина Сергеевна**

Научный консультант:

доктор биологических наук **Мануйлов Борис Михайлович**

Официальные оппоненты:

Румянцев Виталий Анатольевич - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пародонтологии, заведующий кафедрой

Даурова Фатима Юрьевна - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, кафедра терапевтической стоматологии, заведующая кафедрой

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Защита диссертации состоится «03» июня 2020 г. в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 208.041.07, созданного на базе ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, по адресу: 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская д. 4, лекционный зал им. Н.А. Семашко

Почтовый адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (127206, г. Москва, ул. Вучетича, д.10а) и на сайте http://dissov.msmsu.ru

Автореферат разослан «___»_____2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

кандидат медицинских наук, доцент **Дашкова Ольга Павловна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Одной из главных социально значимых проблем современной стоматологии является наличие у населения воспалительных заболеваний пародонта [Аверьянов С.В., 2017; Янушевич О.О., 2018]. Наиболее сложной формой заболеваний пародонта является хронический пародонтит [Кудрявцева Т. В., 2011].

Ведущим фактором возникновения и прогрессирования х роническ ого пародонтита признан видовой состав микробиоты десневой борозды, в частности, изменения соотношения или патогенного потенциала резидентных и пародонтопатогенных видов, способных проявлять при этом синергетическое взаимодействие [Николаева Е.Н. и др., 2011; Царев В.Н.,2013; Stacy A. et al., 2014; Zhu W., 2016]. Учитывая количество микробных штаммов, присутствующих в полости рта (около 700), понятно, что для идентификации возбудителей и изуче- ния изменений свойств и состава микробной биопленки к различным методам лечения, необходимо прибегнуть к помощи современных молекулярных методов исследования [Ипполитов Е.В., 2016; Shibaeva A.V., 2016].

Основой пародонтологического лечения является снижение бактериальной нагрузки путем механического удаления зубных отложений и сглаживания поверхности корней зубов [Ревазова З.Э., 2015; Pradeep A.R., 2016]. Для повышения эффективности методики используются медикаментозные средства общего и местного действия [Румянцев В.А., 2014], однако, применяемые синтетические препараты не лишены недостатков [Игидбашян В.М. и др., 2015; Овчаренко Е.С., 2017; Saleem H.G. et al., 2016]. Это обуславливает рассмотрение таких возможностей, как использование систем локальной доставки лекарственных средств в очаг поражения [Орехова Л .Ю., 2016; Chauhan A. S., 2013]. В качестве перспективного направления зарекомендовали себя лекарственные средства, иммобилизированнные на пленочном носителе [Ушаков Р.В., 2015; Jagadish Pai B.S. et al, 2013; Kumar A.J., 2014]. В состав пленок и пластин могут быть включены средства различных спектров действия, однако, в связи с доказанными положительными свойствами, перспективным является

использование препаратов из растительного сырья [Даурова Ф.Ю., 2015; Джиоева Р. Ф., 2014; Шомуродова Б.С., 2016; Ramesh A. et al., 2016].

С помощью мол екулярных методов исследования представляется актуальным установление оптимальной концентрации фитопрепаратов и изучение присущих им свойств, при которых они способны оказать патогенетическое воздействие на развитие ключевых бактериальных популяций и повысить эффективность базового лечения пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени.

Степень разработанности темы исследования

Сведения о системах местной доставки лекарственных препаратов с включенными в их состав фитосоставляющими и изучение спектра их влияния на маркерных представителей пародонтопатогенных видов ограничены. В связи с этим, данное диссертационное исследование представляется актуальным, так как позволит разработать практические рекомендации и обосновать целесообразность их применения в базовом лечении пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом.

Цель исследования

Повышение эффективности лечения хронического генерализованного пародонтита средней степени с использованием фитопрепаратов.

Задачи исследования

1. Провести качественный анализ состава микробиоты пародонтальных карманов у пациентов исследуемых групп с применением техники полимеразной цепной реакции.
2. Экспериментально обосновать целесообразность применения фитопрепаратов «Тонзинал» и «ЦМ-1» при базовом лечении хронического генерализованного пародонтита средней степени и определить оптимальную концентрацию для достижения наиболее выраженного терапевтического эффекта.
3. Провести сравнительную оценку эффективности применения фитопрепаратов различных форм выпуска при лечении хронического генерализованного пародонтита средней степени.

4. Разработать и оценить эффективность алгоритма лечения хронического генерализованного пародонтита средней степени с использованием фитопрепаратов «Тонзинал» и «ЦМ-1» по данным клинико-микробиологического статуса пациентов.

Научная новизна исследования

Проведено доклиническое исследование фитопрепаратов «Тонзинал» и «ЦМ-1» с использованием системы автоматического культивирования с целью установления оптимальной концентрации, позволяющей оказывать антимикробное воздействие на представителей резидентной и пародонтопатогенной микрофлоры при хроническом пародонтите средней степени.

Впервые в базовом лечении хронического генерализованного пародонтита средней степени использована комбинация и метод применения фитопрепаратов: «Тонзинал» — для ирригации пародонтальных карманов и модифицированные пластины «ЦМ-1» — для введения в пародонтальные карманы.

Проведен сравнительный анализ клинико-лабораторной эффективности раздельного и комбинированного использования фитопрепаратов «Тонзинал» и пластин «ЦМ-1» при лечении хронического генерализованного пародонтита средней степени. Установлено преимущество последовательного комбинированного применения.

Теоретическая и практическая значимость работы

Работа отражает важность комплексного обследования пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта. Используемый метод базового лечения воспалительных заболеваний пародонта способен уменьшить риск возможных аллергических реакций организма на синтетические лекарственные препараты, минимизировать отрицательное влияние на организм пациента, создавая при этом оптимальную концентрацию в месте введения, без повышения ее в системной циркуляции.Рекомендуемый алгоритм лечения позволяет улучшить клинические и лабораторные показатели тканей пародонта и разработать практические рекомендации для врачей-стоматологов по рациональному использованию фитопрепаратов в клинической практике при

лечении пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта.

