

На правах рукописи

ХАНОВ ТИМУР ВИЛЬСОНОВИЧ

**ОПТИМИЗАЦИЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ
КАНДИДА-АССОЦИИРОВАННОГО ПАРОДОНТИТА**

14.01.14 – стоматология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Уфа – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Мирсаева Фания Зартдиновна

Официальные оппоненты:

Мандра Юлия Владимировна - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор Института стоматологии, профессор кафедры терапевтической стоматологии и протезирования стоматологических заболеваний;

Успенская Ольга Александровна - доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой терапевтической стоматологии.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится « ____ » _____ 2019 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.006.06 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте www.bashgmu.ru.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета, доктор
медицинских наук

Валеев Марат Мазгарович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Хронический генерализованный пародонтит (ХГП) является одним из распространенных заболеваний у человека. На сегодняшний день для лечения данного заболевания предлагается множество лекарственных средств и способов их применения, однако частота его растет и составляет 62-94% среди взрослого населения России [Орехова Л.Ю., 2004; Грудянов А.И., 2009; Ронь Г.И., 2010; Гилева О.С. с соавт., 2011; Тарасова Ю.Г., 2011; Дмитриева Л.А., 2013; Леонова Л.Е. с соавт., 2013; Блашкова С.Л., 2015; Мандра Ю.В., 2018 и др.].

Ведущим фактором в этиологии и патогенезе пародонтита считается микрофлора зубной бляшки и зубного налета, а также нарушение противомикробной защиты организма [Мирсаева Ф. З. с соавт., 2003; Цепов Л. М. с соавт., 2005; Мелехов С. В., 2007; Грудянов А. И., 2009; Пузин М. Н. с соавт., 2010; Булкина Н. В. с соавт., 2012; Успенская О. А., 2017; Мандра Ю.В., 2018 и др.].

В последние 20 лет в зарубежной литературе все чаще используется специальный термин – «кандида-ассоциированный пародонтит» (КАП), который характеризуется избирательной инвазией грибов не только в десневой эпителии, но и область пародонтальной связки [Rams T.E. et al., 2001; Waltimo T.M. et al., 2007]. Однако, о частоте обнаружения *Candida* в пародонтальном кармане существуют противоречивые данные. По данным некоторых исследователей она составляет от 10% до 90,5% случаев в разных географических регионах [Царев В. Н. с соавт., 2004; Мелехов С. В., 2007; Jarvensivu A. et al., 2004]. Развитие специфической грибковой патологии пародонта в большинстве случаев связано с необоснованным выбором антибактериальных препаратов и развитием дисбиоза [Грудянов А. И., 2008; Чепуркова О. А., 2008; Бейбулатов Г. Д. с соавт., 2014; Slots J. et al., 2000; Moellering R.C., 2001]. Кроме того, многие препараты, эффективные в отношении пародонтопатогенных бактерий, оказывают отрицательное влияние на иммунные процессы в организме и, таким образом, также могут способствовать развитию грибковой инвазии [Ковальчук Л.В. и др., 2000; Орехова Л.Ю., 2013; Полушина Л.Г. и др., 2017; Torabinejad M. et al., 2005; Henderson D. et al., 2006].

Применение антимикотиков и антибиотиков до недавнего времени во многом решало проблему заболеваний, вызванных условно-патогенными, патогенными бактериями и грибами. Однако, год за годом эффективность этих препаратов существенно снижается за счет развития устойчивости к ним. С другой стороны, частое применение антибиотиков приводит к алергизации населения [Мирсаева Ф.З. с соавт., 2003; Чепуркова О.А., 2008; Бейбулатов Г.Д., 2011]. К тому же лечение кандиды-ассоциированного пародонтита с применением антигрибковых препаратов имеет ряд негативных последствий. Это побочные реакции, связанные с изменениями в ЦНС, желудочно-кишечном расстройстве, гепатотоксичность, нефротоксичность, аллергические реакции и биохимические сдвиги. В связи с вышеизложенным проблема лечения кандиды-ассоциированного пародонтита является актуальной, и назрела критическая потребность в безопасных, естественных, без побочных эффектов лекарственных средствах, которые не будут усугублять и без того подавленную иммунную си-

стему организма. В этой связи большой интерес представляют препараты пробиотики.

Степень разработанности темы исследования

До настоящего времени имеются единичные исследования отечественных ученых по применению пробиотиков в комплексном лечении ХГП, в том числе ХГП, вызванного грибами рода *Candida* [Пожарицкая М.М. с соавт., 1998; Грудянов А.И. с соавт., 2002; Хоружая Р.Е. с соавт., 2008; Комлева А.С., 2010; Чепуркова О.А. с соавт., 2011; Перевощикова О.А., 2013; Бейбулатов Г.Д., 2014; Рединова Т.Л. с соавт., 2016]. В основном, это препараты на основе ацидофильных лактобактерий, бифидум бифидобактерий.

На сегодняшний день известны препараты пробиотики из спорообразующих бактерий рода *Bacillus*, которые безвредны для организма, экологически безопасны. Они обладают широким спектром антагонистической активности в отношении условно-патогенных, патогенных бактерий и грибов, и способны оказать комплексное лечебно-оздоровительное действие на весь организм. Кроме того, помимо пробиотика на основе одного антагонистически активного штамма, известен целый ряд пробиотиков, включающие два и более штамма из рода *Bacillus*, биологические свойства которых дополняют друг друга в лечебной эффективности. Однако, до настоящего времени не проводились исследования по применению многокомпонентного пробиотика из спорообразующих бактерий рода *Bacillus* при различных стоматологических заболеваниях пародонта. В связи с этим является актуальным исследование по применению двухкомпонентного пробиотика в комплексном лечении кандида-ассоциированного пародонтита.

Цель исследования – повышение эффективности комплексного лечения кандида-ассоциированного пародонтита путем применения двухкомпонентного пробиотика из спорообразующих бактерий рода *Bacillus*.

Задачи исследования.

1. У коренных жителей города Уфы с ХГП определить удельный вес пародонтита, ассоциированного дрожжеподобными грибами рода *Candida*, изучить видовой и количественный состав в содержимом пародонтальных карманов.

2. Изучить местный и системный иммунитет у пациентов кандида-ассоциированным пародонтитом со средней и высокой степенью количественной обсемененности пародонтальных карманов грибами рода *Candida*.

3. Обосновать применение *Bacillus subtilis* 3Н и двухкомпонентного пробиотика, включающего *Bacillus Subtilis* 11В и *Bacillus Licheniformis* 31, в комплексном лечении кандида-ассоциированного пародонтита путем изучения их антагонистической активности относительно грибов рода *Candida* и пародонтопатогенной микрофлоры.

4. Разработать схему лечения кандида-ассоциированного пародонтита с применением двухкомпонентного пробиотика и оценить ее эффективность.

5. Разработать способ хирургического лечения кандида-ассоциированного пародонтита с применением пластины, в состав которой входит коллаген и иммобилизованный на нем пробиотик *Bacillus subtilis* 3Н. Способ внедрить в клинику и оценить его эффективность.

Научная новизна. Впервые у коренных жителей г. Уфы с ХГП изучен удельный вес заболевания, вызванное грибами рода *Candida*, а также видовой и количественный состав грибов в содержимом пародонтальных карманов. Установлено, что среди ХГП 24,21% составляет ХГП, ассоциированный различными видами грибов рода *Candida*.

Впервые установлена корреляционная зависимость степени обсемененности пародонтальных карманов от наличия грибов на слизистой щеки и небных дужках.

Впервые изучена чувствительность пародонтопатогенной микрофлоры и грибов рода *Candida*, выделенных из содержимого пародонтальных карманов пациентов кандидо-ассоциированным пародонтитом, к двухкомпонентному пробиотику из спорообразующих бактерий рода *Bacillus*, включающего *Bacillus subtilis* 11В и *Bacillus licheniformis* 31, а также к пробиотику *Bacillus subtilis* 3Н.

