

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

**КОГИНА ЭЛЬВИРА НАИЛЕВНА**

**ОПТИМИЗАЦИЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО  
АПИКАЛЬНОГО ПЕРИОДОНТИТА ЗУБОВ**

14.01.14 - стоматология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата

медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук,

профессор, заслуженный врач РБ

**Герасимова Л.П.**

Уфа - 2019

Оглавление	
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО АПИКАЛЬНОГО ПЕРИОДОНТИТА ЗУБОВ (обзор литературы) .....	11
1.1 Эпидемиология хронического периодонтита .....	11
1.2 Роль микрофлоры в этиологии хронического периодонтита.....	15
1.3 Роль иммунной системы в патогенезе хронического периодонтита.....	19
1.4 Клиника апикального периодонтита .....	27
1.5 Рентгенологические методы исследования в диагностике и лечении хронического апикального периодонтита .....	28
1.6 Особенности методов лечения хронического апикального периодонтита	32
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	55
2.1 Общая характеристика клинических наблюдений .....	55
2.2 Клинические методы исследования .....	56
2.3 Рентгенологические методы исследования .....	57
2.3.1 Измерение оптической плотности костной ткани в периапикальной области методом денситометрии.....	58
2.4 Микробиологический метод исследования содержимого корневых каналов .....	60
2.5 Иммунологический метод исследования ротовой жидкости .....	61
2.6 Методика комплексного эндодонтического лечения .....	63
2.6.1 Принцип проведения трансканального электрофореза.....	65
2.7 Методика стандартного эндодонтического лечения .....	66
2.8 Статистические методы исследования.....	66
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	68
3.1 Результаты клинических методов исследования .....	68
3.2 Результаты рентгенологических методов исследования .....	69
3.2.1 Измерение оптической плотности костной ткани в периапикальной области у исследуемых пациентов методом денситометрии .....	70
3.3 Результаты микробиологического метода исследования содержимого корневых каналов .....	73
3.4 Результаты иммунологического метода исследования ротовой жидкости ..	76

ГЛАВА 4 СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ АПИКАЛЬНЫМ ПЕРИОДОНТИТОМ .....	79
4.1 Анализ результатов лечения исследуемых пациентов с помощью клинического метода исследования .....	79
4.2 Анализ результатов лечения исследуемых пациентов с помощью денситометрического метода исследования.....	81
4.3 Анализ результатов лечения исследуемых пациентов с помощью микробиологического метода исследования содержимого корневых каналов ..	99
4.4 Анализ результатов иммунологического метода исследования ротовой жидкости.....	102
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	110
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	120
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	122

## ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день среди проблем современной стоматологии одно из важных мест занимают болезни периодонта. Многочисленные ученые и практикующие доктора отмечают медицинскую и социальную значимость рассматриваемой проблемы (Кукушкин В.Л., 2014; Куратов И.А. и соавт., 2015; Блашкова С.Л. и соавт., 2015; Лукина Г.И. и соавт., 2016; Шашмурина В.Р. и соавт., 2018). Осложнения, возникающие при хронических заболеваниях тканей периодонта, в том числе при хроническом апикальном периодонтите, могут привести к длительной нетрудоспособности человека, ухудшая качество жизни больного (Герасимова Л.П. и соавт., 2014; Тригонос Н.Н. и соавт., 2015; Шайымбетова А.Р., 2017; Шашмурина В.Р. и соавт., 2018).

В структуре стоматологических заболеваний хронический апикальный периодонтит является наиболее частым осложнением кариеса зубов и достигает до 50% обращений в возрастной группе от 34-47 лет, воспалительный процесс в периодонте у лиц старше 50 лет является причиной удаления зубов более чем в 50% случаев (Кукушкин В.Л., 2014; Куратов И.А. и соавт., 2015; Лукина Г.И. и соавт., 2016; Шашмурина В.Р. и соавт., 2018; Gbadebo S.O. et al., 2014; Yang N.-Y. et al., 2018).

По данным исследований заболевания периодонта встречаются у пациентов всех возрастных групп. При этом апикальный периодонтит наиболее часто встречается среди лиц трудоспособного возраста с тенденцией к увеличению числа пациентов молодого возраста и старшей возрастной категории: 45-50% - в возрасте 39-44 года и более 50% у лиц старше 50 лет (Кукушкин В.Л., 2014; Куратов И.А. и соавт., 2015; Шашмурина В.Р. и соавт., 2018; Gbadebo S.O. et al., 2014; Yang N.-Y. et al., 2018). Увеличение доли лиц пожилого и старческого возраста способствует росту встречаемости разных форм хронического периодонтита (Иорданишвили А.К., 2015).