Научные положения, выносимые на защиту

1. Применение фитопрепаратов «Тонзинал» и модифицированных пластин «ЦМ-1» в базовом лечении хронического генерализованного пародонтита средней степени способствует заметному улучшению клинических показателей состояния тканей пародонта. При этом комбинированное применение данных фитопрепаратов более эффективно в коррекции клинического состояния по сравнению с раздельным их использованием.

2. Комбинированное применение фитопрепаратов «Тонзинал» и модифицированных пластин «ЦМ-1» в рекомендуемой концентрации способствует снижению степени микробной обсемененности и оказанию умеренного антимикробного действия на состав микрофлоры пародонтальных карманов при лечении пациентов с хроническим пародонтитом средней степени.

3. Предложенный алгоритм последовательного комбинированного лечения с применением фитопрепаратов «Тонзинал» и модифицированных пластин «ЦМ-1» повышает эффективность базового лечения и способен представить достойную альтернативу раннее применяемым традиционным медикаментозным средствам.

Личное участие автора

Автор самостоятельно изучил состояние вопроса исследования, проанализировав 223 источника отечественной и зарубежной литературы. Автором самостоятельно проведено обследование, лечение и динамическое наблюдение 104 пациентов, освоены методы забора клинического материала для проведения лабораторных исследований. Автор принимал непосредственное участие в проведении всех лабораторных исследований. Диссертантом проведен анализ результатов исследования, проведена статистическая обработка материала, написаны статьи по теме диссертации и текст диссертации, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Апробация работы

Основные материалы диссертации были доложены, обсуждены и оценены на:

Международном симпозиуме EuroPerio 9 (Амстердам, 2018); XLI итоговой научной конференции молодых ученых МГМСУ имени А.И. Евдокимова (Москва, 2019г.); XXVI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2019г.).

Диссертационная работа апробирована на совместном заседании кафедр пародонтологии, ортопедической стоматологии, клинической стоматологии, микробиологии, вирусологии, иммунологии; лаборатории молекулярно-биологических исследований НИМСИ ФГБОУ ВО МГМСУ имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 15/19 от 26 сентября 2019 года).

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования используются в научной работе и учебном процессе на кафедре пародонтологии с /ф, а так же в отделении пародонтологии Клинического центра челюстно-лицевой, пластической хирургии и стоматологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация представлена на 137 страницах компьютерной верстки и состоит из оглавления, введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Библиографический указатель содержит 223 источника, из которых 105 отечественных и 118 зарубежных. Работа иллюстрирована 17 таблицами и 33 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В ходе настоящего исследования с 2016 по 2019 гг. было проведено обследование и лечение 104 пациентов с диагнозом хронический генерализованный пародонтит средней степени, обратившихся в

пародонтологическое отделение Клинического центра челюстно-лицевой, пластической хирургии и стоматологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Критериями включения в исследование являлись: диагноз хронический генерализованный пародонтит средней степени; пациенты мужского и женского пола в возрасте 40–65 лет; присутствие в полости рта к ак минимум 16 натуральных зубов; пациенты с удовлетворительным общесоматическим статусом; отсутствие у пациентов психогенных и психосоматических расстройств в анамнезе; отсутствие онкологических заболеваний в анамнезе; наличие письменного информированного согласия пациента.

Критериями не включения в исследование были: диагноз хронический генерализованный пародонтит лег кой и тяжелой степени, а также пациенты с агрессивной формой течения заболевания; прием пациентом антимикробных препаратов в течение последних 3х месяцев; нарушения психосоматического статуса; наличие онкологических заболеваний в анамнезе; наличие острых и хронических в стадии обострения инфекционно-воспалительных, аллергических заболеваний; беременность, период лактации; отказ пациента подписать добровольное информированное согласие на включение в исследование.

Критерии исключения: выявление индивидуальной непереносимости на какой-либо из компонентов лечения в ходе проводимого исследования; несоблюдение рекомендаций, данных в ходе исследования; п рисоединение сопутствующих заболеваний, требующих использования средств антимикробного воздействия; пациенты, у которых в ходе исследования произошло нарушение психосоматического статуса; отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

На основании данных критериев, участники исследования были разделены на 4 группы в зависимости от проводимого им местного медикаментозного лечения.

В первую группу исследования вошли 20 пациентов (мужчин и женщин), средний возраст которых составил 53,3±7,3лет; во вторую группу были включены 19 пациентов со средним возрастом 53,3±9,1 лет; 3 группу составили 33 пациента

со средним возрастом 49,5±7,7 лет, а в группу контроля вошли 32 пациента со средним возрастом 48,9±9,1 лет.

Клиническое исследование пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени начиналось с опроса и осмотра. При опросе выясняли жалобы, наличие перенесенных и сопутствующих заболеваний, аллергических реакций, наследственной отягощенности, профессиональной вредности, вредных привычек. Выясняли время появления ранних симптомов заболевания, длительность и характер его течения. При о смотре полости рта обращали внимание на строение анатомических образований, со стояние слизистой оболочки щек, твердого и мягкого неба, языка, наличие зубных отложений, состояние зубов и зубных рядов, количество отсутствующих зубов, наличие и степень подвижности зубов, тип прикуса, наличие и рациональность ортопедических конструкций.

Гигиеническое состояние полости рта оценивали с помощью индекса Силнес-Лое (Silness J., Loe H., 1962). Индекс Мюллемана (Muhlemann H.R.,1971) в модификации Коуэлл (Cowell I., 1975) использовали для оценки степени *кровоточивости зубодесневой борозды . Глубину пародонтальных карманов* определяли при помощи зондирования пуговчатым градуированным зондом от эмалево–цементного соединения до дна кармана. Зондирование проводили в шести точках у каждого зуба . Для оценки степени подвижности зубов использовали шкалу Миллера в модификации Фрезара (Miller M., Fleszar P., 1980). Стоматологическое обследование и измерение показателей проводили до лечения, через 1,5, 3 и 9 месяцев после лечения, при необходимости осуществлялась коррекция индивидуальной гигиены полости рта.