Впервые у больных кандидо-ассоциированным пародонтитом изучен местный и системный иммунитет с учетом степени количественной обсемененности пародонтальных карманов грибами рода *Candida*. Выявлен дисбаланс в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета.

Впервые разработана схема лечения кандидо-ассоциированного пародонтита с применением двухкомпонентного пробиотика с учетом обсемененности пародонтальных карманов грибами рода *Candida*, способствующая купированию воспалительного процесса, стабилизации клинических, иммунологических показателей, нормализации микроциркуляции тканей пародонта, окислительно-восстановительного потенциала РЖ и микробиоценоза пародонтальных карманов.

Впервые разработан способ хирургического лечения кандидо-ассоциированного пародонтита с применением пластины, в состав которой входит коллаген и иммобилизованный на нем пробиотик *Bacillus subtilis* 3Н. Установлено, что разработанный способ обеспечивает радикальное устранение хронического очага инфекции, оптимальные условия для репаративной регенерации кости, в результате уменьшается глубина пародонтальных карманов и подвижность зубов, повышается оптическая плотность кости.

Теоретическая и практическая значимость. Результаты исследования позволяют широко использовать в практическом здравоохранении безопасный, естественный, без побочных эффектов препарат - двухкомпонентный пробиотик из спорообразующих бактерий рода *Bacillus*, включающий *Bacillus subtilis* 11В и *Bacillus licheniformis* 31 в комплексном лечении кандидо-ассоциированного пародонтита.

Разработанная схема лечения кандидо-ассоциированного пародонтита с применением двухкомпонентного пробиотика способствует нормализации микробиоценоза пародонтальных карманов, купированию воспалительного процесса в тканях пародонта, удлинению периода ремиссии заболевания и повышению эффективности лечения.

Результаты, полученные при исследовании местного и системного иммунитета могут быть использованы при диагностике кандидо-ассоциированного пародонтита, а также для критерии оценки эффективности проводимого лечения.

Разработанный способ хирургического лечения с применением пластины, в состав которой входит коллаген и иммобилизованный на нем *Bacillus subtilis* 3Н, позволяет избегать послеоперационных осложнений воспалительного характера, приводит к уменьшению глубины пародонтальных карманов, повышению оптической плотности кости альвеолярной части челюсти, уменьшению подвижности зубов и восстановлению их функции.

Методология и методы исследования. Проведенное исследование выполнено на основании комплексного подхода с использованием клинических, инструментальных, микробиологических, иммунологических, функциональных, аналитических и статистических методов.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Пародонтопатогенная микрофлора и грибы рода *Candida*, выделенные из пародонтальных карманов, высоко чувствительны к пробиотику из двух штаммов спорообразующих бацилл - *Bacillus subtilis*11В и *Bacillus licheniformis* 31, а также пробиотику *Bacillus subtilis* 3Н.

2. Кандида-ассоциированный пародонтит сопровождается изменениями системного, а также местного иммунитета и характеризуется дисбалансом Т- и В-лимфоцитов, субпопуляции Т-лимфоцитов, снижением фагоцитарной активности нейтрофилов, лизоцима РЖ, дисбалансом цитокинов и иммуноглобулинов РЖ.

3. Комплексное лечение кандиды-ассоциированного пародонтита, включающее разработанные нами схему применения двухкомпонентного пробиотика и способа хирургического лечения, приводит к купированию симптомов острого воспаления, нормализации и стабилизации клинических и лабораторных показателей, а также длительной ремиссии заболевания.

Степень достоверности результатов проведенных исследований. Достоверность результатов научного исследования определяется репрезентативным объемом выборки, научным дизайном двойного слепого рандомизированного проспективного сравнительного клинического исследования с использованием современных клиничко-лабораторных, функциональных и статистических методов.

Внедрение результатов исследования. Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс на кафедрах хирургической стоматологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, а также терапевтической стоматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО Минздрава России, в работу лечебных учреждений: Клиническая стоматологическая поликлиника ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Стоматологическая поликлиника №2 ГБУЗ РБ, г. Уфа, Стоматологическая поликлиника №9 ГБУЗ РБ, г. Уфа.

Личный вклад автора в проведенное исследование. Автором самостоятельно произведен обзор литературы по основным направлениям исследования, сформулированы его цель и задачи. Лично проведено стоматологическое клиническое обследование, сбор и анализ клиничко-anamnestических, лабораторных данных у 384 пациентов с ХГП. На основе полученных данных разработана схема комплексного лечения кандиды-ассоциированного пародонтита с применением двухкомпонентного пробиотика и способ хирургического лечения с применением пластины, в состав которой входит коллаген и иммобилизо-

ванный на нем пробиотик *Bacillus subtilis* 3Н. Самостоятельно проведено комплексное лечение, в том числе - хирургическое 125 пациентов с кандидассоциированным пародонтитом, проведен статистический анализ и обобщены полученные результаты, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на научно-практической конференции стоматологов «Актуальные вопросы стоматологии» (Уфа, 2016; 2017; 2018), на научно-практической конференции стоматологов, посвященной к 100-летию РБ и 35-летию КСП ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России Нижневолжского кластера «Жемчужины Урала» (2019), научно-практической конференции стоматологов «Актуальные вопросы стоматологии» (г. Уфа, 2019). Апробация работы проведена на заседании кафедры хирургической стоматологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, научно-координационного совета по стоматологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (2019).

Публикации. По материалам диссертационной работы опубликовано 9 научных работ, из которых 5 в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, 3 в изданиях, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования (Scopus), 1 – методические рекомендации МЗ РБ. Оформлен один патент на изобретение (Заявка № 2019126234 от 19.08.2019г., приоритетная справка № 2406015 от 21.08.2019г.).

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 170 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 36 таблицами, 30 рисунками. Список литературы включает 183 источников, в том числе 76 иностранных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Работа выполнена на базах ГБУЗ РБ «Стоматологическая поликлиника №2», г. Уфа и кафедры хирургической стоматологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Исследования проводили в четыре этапа. Цель каждого этапа, объекты и методы исследования, количество групп приведены в таблице 1.

В исследовании участвовали пациенты обоего пола в возрасте от 18 до 59 лет, относящихся по состоянию здоровья к II группе, а также к III группе здоровья при полной компенсации.

У всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен комитетом по этике ФГБОУ ВО БГМУ.

На этапах исследования клинические методы, кроме основных, включали определение PI, ОНI-S, индекса кровоточивости десен (ИК), глубины пародонтальных карманов и степени подвижности зубов. Оценка костной ткани альвеолярной части челюсти проводилась методом ортопантомографии, а также методом оптической плотности кости с использованием компьютерной программы XXLika.