Наибольшую потенциальную опасность для организма человека представляют деструктивные формы хронического апикального периодонтита, поскольку длительное воспаление тканей периодонта является наиболее частой причиной потери зубов и формирования очагов одонтогенной инфекции, что может привести к возникновению воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области (Герасимова Л.П. и соавт., 2014; Тригонос Н.Н. и соавт., 2015; Шайымбетова А.Р., 2017; Шашмурина В.Р. и соавт., 2018). Доля этой формы заболевания составляет 9-21% от общего числа больных с хроническим апикальным периодонтитом (Gbadebo S.O. et al., 2014; Yang N.-Y. et al., 2018).

Современная наука рассматривает апикальный периодонтит, как воспалительный процесс в околоверхушечных тканях периодонта

инфекционного, травматического и медикаментозного характера, находящегося под влиянием комплекса экзо – и эндогенных факторов (Триголос Н.Н. и соавт., 2015; Блашкова С.Л. и соавт., 2017). Причиной развития деструктивных форм периодонтита в подавляющем большинстве случаев является поступление инфицированного и токсического содержимого корневых каналов в ткани периодонта, что приводит к запуску реакций на клеточном, иммунном, микроциркуляторном уровнях, где результатом является деструкция периапикальных тканей (Блашкова С.Л. и соавт., 2015; Лукина Г.И. и соавт., 2016; Куратов И.А. и соавт., 2017; Павлович О.А. и соавт., 2017; Metzger Z. et al., 2013; Sullivan M. et al., 2016).

Основным источником инфекции при развитии пульпита и периодонтита являются патогенные микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности, происходящие из системы корневых каналов (Мозговая Л.А. и соавт., 2013; Siqueira Jr. J.F. et al., 2009; Yuanita T. et al., 2018). Также имеют значение продукты распада пульпы и дентина из корневого канала или пародонтального кармана (Герасимова Л.П. и соавт., 2014).

Наиболее часто при этом высеваются облигатные анаэробы (в том числе бактероиды), грамположительные палочки, стрептококки, энтерококки, кишечные палочки, микрококки, лактобациллы, грибы рода *Candida*, нейссерии и бактерии рода *Vellionella* (Горбунова И.Л. и соавт., 2015; Mallick R. et al., 2014).

Известно, что в эндодонте создаются благоприятные условия для жизнедеятельности многих видов патогенных и условно-патогенных аэробных и анаэробных микроорганизмов (Мозговая Л.А. и соавт., 2013; Siqueira J.F. et al., 2009; Yuanita T. et al., 2013). Эти микроорганизмы обнаруживаются во всех частях системы корневых каналов, в том числе в боковых каналах, анастомозах, и дентинных канальцах в глубине до 300 микрон со стороны пульпы (Караков К.Г. и соавт., 2015).

В основе патогенеза хронического апикального периодонтита лежит развитие локализованного воспалительного ответа, что сопровождается клеточной инфильтрацией и выбросом медиаторов воспалительной реакции (Sullivan M. et al., 2016; Yuanita T. et al., 2018). Пульповая камера является труднодоступным местом для иммунной системы, вследствие чего она часто становится резервуаром инфекционного процесса. Воспаление, наблюдаемое в системе корневых каналов и периапикальной области, является защитной реакцией организма, попыткой предотвратить распространение инфекции на более отдаленные ткани (Триголос Н.Н. и соавт., 2015; Шайымбетова А.Р., 2017).

В развитии и течении хронического апикального периодонтита

принимают участие механизмы как врожденного, так и приобретенного иммунитета (Provenzano J.C. et al., 2016; Dessaune Neto N. et al., 2018).

Рядом авторов показано, что при периодонтите наблюдается сенсбилизация организма, изменение иммунологической реактивности с формированием вторичного иммунодефицита, нарушение состояния местного иммунитета, что оказывает значительное влияние на течение патологического процесса, эффективность проводимой терапии и результаты лечения, а также на риск развития осложнений и рецидива заболевания (Блашкова С.Л. и соавт., 2015; Триголос Н.Н. и соавт., 2015; Голдобин Д.Д. и соавт., 2017; Metzger Z. et al., 2013; Sullivan M. et al., 2016; Jakovljevic A. et al., 2015; Yang N.-Y. et al., 2018). Проводимые под руководством профессора Овруцкого Г.Д. иммуноморфологические исследования еще в 70-х годах XX века обнаружили зависимость исхода заболеваний периодонта от состояния неспецифических механизмов защиты организма (Овруцкий Г.Д. и соавт., 2001).