В ходе обследования, нами был проведен забор клинического материала у пациентов при помощи стерильного бумажного эндодонтического штифта №30, который помещали в пародонтальный карман на 30 секунд для сорбции жидкой части, затем переносили в пробирку типа *Eppendorff* с 0,5мл стерильного изотонического раствора хлорида натрия и транспортировали в лабораторию. Забор материала для лабораторных микробиологических исследований

проводился на этапах до лечения, через 1,5 месяца и 9 месяцев после лечения.

Рентгенологический метод исследования включал проведение ортопантомограммы, а также внутриротовой рентгенограммы по показаниям. Оценивали состояние костной ткани и высоты межзубных костных перегородок, наличие, степень и тип деструкции костной ткани, состояние фуркаций зубов и кортикальной пластинки челюстей, состояние периапикальных тканей.

Лабораторные исследования проводились на базе лаборатории молекулярно-биологических исследований НИМСИ и на базе кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

До использования в клинической практике, нами было решено провести доклиническое исследование используемых фитопрепаратов с целью определения оптимальной концентрации для оказания положительного терапевтического действия и определения механизма их влияния (бактерицидный или бактериостатический) на ключевых представителей пародонтопатогенной и резидентной микробиоты.

Основой для проведения *экспериментального* исследования являлась автоматическая система культивирования микроорганизмов – биореактор «Реверс-Спиннер RTS-1» (BioSan, Латвия). Для оценки воздействия исследуемых образцов на микробную популяцию, были выбраны следующие приоритетные пародонтопатогенные штаммы микробной биопленки, а также наиболее часто встречающиеся представители резидентной микрофлоры полости рта: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Porphyromonas gingivalis, Tannerella forsythia, Prevotella intermedia, Fusobacterium nucleatum, Streptococcus constellatus, Candida albicans*. Исследование динамики роста микроорганизмов проводили в нескольких параллелях (с добавлением фитопрепаратов в различной концентрации и без), что отражалось на графиках развития бактериальных популяций. Интерпретацию результатов проводили по изменению оптической плотности (OD) при длине волны λ=850 нм.

Для подтверждения инфекционной природы воспалительного процесса в пародонте, всем пациентам выполняли *молекулярно-биологическое исследование*

(с использованием техники ПЦР-диагностики), позволяющее определить частоту выявления этиологических значимых пародонтопатогенных видов 1 порядка (*T. forsythia, P. gingivalis, A. actinomycetemcomitans*) и 2 порядка (*P. intermedia, T. denticola*), которое дополнялось бактериологическим исследованием с использованием техники анаэробного культивирования, что позволяло выявить дополнительно некоторые виды 2 порядка (*P.micra, F.nucleatum*).

Качественную оценку частоты выявления маркерной ДНК пародонтопатогенов 1 и части пародонтопатогенов 2 п орядка проводили с помощью системы «МультиДент-5» (ООО НПФ «Генлаб», Россия). Для выявления остальных пародонтопатогенов 2 порядка использовали систему «Micro-IDent®plus» (Hain Lifescience, Германия).

Бактериологический метод исследования проводился с целью оценки количественной динамики определенных микробных видов (степени микробной обсеменённости) в воспалительном очаге. На питательные среды - M144 Columbia Blood Agar Base (Himedia, Индия) для культивирования грамотрицательных анаэробных бактерий и грамположительных микроаэрофильных стрептококков и 1297A (Himedia, Индия) – для грибов рода Candida проводился первичный посев для выделения облигатных и факультативных анаэробных бактерий. После получения изолированных колоний проводили оценку по морфологическим и культуральным свойствам с последующей идентификацией выделенных штаммов с использованием протокола, рекомендованного для анаэробной бактериоло- гической лаборатории с применением тест-систем.

Методы лечения хронического генерализованного пародонтита средней степени, использованные в работе. Базовая консервативная терапия в нашем исследовании заключалась в : орошении полости рта раствором антисептика, проведении аппликационной и инфильтрационной анестезии, удалении над- и поддесневых минерализованных зубных отложений при помощи ультразвукового пьезоэлектрического аппарата «Пьезон Мастер 400» (EMS, Швейцария), снятии поддесневых зубных отложений, инфицированного цемента, сглаживании и полировании поверхности корней з убов с использованием зоноспецифических

кюрет Грейси №1/2, 7/8, 11/12, 13/14 (LM Dental, Финляндия). В дополнение к базовой инструментальной обработке, были использованы медикаментозные методы лечения с целью достижения большей эффективности проводимой противовоспалительной консервативной терапии.

Так, пациентам *первой* группы во время проведения инструментальной обработки проводилась ирригация пародонтальных карманов раствором «Тонзинал» (порошок был растворен в воде в концентрации 0,125 мг/1 мл) (ООО ФНПП Салута-М, г. Истра). Пациентам *второй* группы проводилась ирригация пародонтальных карманов изотоническим раствором хлорида натрия 0,9% и введение модифицированных пластин «ЦМ-1» (ООО ФНПП Салута-М, г. Истра).

Пациентам *третьей* группы в дополнение к инструментальной, проводилась последовательная медикаментозная обработка: ирригация раствором «Тонзинал» и введение в пародонтальные карманы модифицированных пластин «ЦМ-1» (ООО ФНПП Салута-М, г. Истра). Пациентам группы *контроля* во время инструментальной обработки проводилась традиционная медикаментозная терапия, заключающаяся в ирригации пародонтальных карманов 0,05% раствором хлоргексидина биглюконата с целью их антисептической обработки.