Таблица 1 – Дизайн, объем и методы исследования

Этапы Цель каждого этапа	Объект исследования, количе- ство, группы	Методы исследования
<p>I этап:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Определение удельного веса КАП • Обоснование применения пробиотиков В. subtilis 11В, В. liheniformis 31, В. subtilis 3Н в комплексном лечении КАП 	<ul style="list-style-type: none"> • 384 пациента ХГП в стадии обострения • Содержимое пародонтальных карманов • Соскобы с зева • Соскобы со щеки • референтные штаммы (<i>C. albicans</i> 001, <i>C. albicans</i> №СТС885-653, <i>C. stellatoidea</i> АТСС 10264, <i>C. Krusei</i> Harv АТСС 6259) • Клинические изоляты дрожжеподобных грибов рода <i>Candida</i> • Тест-культуры пародонтопатогенных микроорганизмов • Клинические штаммы 	<ul style="list-style-type: none"> • Клинические (РІ, ОНІ-S, ІК) • Микробиологические (микроскопия, культуральное исследование, определение видового и количественного состава грибов рода <i>Candida</i> и их чувствительности к пробиотикам) • Геноидентификация (ПЦР)
<p>II этап:</p> <p>Оценка состояния клеточного и гуморального звеньев иммунитета</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 125 пациентов • I группа – 65 пациентов КАП с средней степенью обсемененности (>3<6КОЕ/мл) • II группа – 60 пациентов КАП с высокой степенью обсемененности (>6 КОЕ/мл) • Контрольная группа - 25 человек с интактным пародонтом 	<ul style="list-style-type: none"> • Иммунологические (абс. и отн. количество лимфоцитов, Е-РОК, М-РОК, СД3+, СД4+, СД8+, ИРИ, НСТ, лизоцим, ФИ, ФЧ, сывороточные иммуноглобулины А, М, G, иммуноглобулины А, М, G и SIgA РЖ и ДЖ, а также цитокины РЖ)
<p>III этап:</p> <p>Разработка схемы лечения КАП с применением двухкомпонентного пробиотика и оценка эффективности</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 125 пациентов • I группа – (n=65, КОЕ - >3<6) <ul style="list-style-type: none"> А – общеизвестное лечение (n=21) Б – двухкомпонентный пробиотик местно (n=22) В – двухкомпонентный пробиотик местно и per os (n=22) • II группа – (n=60, КОЕ 6 и >6) <ul style="list-style-type: none"> А – общеизвестное лечение (n=20) Б – двухкомпонентный пробиотик местно (n=20) В – двухкомпонентный пробиотик местно и per os (n=20) 	<ul style="list-style-type: none"> • Клинические (РІ, ОНІ-S, ІК) • Иммунологические (абс. и отн. количество лимфоцитов, Е-РОК, М-РОК, СД3+, СД4+, СД8+, ИРИ, НСТ, лизоцим, ФИ, ФЧ, сывороточные иммуноглобулины А, М, G, иммуноглобулины А, М, G и SIgA РЖ и ДЖ, а также цитокины РЖ) • Биохимические (ХЛ) • Функциональные (УЗДГ)

Продолжение таблицы 1

<p>IV этап: Разработка способа хирургического лечения КАП, внедрение в клинику и оценка ближайших и отдаленных результатов (в сроки: 2, 3, 6, 9, 12 месяцев)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 125 пациентов КАП со средней и тяжелой степенью тяжести заболевания • I группа – основная (n=65), хирургическое лечение по способу, разработанному автором IA – со средней степенью тяжести (n=35) IB – с тяжелой степенью тяжести (n=30) • II группа – сравнения (n=60), хирургическое лечение по общеизвестному способу IIA – со средней степенью тяжести (n=30) IIB – с тяжелой степенью тяжести (n=30) 	<ul style="list-style-type: none"> • Клинические (PI, ОНI-S, ИК, глубина пародонтальных карманов, подвижность зуба) • Иммунологические (иммуноглобулины А, М, G и SIgA РЖ и ДЖ, а также цитокины РЖ) • Рентгенологические • Определение оптической плотности кости
--	--	--

На I этапе исследования определяли удельный вес КАП среди коренных жителей г. Уфы ХГП в стадии обострения. Обследовано 384 больных разного пола. Для подтверждения диагноза, установленного на основании данных клинического обследования, проводили микробиологическое исследование (микроскопию и культуральное исследование). Кроме того, проводилась геноидентификация грибов с применением ПЦР. Чувствительность дрожжеподобных грибов рода *Candida*, а также пародонтопатогенной микрофлоры к исследуемым пробиотикам, проводили методом отсроченного антагонизма. При этом выбрали диффузный метод (метод перпендикулярных штрихов). Объектом исследования явились не только клинические изоляты, выделенные из пародонтальных карманов, но и 4 референтных штамма (*C. albicans* 001, *C. albicans* №СТС885-653, *C. stellatoidea* ATCC 10264, *C. Krusei* Harv ATCC 6259) грибов, а также тест-культуры микроорганизмов (*Staphilococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus agalactis*). Количественное определение обсемененности пародонтальных карманов дрожжеподобными грибами рода *Candida* проводили в соответствии с общепринятыми правилами медицинской микологии.

Состояние клеточного и гуморального звеньев иммунитета оценивали на основании изучения абсолютного и относительного количества суммарных лимфоцитов, Т- и В-лимфоцитов, CD3+, CD4+, CD8+ клеток, ИРИ, фагоцитарной активности нейтрофилов, НСТ, лизоцима, а также иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови, РЖ и ДЖ. Кроме того, SIgA в РЖ и ДЖ и цитокины (ИЛ-4, 6, 12, 17) в РЖ. Т-лимфоциты определяли с помощью реакции спонтанного розеткообразования (Е-РОК) с эритроцитами барана, В-лимфоциты – с эритроцитами мыши (М-РОК). Идентификацию популяции зрелых Т-клеток

проводили с использованием моноклональных антител к антигенам СДЗ, СД4, СД8. Количество иммуноглобулинов определяли методом простой радиальной иммунодиффузии и рассчитывали в г/л, концентрации цитокинов – методом твердофазного иммуноферментного анализа. Количество выражали в пг/мл. СРО липидов в РЖ изучали методом ХЛ. Интенсивность ХЛ, индуцированной ионами Fe^{+2} , оценивали путем регистрации сверхслабого свечения на установке ХЛ-003.

На III этапе разрабатывали схему лечения КАП с применением двухкомпонентного пробиотика. На данном этапе с учетом степени количественной обсемененности пародонтальных карманов дрожжеподобными грибами рода *Candida* были сформированы две группы: I группа – со средней степенью обсемененности, II группа – с высокой степенью. В каждой группе выделили три подгруппы: А, Б, В. Больным I Б и II Б группы в комплекс лечения включали двухкомпонентный пробиотик местно, I В и II В – как местно, так и внутрь. I А и II А группы относились к группе сравнения. Им проводилось общеизвестное комплексное лечение.

Способ местного применения двухкомпонентного пробиотика заключался в следующем. Согласно инструкции готовили раствор двухкомпонентного пробиотика (одну дозу разводили в физиологическом растворе. Одна доза содержит от 1 до 5 млрд. клеток). В ней пропитывали марлевые турунды и вводили их в пародонтальные карманы на 30 минут. В первые двое суток вместо турунды использовали ватно- марлевые валики, пропитанные пробиотиком, которыми обкладывали альвеолярный отросток обеих челюстей как с вестибулярной, так и с оральной поверхностей. Продолжительность аппликаций 30 минут.

Двухкомпонентный пробиотик перорально назначали согласно инструкции 3 раза в день по 1 дозе. Длительность курса лечения устанавливали на основании результатов клинических, лабораторных, микробиологических (степени обсемененности пародонтальных карманов грибами рода *Candida*) исследований. Продолжительность лечения от 1 до 2 месяцев при средней и от 3 до 6 месяцев при высокой степени обсемененности пародонтальных карманов. Длительность одного сеанса местного применения двухкомпонентного пробиотика нами выбрана опираясь на биологические свойства *Bacillus subtilis*, а именно то, что максимальное воздействие спорных микроорганизмов осуществляется в первые часы, когда происходит процесс прорастания спор, сопровождающийся наиболее интенсивной продукцией физиологически активных веществ.

Комплексное лечение проводилось у 125 больных КАП в стадии обострения, в том числе с применением двухкомпонентного пробиотика – у 84 больных. После купирования острых признаков воспаления и стабилизации иммунологических показателей проводили хирургическое лечение по разработанному нами способу.