Несмотря на многочисленные исследования, проблема лечения хронического апикального периодонтита остается актуальной, что обусловлено распространенностью заболевания, достаточно высокой частотой обострений, как в ранние, так и отдаленные сроки наблюдения (Герасимова Л.П. и соавт., 2014; Курманалина М.А. и соавт., 2017; Шайымбетова А.Р., 2017).

Лечение хронического апикального периодонтита направлено на санацию корневых каналов, удаление патогенной микрофлоры, активацию процессов регенерации в периапикальной области и качественную obturацию для предупреждения реинфекции системы корневых каналов и тканей периодонта (Курманалина М.А. и соавт., 2017).

Учитывая, что патогенные микроорганизмы в системе корневых каналов недоступны действию системных антимикробных препаратов, механизмам иммунной защиты, необходимость своевременного эндодонтического лечения не вызывает сомнения (Герасимова Л.П. и соавт., 2014).

Важным при лечении хронического апикального периодонтита является использование современных методов рентгенологической визуализации, которые позволяют определить состояние периапикальных тканей, наличие и выраженность их повреждения, провести дифференциальную диагностику, оценить качество эндодонтического лечения, степень obturации корневых каналов, динамику и прогноз заболевания (Терновой С.К. и соавт., 2010; Байков Д.Э. и соавт., 2006; Македонова Ю.А. и соавт., 2015; Borden W.G. et al., 2013; Dorasani G. et al., 2013; Filho E.M.M. et al., 2018).

Таким образом, наше исследование было обусловлено использованием в диагностике и лечении хронического апикального периодонтита современного лабораторного оборудования, новых компьютерных технологий, которые

позволяют повысить уровень диагностики заболевания, разработать критерии нормы и патологии, а также обосновывает индивидуальный подход к тактике ведения пациентов с данным заболеванием.

**Цель работы:** повышение эффективности диагностики и лечения пациентов с хроническим апикальным периодонтитом зубов.

### **Задачи исследования**

1. Провести клинико-рентгенологические исследования у пациентов с хроническим апикальным периодонтитом.

2. Разработать показатели нормы оптической плотности костной ткани в периапикальной области у здоровых пациентов и определить показатели оптической плотности тканей в очаге деструкции у пациентов с хроническим апикальным периодонтитом.

3. По данным микробиологического исследования определить микробный состав содержимого корневых каналов у пациентов с хроническим апикальным периодонтитом.

4. Определить показатели нормы цитокинового профиля ротовой жидкости (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$ ) у здоровых пациентов и определить цитокиновый профиль ротовой жидкости у пациентов с хроническим апикальным периодонтитом по данным иммунологического исследования.

5. Разработать схему эндодонтического лечения хронического апикального периодонтита и определить его эффективность на основании оценки полученных данных результатов проведенных исследований.

### **Научная новизна**

1. Разработаны показатели нормы оптической плотности костной ткани в периапикальной области здоровых зубов и тканей в очаге деструкции при хроническом апикальном периодонтите. Полученные данные являются диагностическим критерием, которые необходимо учитывать при планировании эндодонтического лечения при данной патологии.

2. Определены иммунологические показатели провоспалительных цитокинов IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$  в ротовой жидкости в норме и при хроническом апикальном периодонтите, которые возможно использовать, как иммунологический тест для диагностики иммунных нарушений и как критерий для оценки качества лечения хронического апикального периодонтита.

3. Впервые разработана схема комплексного эндодонтического лечения хронического апикального периодонтита с использованием трансканального электрофореза 1% раствором диметилсульфоксида и приготовленной extempore

лечебной пасты из препарата аминодигидрофталазиндиона натрия («Галавит») и геля на основе нанодисперсного гидроксиапола («Трапекс-гель») (Патент РФ на изобретение № 2624131 от 30.06.2017.).

4. Объективно доказана эффективность предложенного способа лечения хронического апикального периодонтита на основании клинического, рентгенологического, денситометрического, микробиологического и иммунологического методов исследования.

### **Практическая значимость**

1. Измерение оптической плотности позволяет определить структуру костной ткани в очаге деструкции при хроническом апикальном периодонтите, выбрать правильную тактику лечения, объективно оценить результаты проводимого лечения.