Характеристика используемых фитопрепаратов. Состав фитопрепарата «Тонзинал»: водорастворимые лиофилизированные экстракты зверобоя , тысячелистника, календулы, корня солодки, шиповника (плоды), морская соль , поливинилпирролидон, витамин С, аромамасло эвкалипта. Состав органических лечебно-профилактических пластин десневых рассасывающихся «ЦМ-1»: сухие водорастворимые лиофилизированные экстракты лекарственных растений (зверобой, тысячелистник, шалфей), витамины С и В1, комплекс природных минеральных веществ и желатин (специально переработанный).

Лечение хронического пародонтита было комплексным: при необходимости проводились хирургические манипуляции (направленые как на борьбу с поддесневой патогенной микрофлорой, так и на коррекцию состояния мягких тканей), санация полости рта. Проводилось обучение пациентов индивидуальной гигиене полости рта.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программы STATISTICA 10 и пакета анализа данных Excel.

Вследствие того, что анализировались порядковые данные и данные, не соответствующие нормальному распределению, для анализа применяли непараметрические статистические методы. Для попарного сопоставления показателей разных групп пациентов использовался U-критерия Манна-Уитни (*Mann-Whitney U-test).* Для сравнения показателей на разных этапах использовался критерий Вилкоксона для парных сравнений (*Wilcoxon matched pairs test*). При уровне значимости $p<0,05$ различия между группами признавались значимыми, при $p>0,05$ – не значимыми.

Основные результаты исследования и их обсуждение

В соответствии с целью и задачами диссертационной работы, была необходимость *экспериментально* обосновать возможность эффективного клинического применения фитопрепаратов «Тонзинал» и «ЦМ-1» в базовом лечении пациентов с хроническим пародонтитом средней степени.

Так, при культивировании *A. actinomycetemcomitans* выявлено значительное замедление роста бактериальной культуры у образцов с добавлением пластин «ЦМ-1» [illegible] по сравнению с контрол[illegible]ости у данных образц[illegible]ито на 70-83% соответ[illegible]



Рисунок 1. Автоматическое культивирование *A. actinomycetemcomitans.* Общий вид

образцов с
доба фазы (до 18-
21ч. ь оптической
плот показатель в
конт *rmedia,* при
культивировании образцов с добавлением пластин «ЦМ-7» и раствора «Тонзинал» в повышенной концентрации, отмечается длительная задержка интенсивного развития культуры. Показатель оптической плотности для данных образцов на 60% ниже, чем в контрольном. Скорость прироста бактериальных популяций у всех образцов с добавлением фитопрепаратов различной концентрации существенно снижена по сравнению с контрольным.

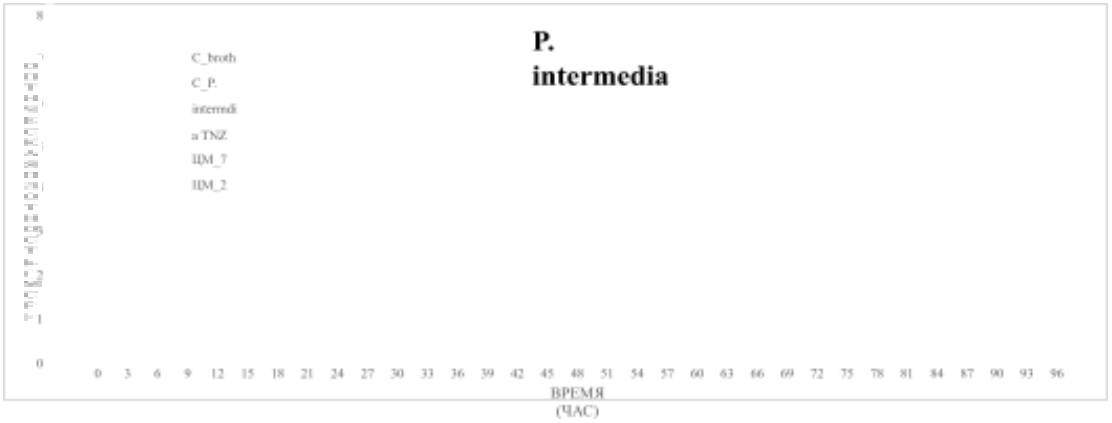


Рисунок 2. Автоматическое культивирование *P. intermedia.* Общий вид

При культивировании *F.nucleatum* у образца с добавлением «Тонзинал», отмечалось удлинение адаптивной фазы до 21 часа; при добавлении 7 пластин «Ц была пролон-
гир й (рис.3).

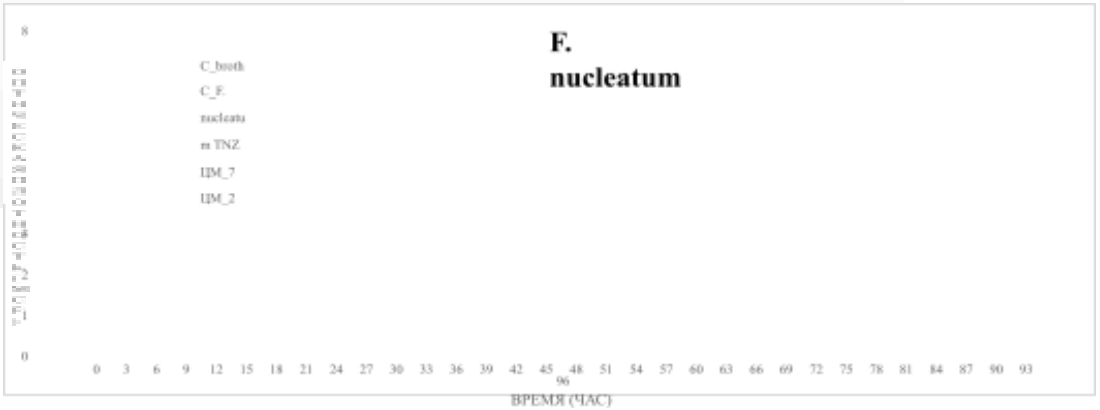


Рисунок 3. Автоматическое культивирование *F. nucleatum.* Общий вид

При исследовании кривых роста *S.constellatus* отмечается увеличение продолжительности фазы адаптации в 1,5 раза у образца с добавлением 5 пластин «ЦМ-1». Относительно остальных образцов достоверных отличий от контрольного не наблюдалось. В отношении *C. albicans* для образцов с повышенной концентрацией фитопрепаратов характерно увеличение продолжительности лаг-фазы (до 8-12 ч.) и снижение скорости генерации популяций культуры.