Хирургическое лечение (открытый кюретаж или лоскутная операция) проводилось после купирования острых признаков воспаления, нормализации клинических показателей и микрофлоры пародонтального кармана. Открытый кюретаж и лоскутную операцию выполняли под проводниковым обезболиванием по общеизвестной методике. Замещение дефекта костной ткани осуществляли следующим образом: после деэпителизации слизисто-надкостничного лос-

кута и освежения края костного дефекта фрезой рану промывали раствором антисептика, затем раствором двухкомпонентного пробиотика. После этого костные полости в межзубных промежутках замещали пластиной, в состав которой входит коллаген и иммобилизованный на нем *Bacillus subtilis* 3Н. Перед применением ей придавали форму прямоугольной усеченной пирамиды, соответствующей размеру костного дефекта. Причем при замещении костной полости малое основание пирамиды должно находиться на уровне шейки зубов, а большое – прилегать ко дну костной полости. Затем поверх альвеолярной части челюсти на всю поверхность оперируемого сегмента накладывали тонкий слой пластины так, чтобы она была адаптирована к контурам альвеолярного гребня и шейки зубов. Далее мобилизовали лоскуты в направлении шейки зубов, закрывая их, и накладывали швы. На область операционной раны накладывали лечебную повязку. (Патент на изобретение заявка № 2019126234 от 19.08.2019г., приоритетная справка № 2406015 от 21.08.2019г.). Прооперировано 125 больных, в том числе по разработанному нами способу – 65. Лабораторные методы исследования проводились до лечения, на 14-е, 21-е, 28-е сутки от начала курса лечения, а также через 3, 6, 9, 12 месяцев после хирургического лечения.

Статистическую обработку фактического материала проводили на персональном компьютере, на базе пакета программ MS «Excel 2000» с дополнением XLSTAT-Pro и вычислением t-критерия Стьюдента, парного критерия Стьюдента, критерия хи-квадрат, а также Мак-Немара. Различия считали достоверными при $P < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты первого этапа исследования по изучению удельного веса КАП среди пациентов ХГП в стадии обострения, являющимися коренными жителями г. Уфы, показали, что из 384 пациентов ХГП у 129 (33,54%) КАП был установлен только на основании клинических данных. А из них у 93 пациентов диагноз был подтвержден микробиологическими исследованиями, что от общего количества пациентов составляет 24,21%. Полученные нами данные сопоставимы с данными других исследователей (Чепуркова О.А., 2010; Бейбулатов Г.Д., 2014).

При изучении степени количественной обсемененности содержимого пародонтальных карманов дрожжеподобными грибами рода *Candida* установлено, что при КАП легкой степени тяжести наблюдается как низкая (до 3 КОЕ/мл, у 13,79% больных), так и средняя степень обсемененности (>3 и <6 КОЕ/мл, у 86,21% больных), а при средней степени тяжести – как средняя (у 20% пациентов), так и высокая степень обсемененности (6 и >6 КОЕ/мл, у 80% пациентов) пародонтальных карманов. При КАП тяжелой степени в основном отмечается высокая степень обсемененности (у 91,18% пациентов).

При изучении в содержимом пародонтальных карманов видового состава дрожжеподобных грибов рода *Candida* в 66,67% случаях выделялся *Candida albicans*, в 16,13% - *Candida albicans* в ассоциации с *Krusei*, *guilliermondi* и *globrata*. *Candida Krusei* выявлен у 11,83% больных. Виды *stellatoidea* и *tropicalis* выделены у незначительного количества больных (у 3,22% и 2,15% соответ-

ственно).

Для обоснования применения в комплексном лечении КАП двухкомпонентного пробиотика, включающего *B. Subtilis* 11В и *B. Liheniformis* 31, а также пробиотика *B. Subtilis* 3Н нами изучена чувствительность 4-х референтных штаммов дрожжеподобных грибов рода *Candida* (*C. albicans* 001, *C. albicans* №СТС885-653, *C. stellatoidea* ATCC 10264, *C. Krusei* Harv ATCC 6259) и 6 клинических изолятов, а также тест культур и клинических штаммов пародонтопатогенных микроорганизмов, выделенных от больных КАП.

Результаты исследования показали выраженную антагонистическую активность вышеуказанных пробиотиков относительно как референтных штаммов и клинических изолятов дрожжеподобных грибов рода *Candida*, так и тест-культур и клинических штаммов пародонтопатогенных микроорганизмов (рисунк 1, таблица 2). Полученные данные явились основанием для разработки схемы лечения КАП с применением двухкомпонентного пробиотика, включающего *B. Subtilis* 11В и *B. Liheniformis* 31, а также способа хирургического лечения с применением пластины в состав которой входит коллаген и иммобилизованный на нём пробиотик *B. Subtilis* 3Н.

При изучении состояния клеточного и гуморального звеньев иммунитета при обострении КАП с учетом степени обсемененности пародонтальных карманов грибами рода *Candida* установлено, что у пациентов как со средней, так и с высокой степенью обсемененности происходят изменения клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Так, при средней степени обсемененности наблюдается достоверное повышение суммарных лимфоцитов. При этом относительное количество лимфоцитов составляет $37,54 \pm 1,21\%$ при контроле – $27,9 \pm 0,21\%$, а абсолютное количество – $2,14 \pm 0,13$, при контроле $1,59 \pm 0,12$, то есть абсолютное количество лимфоцитов повышается в 1,3 раза. Также отмечено повышение относительного и абсолютного количества В – лимфоцитов в 2 и 2,2 раза соответственно. В то же время отмечается снижение относительного и абсолютного количества Т-лимфоцитов ($35,08 \pm 1,73\%$; при контроле – $63,9 \pm 1,59\%$ и $0,59 \pm 0,03$ при контроле $1,2 \pm 0,08$ соответственно). При высокой степени количественной обсемененности пародонтальных карманов количество В – лимфоцитов меняется идентично средней степени обсемененности. Также отмечено изменения показателей СД3+, СД4+, СД8+ клеток и ИРИ. При средней и высокой степени количественной обсемененности пародонтальных карманов грибами рода *Candida* относительное и абсолютное количество СД8+ клеток увеличивается, тогда как, СД3+, СД4+ клеток увеличивается только абсолютное количество, а относительное количество их значительно уменьшается ($p < 0,05$). Следовательно, уменьшается ИРИ.

Также были выявлены существенные изменения в фагоцитарной активности нейтрофилов. Так, фагоцитарный индекс в контрольной группе составил $69,9 \pm 1,23$, а у пациентов I и II групп снизилось до $22,02 \pm 0,0$ и $21,32 \pm 1,03$ соответственно. Следовательно, уменьшилось и фагоцитарное число ($4,92 \pm 1,01$ – контроль; $3,21 \pm 0,002$ и $3,13 \pm 0,37$ пациентов I и II группы соответственно). Также снизилось относительное количество нейтрофилов, способных восстанавливать НСТ, как в I, так и во II группе. Интенсивность снижения была пропорци-

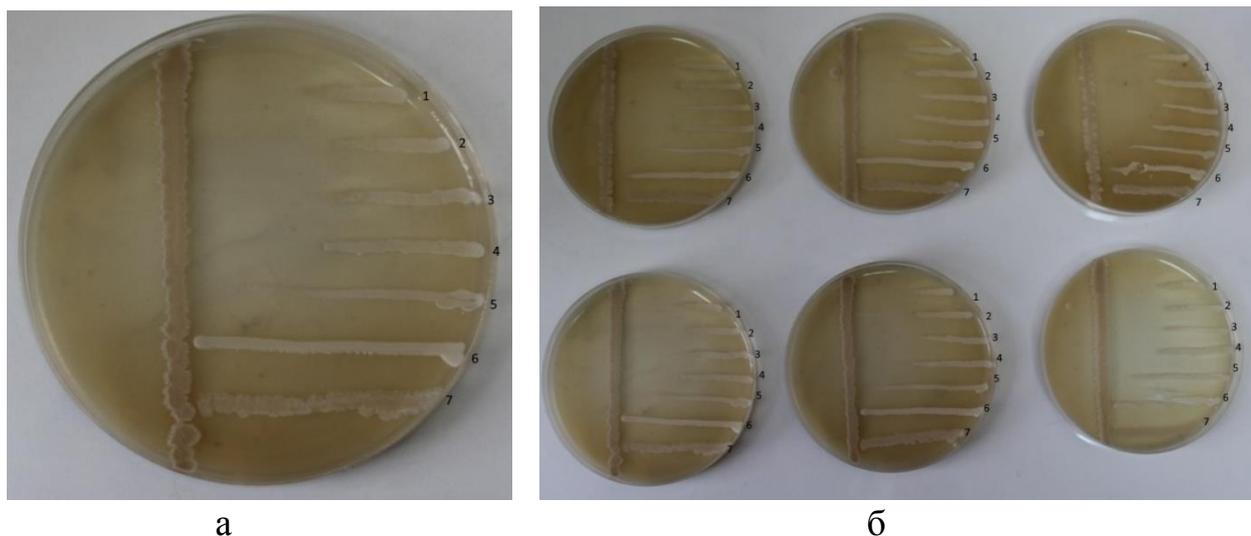


Рисунок 1 – Антагонистическая активность двухкомпонентного пробиотика относительно: а - референтного штамма *C. albicans* 001; б - 6 клинических изолятов грибов рода *Candida*.

Таблица 2 – Чувствительность тест-культур и клинических штаммов микроорганизмов к двухкомпонентному пробиотику и на пробиотик *Bacillus Subtilis* 3Н

	Зона задержки роста микроорганизмов, мм		
	Физиологический раствор	Пробиотик из двух штаммов споровых бактерий	Пробиотик <i>Bacillus Subtilis</i> 3Н
Тест-культура			
<i>Staphilococcus aureus</i>	-	18,2±0,1	19,1±0,01
<i>Escherichia coli</i>	-	17,5±0,6	18,2±0,01
<i>Streptococcus mitis</i>	-	14,8±0,2	15,2±0,10
<i>Streptococcus mutans</i>	-	17,6±0,3	16,9±0,01
<i>Streptococcus sanguis</i>	-	17,9±0,1	17,3±0,01
<i>Streptococcus agalactis</i>	-	18,1±0,1	18,4±0,01
Клинические штаммы			
<i>Staphilococcus aureus</i>	-	18,1±0,01	19,0±0,03
<i>Streptococcus mitis</i>	-	16,8±0,05	18,1±0,01
<i>Streptococcus mutans</i>	-	17,3±0,01	17,0±0,02
<i>Streptococcus sanguis</i>	-	17,4±0,03	17,5±0,01
<i>Streptococcus agalactis</i>	-	18,2±0,01	18,4±0,01
<i>Streptococcus salivarius</i>	-	18,1±0,03	18,2±0,02
<i>Prevotella intermedia</i>	-	18,9±0,01	18,8±0,01
<i>Treponema denticola</i>	-	18,3±0,01	18,6±0,01

ональна степени количественной обсемененности пародонтальных карманов. У больных обеих групп значительно снизился уровень лизоцима крови и сывороточного IgA ($p < 0,05$).

При обострении КАП также наблюдались изменения местного иммунитета. Так, в РЖ отмечалось снижение уровня лизоцима и снижение концентрации иммуноглобулинов А и S IgA, повышение IgG у больных обеих групп, а в ДЖ - появление IgM и IgG, в то же время отсутствовал IgA и S IgA, тогда как в контроле отсутствуют иммуноглобулины всех классов.

При изучении цитокинов ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-12 и ИЛ-17 получены следующие данные. При средней степени количественной обсемененности пародонтальных карманов грибами рода *Candida* по сравнению с контролем выявлено значительное повышение уровня провоспалительного цитокина ИЛ-6 ($150,2 \pm 4,21$ пг/мл, при контроле $12,91 \pm 1,03$ пг/мл; $p < 0,05$), и противовоспалительного цитокина ИЛ-4 ($140,01 \pm 5,6$ пг/мл, против $8,63 \pm 1,07$ пг/мл), а ИЛ-17 и ИЛ-12 был понижен ($p < 0,05$). У больных же II группы отмечалось значительное повышение уровня ИЛ-6 ($159,11 \pm 0,001$ пг/мл), повышение уровня ИЛ-17 в 3 раза, понижение уровня ИЛ-4 в 2 раза, ИЛ-12 – в 2,2 раза ($p < 0,05$).

Полученные результаты иммунологических исследований, наряду с клиническими, в дальнейшем были использованы на III этапе исследования для оценки эффективности комплексного лечения обострения КАП с применением двухкомпонентного пробиотика, включающего *B. Subtilis* 11В и *B. Liheniformis* 31, по разработанной нами методу и схеме.

Применение двухкомпонентного пробиотика в комплексном лечении КАП показало, что у больных I Б и В групп признаки острого воспаления купировались значительно быстрее, чем у больных I А группы, у больных II Б группы – чем у больных II А группы, у больных II В группы – чем у больных II А и II Б группы. Наряду с этим снизились показатели ОНI-S, РМА, PI, степени кровоточивости десен. Улучшение клинических показателей сопровождалось положительной динамикой иммунологических показателей. У больных со средней степенью обсемененности пародонтальных карманов (I группа) независимо от способа применения двухкомпонентного пробиотика (местно – I Б группа или местно и внутрь – I В группа) уже на 14-е сутки отмечались достоверные улучшения иммунологических показателей, которые стабилизировались на 21-е сутки и оставались стабильными у 90,93% больных до 12 месяцев. Так наблюдалось достоверное снижение относительного и абсолютного количества суммарных лимфоцитов, М-РОК, абсолютного количества СД3+ и СД4+ клеток, повысилось относительное и абсолютное количество Е-РОК, относительное количество СД3+ клеток по сравнению с исходными показателями ($p < 0,05$). В то же время наблюдалось достоверное повышение фагоцитарной активности нейтрофилов, НСТ и лизоцима. При этом в I Б группе ФИ составил $59,91 \pm 0,05$ (до лечения – $22,12 \pm 0,01$). Также достоверно повышалась концентрация сывороточных IgA (у больных I Б группы: $2,91 \pm 0,03$ г/л, против $1,92 \pm 0,01$ г/л; $p < 0,05$) и снизилась концентрация IgM ($1,67 \pm 0,01$ г/л против $4,82 \pm 0,01$ г/л; $p < 0,01$) и IgG (у больных I Б группы: $1,45 \pm 0,001$ г/л против $19,12 \pm 0,05$ г/л;

$p < 0,05$).

При анализе результатов показателей местного иммунитета у больных I группы была также отмечена достоверная положительная динамика у больных I Б и I В групп. В РЖ повысился уровень лизоцима и на 14-е сутки в IБ группе составил $13,19 \pm 0,2$ мкг/мл белка, исходный – $8,01 \pm 0,21$ мкг/мл белка, а в I В – $14,21 \pm 0,2$ мкг/мл белка, исходный – $8,08 \pm 0,33$ мкг/мл белка. В РЖ достоверно повысилась концентрация IgA и SIgA и понизилась концентрация IgG ($p < 0,05$). Также уменьшилось количество ДЖ и в ней отсутствовали иммуноглобулины А, М, G и SIgA. У больных I Б и В группы в РЖ снизился уровень цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-6 и повысился ИЛ-12 и ИЛ-17 по сравнению с исходными показателями.

После проведенного лечения у больных I Б и В групп все основные показатели ХЛ (Сп, S, А) недостоверно отличались от контроля ($p > 0,01$).