Проведенное доклиническое исследование позволило определить концентрацию действующих веществ в составе фитопрепаратов - для «Тонзинал» — 0, 125 мг / мл, для пластин «ЦМ-1» — в 5 раз выше концентрации в исходном образце. Определено, что в данном случае м еханизм действия фитопрепаратов оценивается преимущественно как бактериостатический, при этом в отношении некоторых образцов прослеживаются бактерицидные свойства.

По результатам *молекулярно-биологического исследования* (ПЦР-диагностики) по каждой группе сравнения было определено число пациентов, у которых не выделено маркерной ДНК пародонтопатогенных видов. Частота случаев составляла от 5,3 до 10,0%. Таким образом, в 90 – 94,7 % случаев инфекционная природа пародонтита была подтверждена.

Пародонтопатогенные виды 1 порядка выявляли с достаточно высокой частотой — более, чем у 80 % пациентов. Наибольшая частота обнаружения была характерна для *T. forsythia* и *P. gingivalis* — в 63,6 – 68,8 % и 57,6 – 60,0 % случаев соответственно. В 2 раза реже выделяли ДНК *A. actinomycetemcomitans* — в 30 – 36,8 % случаев. Статистически достоверных различий частоты выделения по группам сравнения не выявлено.

Из представителей пародонтопатогенных видов 2 порядка наиболее часто выявляли *P.intermedia* и *F. nucleatum* — в 45–51,5% и 52,6–59,4% случаев соответственно. Реже других пародонтопатогенных видов 2 порядка выявляли *P.micra* — в 21,8–30,3% случаев. Достоверных различий частоты выделения по группам сравнения выявлено не было, что подтверждает их однородность.

Клиническая эффективность п роведенного лечения оценивалась на основании динамики жалоб пациента, объективного осмотра и значений

определяемых гигиенических и пародонтологических показателей. Значения измеряемых показателей состояния тканей пародонта, полученные в ходе клинического обследования до лечения, позволяют сделать заключение о неудовлетворительной гигиене полости рта всех пациентов и нуждаемости в ее коррекции, а также о воспалительном патологическом процессе в тканях пародонта средней степени выраженности (табл.1). Пациенты предъявляли жалобы на кровоточивость и болезненность десны при приеме твердой пищи и чистке зубов, неприятный запаха изо рта . На основании результатов экспериментального исследования, нами проведено лечение п ациентов с использованием фитопрепаратов «Тонзинал» и модифицированных пластин «ЦМ- 1» в установленной концентрации.

Таблица 1

Средние показатели состояния тканей пародонта пациентов и статистическая оценка различий между ними до и после лечения

Показатель	Группа	**До лечения**	После лечения		
			1,5 месяца	**3 месяца**	**9 месяцев**
Индекс Силнес-Лое	1	2,30 (2,00; 2,63)	0,83** (0,63; 1,20)	1,00** (1,00; 1,23)	1,20** (1,08; 1,38)
	2	2,20 (1,80; 2,60)	1,20** (0,80; 1,33)	1,20** (1,00; 1,33)	1,20** (1,00; 1,50)
	3	2,50 (2,00; 2,66)	0,50** (0,40; 0,60)	0,66** (0,60; 0,80)	1,16** (1,00; 1,20)
	4	2,40 (2,00; 2,60)	0,80** (0,60; 1,00)	0,83** (0,80; 1,00)	1,20** (1,08; 1,23)
Индекс Мюллемана	1	2,17 (2,00; 2,40)	0,75** (0,55; 1,02)	1,00** (0,82; 1,28)	1,00** (1,00; 1,40)
	2	2,00 (1,80; 2,40)	0,80** (0,66; 1,00)	1,00** (0,80; 1,00)	1,16* (1,00; 1,60)
	3	2,33 (2,00; 2,60)	0,60** (0,50; 0,80)	0,66** (0,50; 0,83)	1,00** (1,00; 1,20)
	4	2,18 (1,70; 2,40)	0,66** (0,60; 0,80)	0,80** (0,78; 1,00)	1,16** (1,00; 1,28)
Глубина пародонтальных карманов	1	4,50 (4,30; 4,80)	3,30** (3,20; 3,40)	3,30** (3,25; 3,40)	3,40** (3,30; 3,40)
	2	4,70 (4,50; 4,90)	3,30** (3,20; 3,40)	3,40** (3,20; 3,40)	3,30** (3,30; 3,40)
	3	4,70 (4,40; 4,90)	3,40** (3,10; 3,50)	3,20** (3,00; 3,30)	3,30** (3,20; 3,40)
	4	4,75 (4,50; 4,95)	3,20** (3,10; 3,40)	3,20** (3,05; 3,40)	3,30** (3,10; 3,50)

Примечание: *- статистически значимые различия по критерию Вилкоксона с показателем до лечения при $p<0,05$; **- статистически значимые различия по критерию Вилкоксона с показателем до лечения при



$p<0,001$

Отметим, что с татистически значимых различий в состоянии тканей пародонта до лечения у пациентов групп сравнения выявлено не было.

Через 1,5 месяца после проведенного лечения пациентами всех исследуемых групп было отмечено значительное снижение интенсивности неприятного запаха изо рта, жалобы на кровоточивости десны отсутствовали. Прослеживается положительная динамика как на основании жалоб пациентов и в клинической картине заболевания, так и на основании выявленных статистически достоверных улучшений значений в группах пациентов на разных этапах исследования по сравнению со значениями до лечения ($p<0,001$).