У больных I А группы, которым проводилось общеизвестное комплексное лечение при анализе результатов исследования системного и местного иммунитета наблюдалась положительная динамика. Однако при сравнении показателей после проведенного лечения с исходными показателями разница была недостоверной ($p < 0,01$). Кроме того, через 3 месяца после завершения курса лечения у больных этой группы отмечалась отрицательная динамика.

У больных II группы, у которых обсемененность пародонтальных карманов грибами рода *Candida* была высокой (> 6 КОЕ/мл), улучшение клинических показателей отмечалось в более поздние сроки, чем у больных I группы. Так во II В группе, где больным применяли двухкомпонентный пробиотик не только местно, но и внутрь нормализация клинических показателей наступала раньше (через 21 сутки от начала курса лечения), чем у больных II Б группы (на 28-е сутки лечения).

У больных II Б и В групп при комплексном лечении с применением двухкомпонентного пробиотика также как в I Б и В группах отмечалась положительная динамика всех показателей системного и местного иммунитета, показателей ХЛ. Однако сроки наступления достоверной положительной динамики у больных II Б и В групп отличались от сроков I Б и В групп. При этом у больных II Б группы достоверная положительная динамика показателей отмечена на 28-е сутки от начала курса лечения, а у больных II В группы на 21-е сутки от начала курса лечения.

У больных II А группы, которым проводилось общеизвестное комплексное лечение, был получен кратковременный положительный клинический эффект, однако достоверной положительной динамики лабораторных показателей достичь не удалось.

После купирования признаков острого воспаления, улучшения иммунологических показателей и уменьшения степени обсемененности пародонтальных карманов больным КАП средней и тяжелой степени проводилось хирургическое лечение. Всего прооперировано 125 человек.

Результаты хирургического лечения больных КАП со средней степенью тяжести показали, что в раннем послеоперационном периоде из 35 больных основной группы (IA) у 30 (85,72%) не было жалоб, 2 (5,71%) больных жаловались

на боль, у 3 (8,57%) наблюдалась гиперемия слизистой оболочки в области операционного поля. В группе сравнения (IIA) из 30 (100%) больных, у 9 (30%) повысилась температура тела, 1 (3,33%) жаловался на боль, у 8 (26,66%) отмечался коллатеральный отек, у 3 (10%) – реакция со стороны регионарных лимфоузлов, у 8 (26,66%) – гиперемия слизистой, у 13 (43,33%) – отек слизистой в области операционного поля. В ближайшие сроки после операции (на 14-е сутки) PI, гигиеническое состояние полости рта, индекс кровоточивости десен, показатели местного иммунитета у больных основной группы (IA) и группы сравнения (IIA) не отличались друг от друга, а по сравнению с показателями до операции разница была недостоверной ($p > 0,05$), за исключением лизоцима, SIg A PЖ и количества ДЖ.

В отдаленные сроки исследования у больных IA группы через 3, 6, 9, 12 месяцев все вышеуказанные клинические показатели, показатели местного иммунитета и УЗДГ стабильно сохранялись до 9 месяцев, а в 12 месяцев наблюдалось их незначительное ухудшение, однако, разница была недостоверной ($p > 0,05$). А у больных группы сравнения (IIA) стабильность показателей сохранялись только до 3 месяцев, затем отмечалось их достоверное ухудшение ($p < 0,05$).

У больных IA группы значительно уменьшилась глубина пародонтальных карманов и к 12 месяцам составила $1,91 \pm 0,01$ мм (до хирургического лечения – $4,72 \pm 0,03$ мм). Оптическая плотность костной ткани альвеолярной части челюсти во втором, третьем и четвертом слоях увеличилась и через 12 месяцев после операции составила $0,72 \pm 0,02$; $0,79 \pm 0,10$; $0,82 \pm 0,07$ (до хирургического лечения $0,56 \pm 0,10$; $0,73 \pm 0,11$; $0,76 \pm 0,02$) соответственно.

В группе сравнения (IIA) уже через 3 месяца отмечалось ухудшение данных показателей. Так, например глубина пародонтальных карманов до хирургического лечения составила $4,70 \pm 0,001$ мм, а в 3 месяца – $3,60 \pm 0,01$ мм, в 12 месяцев увеличилась до $3,82 \pm 0,03$ мм. А оптическая плотность костной ткани во втором слое до хирургического лечения была $0,56 \pm 0,003$, через 9 месяцев – $0,58 \pm 0,01$, через 12 месяцев – $0,53 \pm 0,10$. Оптическая плотность костной ткани в третьем и четвертом слоях также снизились.

У больных IA группы со средней степенью тяжести заболевания рентгенологически установлено значительное уменьшение очагов остеопороза и уменьшение костных карманов, в то время как, у больных группы сравнения через 12 месяцев результаты рентгенологического исследования не отличались от результатов, полученных до хирургического лечения.

Микробиологические исследования пародонтальных карманов у больных основной группы (IA) во всех отдаленных сроках исследования составляла $2,9 \pm 0,01$ КОЕ/мл, а в группе сравнения (IIA) уже через 3 месяца – $6,2 \pm 0,02$ КОЕ/мл.

Таким образом, при хирургическом лечении КАП средней степени тяжести с применением пластины, в состав которой входит коллаген и иммобилизованный на нем *Bacillus subtilis* ЗН, в отдаленные сроки исследования до 12 месяцев сохраняются: хороший уровень гигиенического состояния полости рта, стабильные показатели местного иммунитета и микроциркуляции в тканях

пародонта. Также увеличивается оптическая плотность костной ткани во всех слоях альвеолярной части челюсти, уменьшается глубина пародонтальных карманов и подвижность зубов, восстанавливается их функция, тогда как у больных группы сравнения уже через 3 месяца после хирургического лечения наблюдается ухудшение клинических и лабораторных показателей.

Результаты исследования больных КАП тяжелой степени в раннем послеоперационном периоде показало, что из 30 больных основной группы (I Б) 2 (6,67%) больных жаловались на боль, у 4 (13,33%) отмечалось увеличение регионарных лимфатических узлов, у 6 (20,00%) – незначительная гиперемия слизистой оболочки в области операционного поля, у 3 (10,00%) – отек слизистой оболочки.

В группе сравнения (II Б) из 30 (100%) больных у 19 (63,33%) повысилась температура тела, 7 (23,33%) – жаловались на боль, у 17 (56,66%) отмечался коллатеральный отек, у 7 (23,33%) – реакция со стороны регионарных лимфатических узлов, у 16 (53,33%) – гиперемия слизистой, у 26 (86,66%) – отек слизистой в области операционного поля.

В ближайшие сроки после операции (на 14-е сутки) у больных основной группы и группы сравнения PI, гигиеническое состояние ротовой полости, индекс кровоточивости десен, показатели местного иммунитета и УЗДГ не отличались друг от друга, а по сравнению с показателями до операции разница была недостоверной ($p > 0,05$). Достоверно отличалось количество ДЖ, концентрация SIgA и лизоцима РЖ ($p > 0,05$).

В отдаленные сроки исследования через 3, 6, 9, 12 месяцев у больных основной группы (I Б) все вышеуказанные клинические показатели, показатели местного иммунитета и УЗДГ стабильно сохранялись до 9 месяцев, а в 12 месяцев также, как у больных I А группы наблюдалось их незначительное ухудшение, однако, разница была недостоверной ($p > 0,05$). А у больных группы сравнения стабильность показателей сохранялись только до 3 месяцев, затем отмечалось их достоверное ухудшение ($p < 0,05$).