При сравнении значений индекса Силнес-Лое между группами исследования выявлено, что значения у пациентов группы 3, в местное медикаментозное лечение которых входило применение двух фитопрепаратов в комбинации, статистически значимо были ниже, чем у групп пациентов с раздельным применением фитопрепаратов (групп 1 и 2) через 3 месяца ($p<0,001$) и 9 месяцев ($p=0,048$, $p=0,049$ у групп 1 и 2 соответственно), а также чем у группы контроля на основных этапах обследования пациентов. Значения достоверно ниже и у группы контроля по сравнению с группами 1 и 2 на разных сроках динамического наблюдения после лечения ($p<0,05$).

При сравнении значений индекса Мюллемана между группами, группа, при лечении пациентов которой фитопрепараты использовались комбинированно, показала достоверно более низкие значения относительно таковых у остальных групп исследования ($p<0,05$). В то же время, у группы контроля показатель на 20% ниже, чем у группы 1 (при использовании для ирригации пародонтальных карманов раствора «Тонзинал») ($p=0,038$). В срок наблюдения 3 и 9 месяцев, группа, пациенты кот орой получали п оследовательную медикаментозную терапию фитопрепаратами, показала статистически более значимое снижение глубины пародонтальных карманов в сравнении с группами, где данные фитопрепараты использовали по отдельности ($p<0,05$) (табл.2).

Таблица 2

Средние показатели состояния тканей пародонта пациентов и статистическая оценка различий между ними по группам пациентов

Показатель	Группа	**До лечения**	После лечения					
			1,5 месяца		**3 месяца**		**9 месяцев**	
Индекс Силнес - Лое	1	2,30 (2,00; 2,63)	0,83 (0,63; 1,20)	***3**	1,00 (1,00; 1,23)	***3 *4**	1,20 (1,08; 1,38)	***3**
	2	2,20 (1,80; 2,60)	1,20 (0,80; 1,33)	***3 *4**	1,20 (1,00; 1,33)	***3 *4**	1,20 (1,00; 1,50)	***3**
	3	2,50 (2,00; 2,66)	0,50 (0,40; 0,60)	***1 *2 *4**	0,66 (0,60; 0,80)	***1 *2 *4**	1,16 (1,00; 1,20)	***1 *2**
	4	2,40 (2,00; 2,60)	0,80 (0,60; 1,00)	***2 *3**	0,83 (0,80; 1,00)	***1 *2 *3**	1,20 (1,08; 1,23)	
Индекс Мюллемана	1	2,17 (2,00; 2,40)	0,75 (0,55; 1,02)		1,00 (0,82; 1,28)	***3 *4**	1,00 (1,00; 1,40)	
	2	2,00 (1,80; 2,40)	0,80 (0,66; 1,00)	***3**	1,00 (0,80; 1,00)	***3**	1,16 (1,00; 1,60)	
	3	2,33 (2,00; 2,60)	0,60 (0,50; 0,80)	***2**	0,66 (0,50; 0,83)	***1 *2 *4**	1,00 (1,00; 1,20)	
	4	2,18 (1,70; 2,40)	0,66 (0,60; 0,80)		0,80 (0,78; 1,00)	***1 *3**	1,16 (1,00; 1,28)	
Глубина пародонтальных карманов	1	4,50 (4,30; 4,80)	3,30 (3,20; 3,40)		3,30 (3,25; 3,40)	***3**	3,40 (3,30; 3,40)	***3**
	2	4,70 (4,50; 4,90)	3,30 (3,20; 3,40)		3,40 (3,20; 3,40)	***3**	3,30 (3,30; 3,40)	
	3	4,70 (4,40; 4,90)	3,40 (3,10; 3,50)		3,20 (3,00; 3,30)	***1 *2**	3,30 (3,20; 3,40)	***1**
	4	4,75 (4,50; 4,95)	3,20 (3,10; 3,40)		3,20 (3,05; 3,40)		3,30 (3,10; 3,50)	

Примечание: *1,2,3,4 - статистически значимые различия по U критерию Манна-Уитни с соответствующей группой при p<0,05

Рентгенологическое исследование, проводимое пациентам до лечения позволило выявить наличие минерализованных поддесневых зубных отложений, нарушение целостности кортикальной пластинки, резобцию костной ткани до 1/2 длины корней зубов , снижение высоты межзубных перегородок. Контрольное исследование, проводимое через 9 месяцев, позволило выявить восстановление целостности кортикальной пластинки челюстей, отсутствие прогрессирующей резорбции костной ткани и снижения уровня межзубных перегородок.

В соответствии с планом исследования, нами была проведена *количественная оценка микробной обсемененности* воспалительном очага на разных этапах исследования, что является показателем степени эффективности проводимых терапевтических мероприятий. Проведён раздельный



статистический анализ

совокупной резидентной и пародонтопатогенной микробиоты (табл.3).

До лечения у всех групп пациентов наблюдается достаточно высокий уровень обсемененности представителями резидентной микрофлоры, причем в качестве доминирующего вида отмечен *S. sanguis,* который может поддерживать воспалительный процесс и при этом резко возрастает количественно. После лечения степень обсемененности достоверно снизилась во всех группах ($p_{mu} \leq 0{,}01$). Через 9 месяцев наблюдается статистически достоверное повышение данного показателя в группе 1 и группе 4, а в гр уппах 2 и 3 соответствует существующим нормативам.

Степень обсемененности пародонтопатогенными видами до лечения была достаточно высокой, различия между группами при этом не были статистически значимы. После проведённого лечения во всех группах пациентов отмечено статистически достоверное снижение количественной обсеменённости.

Таблица 3

Количественные значения микробного числа (степени обсеменённости) биопленки на разных этапах лечения (КОЕ/мл)

Показатель	**Значение показателя по группам**			
	Группа 1 *(n=20)*	**Группа 2** *(n=19)*	**Группа 3** *(n=33)*	**Группа 4** *(n=32)*
	1	2	3	4
Группа микробиоты **Сроки наблюдений**	**Резидентная микробиота (Грампозитивные виды родов: *Streptococcus spp., Corynebacterium spp., Lactobacillus spp., Leptotrichia spp.* и грамнегативные виды родов: *Veillonella spp., Neisseria spp.)***			
до лечения	10^8 ($\pm 10^2$)	10^8 ($\pm 10^2$)	10^8 ($\pm 10^2$)	10^8 ($\pm 10^2$)
через 1,5 месяца	10^4 ($\pm 10^2$)*	10^5 ($\pm 10^2$)*	10^4 ($\pm 10^2$)*	10^3 ($\pm 10^2$)*
через 9 месяцев	10^7 ($\pm 10^2$)+	10^6 ($\pm 10^2$)	10^5 ($\pm 10^2$)#^{1,4}	10^8 ($\pm 10^2$)+
Группа микробиоты **Сроки наблюдений**	**Пародонтопатогенная микробиота (Грампозитивные виды родов: *Aggregatibacter spp., Actinomyces spp., Parvimonas spp., Propionibacterium spp.,* и грамнегативные виды родов: *Porphyromonas spp., Prevotella spp., Tannerella spp., Fusobacterium spp., Treponema spp.)***			
до лечения	10^7 ($\pm 10^2$)	10^7 ($\pm 10^2$)	10^8 ($\pm 10^2$)	10^8 ($\pm 10^2$)
через 1,5 месяца	10^4 ($\pm 10^2$)*	10^4 ($\pm 10^2$)*	10^3 ($\pm 10^2$)*	10^3 ($\pm 10^2$)*
через 9 месяцев	10^6 ($\pm 10^2$)+	10^5 ($\pm 10^2$)#^{1,4}	10^5 ($\pm 10^2$)#^{1,4}	10^8 ($\pm 10^2$)+

Примечание: *статистически достоверная разница $p_{m\text{-}u} \leq 0{,}01$ по критерию Манна-Уитни; +статистически достоверное увеличение значений в группе исследования; # статистически достоверные различия значений между группами

Однако, п ри контрольном исследовании, проведённом через 9 месяцев, количество пародонтопатогенных бактерий вновь статистически достоверно повышалось в группах 1 и 4 (p_{m-u} <0,01). В тоже время в группе 2 и группе 3 достоверного повышения обсеменённости пародонтопатогенными видами не отмечено.

Исходя из результатов бактериологического исследования можно сделать вывод, что применение модифицированных пластин «ЦМ-1» и , особенно, последовательной комбинированной фитотерапии (совместно с ирригацией пародонтальных карманов раствором «Тонзинал»), способно эффективно тормозить пародонтопатогенную микробиоту и снижать до нормальных значений резидентную.

Резюмируя вышеизложенное, можно отметить, что во вс ех группах исследования после проведенного консервативного лечения – традиционного (с использованием раствора хлорг ексидина, принятого за «золотой стандарт») и предлагаемого нами, в дополнение к баз овой инструментальной обработке, наблюдается улучшение клинической картины заболевания по основным измеряемым параметрам. Ввиду индивидуальных реакций организма на синтетические антимикробные препараты, в качестве альтернативы, нами предложено применение средств растительного происхождения, показавших положительные результаты при их клиническом применении, преимущественно бактериостатическое и местами бактерицидное действие при исследовании в условиях эксперимента и угнетающее действие на патогенную микрофлору при измерении уровня количественной микробной обсемененности после лечения.

На основании результатов, полученных в ходе клинико-микробиологических исследований, нами разработан и рекомендован алгоритм базового консервативного лечения пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени:

- под инфильтрационной анестезией снятие наззубных (над- и поддесневых) отложений с помощью ультразвукового скейлера и ручных инструментов, применение зоноспецифических кюрет Грейси с целью полирования поверхности

корней зубов для создания гладкой биосовместимой поверхности;

- в ходе данных манипуляций рекомендована местная медикаментозная обработка — ирригация пародонтальных карманов раствором «Тонзинал» (в концентрации 0,125мг/мл), затем введение в пародонтальные карманы модифицированных пластин «ЦМ-1». Данная манипуляция проводится в несколько посещений — однократно для всех зубов верхней и нижней челюсти;
- далее фитопрепарат «Тонзинал» назначается пациентам для домашнего применения в течение 2 недель (в виде ванночек).

Предполагается, что рекомендуемый алгоритм лечения хронического генерализованного пародонтита средней степени способен оказать достойную альтернативу ранее применяемым медикаментозным средствам синтетического происхождения, повысить эффективность базового пародонтологического лечения пациентов и удлинить период ремиссии заболевания.

Выводы

1. При исследовании частоты выявления приоритетных пародонтопатогенных видов из клинического материала пациентов групп сравнения определено, что наибольшая частота выявления пародонтопатогенных видов 1 порядка характерна для *T. forsythia* — до 68,8% и *P. gingivalis* — до 60,0% случаев. В 2 раза реже выделяли ДНК *A. actinomycetemcomitans* — в 36,8% случаев. Из представителей пародонтопатогенных видов 2 порядка наиболее часто выявляли *P. intermedia* и *F. nucleatum* — до 51,5% и 59,4% случаев соответственно. Реже других пародонтопатогенных видов 2 порядка выявляли *P. micra* — в 30,3% случаев.

2. Экспериментальное исследование с использованием метода автоматического культивирования позволило выявить, что фитопрепараты «Тонзинал» и модифицированные пластины «ЦМ-1» характеризуются разносторонним воздействием на ключевые этапы развития б актериальных популяций. Средний показатель оптической плотности образцов с добавлением фитопрепаратов различной концентрации ниже, чем в контрольных образцах — при культивировании *A. actinomycetemcomitans и P. intermedia* на 83% и 60%

соответственно, при культивировании *F. nucleatum* — на 35%, *S. constellatus* — на 23%, *C. albicans* — на 22%.