Глубина пародонтальных карманов, подвижность зубов у больных I Б группы значительно уменьшилась. В итоге к 12 месяцам после операции глубина пародонтальных карманов составила $2,10 \pm 0,01$ мм (до хирургического лечения $6,10 \pm 0,50$ мм). Оптическая плотность костной ткани альвеолярной части челюсти во втором, третьем и четвертом слоях увеличилась и составила $0,71 \pm 0,001$; $0,78 \pm 0,01$; $0,81 \pm 0,01$ (до хирургического лечения $0,52 \pm 0,01$; $0,69 \pm 0,07$; $0,72 \pm 0,09$) соответственно.

В группе сравнения (II Б) в отдаленные сроки после операции положительной динамики данных показателей не отмечено. Так, например глубина пародонтальных карманов до хирургического лечения составила $6,07 \pm 0,21$ мм, а в 3 месяца – $5,10 \pm 0,15$ мм, в 12 месяцев увеличилась до $5,10 \pm 0,013$ мм. А оптическая плотность костной ткани во втором слое до хирургического лечения была $0,52 \pm 0,006$, к 9 месяцам – $0,53 \pm 0,015$, к 12 месяцам $0,51 \pm 0,02$. Оптическая плотность костной ткани в третьем и четвертом слоях также снизилась.

Также отличались данные рентгенологического исследования основной группы (I Б) и группы сравнения (II Б). В основной группе уменьшились очаги

остеопороза, заметно изменилась структура кости и костный рисунок, исчезли костные карманы. В то время как, у больных группы сравнения через 12 месяцев результаты рентгенологического исследования не отличались от результатов до хирургического лечения (рисунки 2, 3).

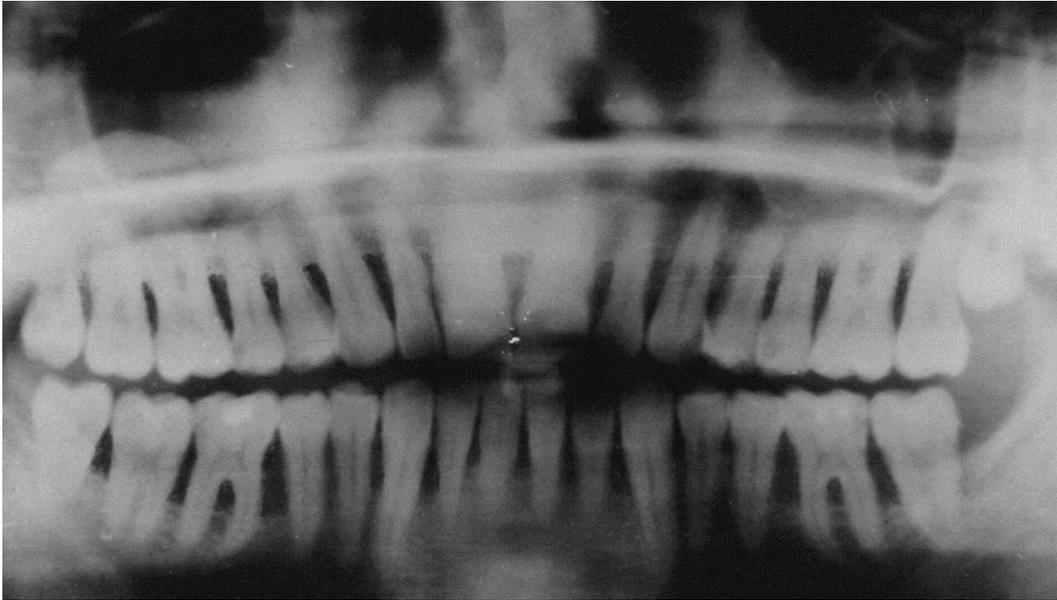


Рисунок 2 – Ортопантомограмма больного Е. кандид-ассоциированным пародонтитом тяжелой степени тяжести до хирургического лечения.

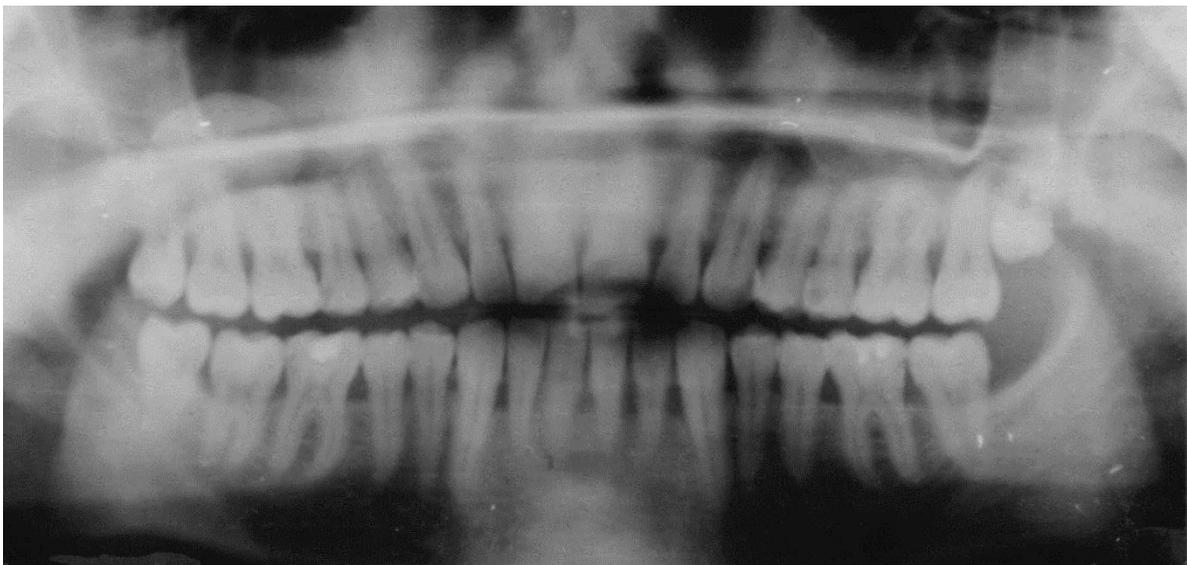


Рисунок 3 – Ортопантомограмма больного Е. кандид-ассоциированным пародонтитом тяжелой степени тяжести через год после хирургического лечения с применением пластины, содержащей коллаген и иммобилизованный на нем пробиотик.

Микробиологическое исследование пародонтальных карманов у больных основной группы (ІБ) во всех отдаленных сроках исследования составляла $3,8 \pm 0,07$ КОЕ/мл, а в группе сравнения (ІІБ) уже через 3 месяца – $6,8 \pm 0,02$ КОЕ/мл.

Таким образом, при хирургическом лечении КАП средней и тяжелой степени тяжести в отдаленные сроки исследования у больных основной группы нормализовались, стойко сохранялись и оставались стабильными: гигиеническое состояние полости рта, иммунологические показатели РЖ, количество ДЖ, микроциркуляция в тканях пародонта. Также повысилась оптическая плотность кости, уменьшились очаги остеопороза, глубина пародонтальных карманов и подвижность зубов, тогда как у больных группы сравнения уже через 3 месяца после хирургического лечения ухудшались клинические и лабораторные показатели.

ВЫВОДЫ

1. У коренных жителей г. Уфы среди ХГП, вызванного пародонтопатогенной микрофлорой, кандида-ассоциированный пародонтит встречается относительно часто и удельный вес его составляет 24,21%. При этом видовой состав в 66,67% случаях представлен *Candida albicans*, в том числе в ассоциации с другими видами в 16,13% случаях. Значительно реже *Candida Krusei* – 11,83%, еще более реже *Candida stellatoidea* – 3,22% и *Candida tropicalis* – 2,15%.