Оптимальная концентрация активных веществ фитопрепаратов для оказания антимикробного действия на *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis, P. intermedia, F. nucleatum*, *S. constellatus*, *C. albicans* составляет — для фитопрепарата «Тонзинал» — 0, 125 мг / мл., для пластин «ЦМ-1» — в 5 раз выше концентрации в исходном образце.

3. Клиническая оценка эффективности проводимого лечения в группах сравнения позволила выявить достоверное улучш ение состояния тканей пародонта на основании значений гигиенических и пародонтологических индексов. Оценивая уровень гигиены пациентов, степень кровоточивости десневой борозды , достоверно более низкие значения получены у пациентов группы, которым фитопрепараты «Тонзинал» и модифицированные пластины «ЦМ-1» применялись последовательно и комбинированно ($p<0,001$). Средняя глубина пародонтальных карманов через 3 месяца после лечения в данной группе пациентов статистически значимо уменьшилась ($p<0,05$). В сравнении с результатами контрольной группы, достоверных различий по данному параметру не выявлено ($p>0,05$).

4. Клиническая оценка эффективности лечения пациентов с применением фитопрепаратов показала статистически значимое улучшение клинических показателей состояния тканей пародонта по данным индексной оценки на основных этапах исследования ($p<0,001$). На этом основании, нами был предложен алгоритм базового консервативного лечения, заключающийся в инструментальной обработке пародонтальных карманов с последовательным комбинированным применением фитопрепаратов «Тонзинал» и модифицированных пластин «ЦМ-1».

При оценке уровня микробной обсемененности поддесневой биопленки, по результатам бактериологического исследования, выявлено статистически достоверное снижение количественного присутствия представителей пародонтопатогенных видов 1 и 2 порядка через 1,5 месяца после лечения

($p<0,01$), а также сохранение достоверно более низкого показателя в сравнении с другими группами пациентов через 9 месяцев после лечения ($p<0,01$). В отношении резидентных видов отмечено снижение их количества до нормальных значений (до 10^{4-5} КОЕ / мл). Полученные в ходе клинико-микробиологического исследования результаты позволяют обосновать применение комбинации фитопрепаратов «Тонзинал» и модифицированных пластин «ЦМ-1» при лечении пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени.

Практические рекомендации

1. С целью повышения эффективности базового лечения хронического генерализованного пародонтита средней степени и пролонгации терапевтического эффекта, предлагается использовать алгоритм последовательной комбинированной терапии. Данный алгортм подразумевает, что во время проведения базовой ин струментальной обработки рекомендуется проводить ирригацию пародонтальных карманов раствором «Тонзинал» (предварительно растворив порошок в воде в концентрации 0,125мг/мл), затем введение в пародонтальные карманы модифицированных пластин «ЦМ-1». Пластины полностью биодеградируются в течение 48 часов. Далее фитопрепарат «Тонзинал» следует назначать для ухода за полостью рта в домашних условиях — в виде ванночек 2 раза в день по 2–3 минуты в течение 2 недель после проведенного лечения.

2. Для контроля эффективности проводимого лечения рекомендуется проведение лабораторных микробиологических исследований с целью оценки динамики количественной обсемененности патогенной микрофлорой на этапах до лечения, через 1,5 и 9 месяцев после лечения.

3. Для оценки состояния костной ткани рекомендуется проведение рентгенологического исследования (ортопантомограммы) до лечения и через 9 месяцев после лечения.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Абдурахманова С.А., Рунова Г.С. Оценка эффективности применения препаратов растительного происхождения в базовом лечении воспалительных заболеваний пародонта // Сб. Материалов XXXIX Итоговой науч. конф. молодых ученых МГМСУ имени А.И. Евдокимова под общей ред. Вольской Е.А., Малявина А.Г. – МГМСУ – М., – 2017. – С.4

2. Abdurakhmanova S., Galina R. Efficacy of a local-drug delivery herbal chip in treatment of chronic periodontitis // Abstract book of EuroPerio 9. – 2018. – С. 370

3. Абдурахманова С.А., Рунова Г .С. Обзор современных фитопрепаратов, применяемых в лечении воспалительных заболеваний пародонта
// **Российская стоматология**. – 2018. –11(4). – С.37-41

4. Абдурахманова С. А ., Рунова Г.С. Лабораторная оценка антимикробной и антигрибковой эффективности препаратов растительного происхождения при местных инфекционно-воспалительных процессах в полости рта // Сб. материалов XXXX Итоговой науч. конф. молодых ученых МГМСУ имени А.И. Евдокимова под общей ред. Вольской Е.А., Малявина А.Г. – МГМСУ – М., – 2018. – С.4

5. Абдурахманова С.А., Рунова Г .С., Царев В.Н., Подпорин М.С. Экспериментальная оценка антибактериальной и антигрибковой эффективности препаратов растительного происхождения при воспалительных заболеваниях пародонта // **Российская стоматология**. – 2019. –1. – С.47-49

6. Абдурахманова С.А., Рунова Г.С., Подпорин М.С., Царева Е.В., Ипполитов Е.В., Царев В.Н. Микробиологическое обоснование применения фитопрепаратов для лечения воспалительных заболеваний пародонта// **Пародонтология**. – 2019. – 24(3). – С.196-202

7. Абдурахманова С. А., Подпорин М.С. Клинико-лабораторная оценка антибактериальной и антигрибковой эффективности препаратов растительного происхождения при воспалительных заболеваниях пародонта // Сб. материалов XLI Итоговой науч. конф. молодых ученых МГМСУ имени А.И. Евдокимова под

общей ред. Вольской Е.А., Малявина А.Г. – МГМСУ – М., – 2019. – С.6

Подписано в печать: 04.03.2020
Формат А5
Бумага офсетная. Печать цифровая.
Тираж 100 Экз.
Заказ №1110
Типография ООО "Цифровичок"
117149, г. Москва, ул. Азовская, д. 13