2. Кандида-ассоциированный пародонтит в стадии обострения сопровождается выраженными изменениями клеточного и гуморального звеньев иммунитета и характеризуется повышением относительного и абсолютного количества суммарных лимфоцитов, В – лимфоцитов, иммуноглобулинов М, G сыворотки крови и РЖ, понижением относительного и абсолютного количества Т – лимфоцитов, снижением иммуноглобулина А сыворотки крови и РЖ, секреторного иммуноглобулина А РЖ, лизоцима, фагоцитарной активности нейтрофилов, появлением в ДЖ иммуноглобулинов М и G, а также дисбаланс субпопуляций Т- лимфоцитов клеток (CD4+, CD8+ клеток) и цитокинов в РЖ.

3. Двухкомпонентный пробиотик, включающий *Bacillus Subtilis* 11В и *Bacillus Licheniformis* 31 имеет высокую антагонистическую активность относительно грибов рода *Candida* и пародонтопатогенной микрофлоры и включение его в комплекс лечения кандида-ассоциированного пародонтита является обоснованным.

4. Разработанная схема комплексного лечения кандида-ассоциированного пародонтита, включающая местное применение двухкомпонентного пробиотика при средней степени обсемененности пародонтальных карманов грибами рода *Candida*, а также применение его местно и per os при высокой степени обсемененности является эффективным. В результате купируется воспалительный процесс в тканях пародонта, стабилизируются показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета, восстанавливается микроциркуляция в тканях пародонта, нормализуются показатели СРО липидов.

5. Разработанный способ хирургического лечения кандида-ассоциированного пародонтита средней и тяжелой степени с применением

«Ранозаживляющей пластины», в состав которой входит коллаген и иммобилизованный на нем *Bacillus subtilis* 3Н, способствует радикальному устранению хронического очага инфекции, созданию условий репаративной регенерации кости, уменьшению глубины пародонтальных карманов и подвижности зубов, повышению оптической плотности кости.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При кандида-ассоциированном пародонтите в комплекс лечения следует включить пробиотик из двух штаммов *Bacillus subtilis* 11 В и *Bacillus licheniformis* 31.

2. Двухкомпонентный пробиотик следует назначать с учетом степени количественной обсемененности пародонтальных карманов дрожжеподобными грибами рода *Candida*. При средней степени количественной обсемененности назначают местно, при высокой степени обсемененности – местно и *per os*.

3. Местно следует применять в виде турунд, пропитанных в разведенном 1 дозы пробиотика в 10 мл физиологического раствора. Турунды вводят в пародонтальные карманы на 30 минут. Процедура 1 раз в день. Курс лечения при средней степени обсемененности - 14 дней, при высокой степени - 21 день. Применение *per os* - по 1 дозе 3 раза в день. Курс лечения 2-3 месяца.

4. При хирургическом лечении кандида-ассоциированного пародонтита в качестве трансплантационного материала рекомендуется использовать пластину, в состав которой входит коллаген и иммобилизованный на нем *Bacillus subtilis* 3Н. Перед применением пластину разрезают в виде прямоугольной усеченной пирамиды, соответствующего размеру и формы костного дефекта. При замещении костной полости малое основание пирамиды должно находиться на уровне шейки зубов, а большое – прилегать ко дну костной полости. Затем на альвеолярную часть челюсти как с оральной, так и с вестибулярной поверхностей накладывают тонкий слой пластины так, чтобы она полностью перекрывала ее и была адаптирована к контурам альвеолярного гребня и шейки зубов. Лоскуты мобилизуют в направлении шейки зубов, закрывая их, и накладывают швы. На область операционной раны накладывают лечебную повязку.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Мирсаева Ф.З. Видовой состав микрофлоры в содержимом пародонтальных карманов при обострении хронического генерализованного пародонтита / Ф.З. Мирсаева, **Т.В. Ханов**, Т.Н. Кузнецова, О.В. Буйлова // Проблемы стоматологии, 2018.- Т. 14.- №3.- С. 29-34.

2. Мирсаева Ф.З. Состояние иммунитета при хроническом генерализованном пародонтите / Ф.З. Мирсаева, М.М. Закирьянов, **Т.В. Ханов**, Р.Д. Губайдуллин // Пародонтология, 2018.- Т. 88.- № 3.- С.44-47.

3. Мирсаева Ф.З. Состояние клеточного и гуморального звеньев иммунитета при кандида-ассоциированном пародонтите со средней и высокой степенью количественной обсемененности пародонтальных карманов / Ф.З. Мирсаева, **Т.В. Ханов** // Проблемы стоматологии, 2019.- Т. 15.- № 2.- С.122-127.

4. Мирсаева Ф.З. Динамика клинических и иммунологических показателей при

- комплексном лечении кандида-ассоциированного пародонтита / Ф.З. Мирсаева, **Т.В. Ханов** // Проблемы стоматологии, 2019.- Т. 15.- № 2.- С.128-134.
5. Камиллов Р.Ф. Окислительный стресс и свободно-радикальное окисление / Р.Ф. Камиллов, **Т.В. Ханов**, Р.Н. Яппаров, Д.В. Шакиров // Казанский медицинский журнал, 2007.- Т. 88.- № 4.- С.- 85-86.
6. Mirsaeva F.Z. Haemodynamics in parodontal tissues in women of childbearing age suffering chronic generalized parodontitis. / F.Z.Mirsaeva, **T.V. Khanov**, T.R. Mirsaev , L.F. Gubaidullina//Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. 2017. T. 9(10). № 11. С. 2175-2177.
7. Mirsaeva F. Z. Application of Herbal Formulations in Combined Therapy of Chronic Generalized Periodontitis / F.Z. Mirsaeva M.M. Zakirianov, **T.V. Khanov**, T.R. Mirsaev // Journal of Pharmaceutical Sciences and Research.-2018.- Vol. 10 № 6 С. 1556-1558.
8. Mirsaeva F. Z. Correction of Tissue Immunity in Patients with Chronic Generalized Periodontitis and Concomitant Neurologic Diseases / F.Z. Mirsaeva, M.M. Zakirianov, **T.V. Khanov**, T.R. Mirsaev // Journal of Pharmaceutical Sciences and Research.-2018.- Vol. 10 № 6 С. 1610-1612.
9. Мирсаева Ф.З. Диагностика и комплексное лечение кандида-ассоциированного пародонтита / Ф.З. Мирсаева, **Т.В. Ханов**, Т.Н. Кузнецова // Методические рекомендации: МЗ РБ, г. Уфа.- 2019.- 13 с.

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ДЖ	— десневая жидкость
Е - РОК	— клетки, образующие розетки с эритроцитами барана
ИЛ	— интерлейкин
ИК	— индекс кровоточивости
ИРИ	— иммунорегуляторный индекс
КАП	— кандида-ассоциированный пародонтит
М - РОК	— клетки, образующие розетки с эритроцитами мыши
НСТ	— нитросиний тетразолий
РЖ	— ротовая жидкость
РМА	— папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс
Сп	— спонтанное свечение
УИГР	— упрощенный индекс гигиены по Грину-Вермильону
ФИ	— фагоцитарный индекс
ФЧ	— фагоцитарное число
ХГП	— хронический генерализованный пародонтит
ХЛ	— хемилюминисценция
Ig	— иммуноглобулин
S	— светосумма
SIg	— секреторный иммуноглобулин (поверхностный иммуноглобулин)

ХАНОВ ТИМУР ВИЛЬСОНОВИЧ

**ОПТИМИЗАЦИЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ
КАНДИДА-АССОЦИИРОВАННОГО ПАРОДОНТИТА**

14.01.14 – стоматология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Лицензия № 0177 от 10.06.96 г.
Подписано к печати 21.10.2019 г.
Отпечатано на цифровом оборудовании
с готового оригинал-макета, представленного авторами.
Формат 60x84 ¹/₁₆. Усл.-печ. л. 1,28.
Тираж 100 экз. Заказ № 51.

450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3,
Тел.: (347) 272-86-31, e-mail: izdat@bashgmu.ru
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России