2. Изучение бактериологического содержимого в корневых каналах при хроническом апикальном периодонтите является важным диагностическим показателем для выбора правильного эндодонтического лечения и оценки эффективности проводимого лечения.

3. Полученные результаты исследований цитокинового профиля IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$  в ротовой жидкости при хроническом апикальном периодонтите позволяют оценить уровень нарушений иммунной реактивности в тканях периодонта и прогнозировать отдаленные результаты лечения.

4. Полученные данные проводимых исследований свидетельствуют об эффективности лечения хронического апикального периодонтита по разработанной схеме комплексного эндодонтического лечения и целесообразности его включения в протокол ведения пациентов с данной патологией.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Применение метода денситометрии при хроническом апикальном периодонтите позволяет определить оптическую плотность в очаге деструкции, а также объективно оценить динамику регенерации костной ткани в патологическом очаге во время лечения.

2. Изучение цитокинового профиля (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$ ) в ротовой жидкости у пациентов с хроническим апикальным периодонтитом позволяет оценить состояние их иммунного статуса и прогнозировать отдаленные результаты лечения.

3. Проведенные клинико-лабораторные исследования доказали эффективность комплексного эндодонтического лечения хронического апикального периодонтита с использованием трансканального электрофореза

1% раствором диметилсульфоксида и приготовленной extempore лечебной пасты из препарата аминодигидрофталазиндиона натрия («Галавит») и геля на основе нанодисперсного гидроксиапола («Трапекс-гель») по сравнению со стандартным методом.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Работа выполнена в плане научных исследований Башкирского государственного медицинского университета. Результаты диссертационного исследования внедрены: в учебный процесс на кафедре терапевтической стоматологии с курсом института дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России). Практические рекомендации внедрены в лечебную деятельность государственных стоматологических поликлиник г. Уфы республики Башкортостан Российской Федерации - Клиническая стоматологическая поликлиника ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Муниципальное унитарное предприятие хозрасчетная стоматологическая поликлиника городского округа. В стоматологическую клинику г. Москвы Российской Федерации Общество с ограниченной ответственностью «Дентал-студио» (ООО «Дентал-студио»).

### **Апробация работы**

Материалы диссертации доложены и обсуждены: на XI Международной (XX Всероссийской) Пироговской научно-практической конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2016), Международной научно-практической конференции «Качество оказания медицинской стоматологической помощи» (Казань, 2016), IV-ой Всероссийской научно-практической конференции «Профессорские чтения имени Г.Д. Овруцкого. Актуальные вопросы стоматологии» (Казань, 2016), XVIII Международном конгрессе «Здоровье и образование в XXI веке», «Глобальная интеграция современных исследований и технологий в медицину и образовательное пространство» на базе Российского университета дружбы народов (Москва, 2016), XXII Международной научно-практической конференции «Перспективы развития науки и образования» (Москва, 2017), Республиканской научно-практической конференции стоматологов «Актуальные вопросы стоматологии» и 19-й Международной специализированной выставки «Дентал-Экспо. Стоматология Урала – 2018» (Уфа, 2018).

### **Личный вклад автора в выполнении исследования**

Личный вклад состоит в участии автора на всех этапах выполнения диссертационного исследования, проведения аналитического обзора состояния по данным научной литературы, статистической обработки данных, изучении первичной медицинской документации, интерпретации полученных результатов, подготовке публикаций по выполненной работе.

Автором проведено клиническое исследование и лечение 92 пациентов с хроническим апикальным периодонтитом зубов в возрасте от 25 до 35 лет. Освоены рентгенологические, микробиологические, иммунологические методы исследования.

Исследовательская работа проводилась на кафедре терапевтической стоматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Лабораторные методы исследования были выполнены на базе центральной научно – исследовательской лаборатории БГМУ и на базе клинико-бактериологического центра Республиканской клинической больницы им. Г. Г. Куватова.

Формулировка выводов, практических рекомендаций, положений выносимых на защиту принадлежит лично автору.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 7 статей в научных журналах и изданиях, включенных в перечень, рекомендованной Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации для публикации материалов докторских и кандидатских диссертаций, опубликована 1 монография. Новизна разработанной методики лечения подтверждена патентом Российской Федерации на изобретение – 1.

### **Объём и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 146 страницах машинописного текста, иллюстрирована 35 рисунками, содержит 17 таблиц, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 2-х глав с изложением материалов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиографический указатель включает 275 источников, из них 165 отечественных авторов и 110 зарубежных авторов.

# ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО АПИКАЛЬНОГО ПЕРИОДОНТИТА ЗУБОВ (обзор литературы)

## 1.1 Эпидемиология хронического периодонтита

Апикальный периодонтит (АП) – воспалительный процесс в зубодесневой связке (периодонте). Периодонт – соединительнотканное образование, связанное с десной, надкостницей, костью челюсти и с пульпой зуба [113, 224]. Помимо соединительной ткани периодонт содержит множество нервных волокон, кровеносных и лимфатических сосудов [113, 224]. Толщина периодонта зависит от развития зуба, его функций, а также от возраста и патологических процессов [113, 224].

АП развивается вследствие некроза пульпы и инфицирования периодонта содержимым корневых каналов зубов через верхушечное отверстие [87; 100; 224; 256]. Результатом этого процесса является постепенная деструкция периодонта [16; 132].

Постоянный рост интереса к проблеме хронического апикального периодонтита (ХАП) обусловлен значительной распространенностью данной патологии, сложностью и трудоемкостью лечебного процесса, зачастую неэффективностью проводимого лечения и развитием осложнений [70, 101; 232].

Заболевания периодонта встречаются у пациентов всех возрастных групп [101; 63; 197; 210]. При этом АП наиболее часто встречается среди лиц трудоспособного возраста с тенденцией к увеличению числа пациентов молодого возраста и старшей возрастной категории: 45-50% - в возрасте 39-44 года и более 50% у лиц старше 50 лет [96; 101; 63; 197; 210]. Увеличение доли лиц пожилого и старческого возраста способствует росту встречаемости разных форм хронического периодонтита [27].

Среди обратившихся за стоматологической помощью доля пациентов с АП составляет от 15% до 30% [70; 101; 42].

Следует отметить, что у пациентов в возрасте 35 – 44 лет более 40% зубов удаляется по поводу хронического периодонтита, а в возрасте 65 лет и старше - до 78 - 80% [4; 101; 140; 42; 273].

Ведущее место в практической стоматологии занимает проблема лечения больных с ХАП [17; 70; 140; 141; 113; 100; 256; 232; 210]. ХАП — одно из наиболее распространенных заболеваний в современной стоматологии, и не имеет тенденции к снижению [140; 141; 118; 232; 273].

ХАП занимает третье место по частоте обращаемости в лечебные

учреждения после кариеса зубов и пульпита [140; 110; 141; 153]. Среди обратившихся в клинику терапевтической стоматологии пациенты с различными формами ХАП составляют 30-40% [115; 141; 166; 248].

Наиболее часто ХАП у лиц трудоспособного возраста развивается в результате осложнений кариеса зубов [101; 140; 119; 236; 247]. По данным Демьяненко С.А. и соавторов [42] частота осложненного кариеса, приводящего к развитию ХАП, у лиц 34 – 47 лет достигает 50% [247]. При этом большая часть их них – пациенты трудоспособного возраста [4; 101; 140; 42; 247].

Наиболее часто, практически в 75% случаев, ХАП развивается у пациентов, в анамнезе имеющих консервативное лечение по поводу пульпита или периодонтита [27]. По данным Зориной В.В. и соавторов [113], хронический деструктивный периодонтит, более чем в трети случаев, является результатом некорректного эндодонтического лечения, качество проведения которого определяет прогноз восстановления функции зуба.

В Российской Федерации заболеваемость ХАП и среди детского населения не только остается высокой, но и наблюдается тенденция к увеличению [158; 48; 126; 114]. Так распространенность АП среди детей в возрасте 6 – 12 лет составляет более 60% [122; 162]. Факторами, влияющими на формирование ХАП у детей, являются загрязнение атмосферы окисью железа, азотом, углеводородами, толуолом, марганцем, повышенное содержание железа и недостаток кальция в питьевой воде [48; 244; 210]. А наиболее частыми причинами ХАП у детей остаются осложнения кариеса, в итоге это приводит к удалению зубов более чем в половине случаев и способствует формированию вторичной адентии, при этом у 85 – 98% пациентов развиваются другие стоматологические заболевания [121; 27; 9; 48; 126; 114; 244; 210]. Согласно статистическим данным у детей в возрасте до 14 – 15 лет утрата зубов вследствие ХАП достигает 5,5 – 8% [42; 238]. По данным Андреевой В.А. и соавторов [6], более чем в 60% случаев удаление первых и вторых временных моляров у детей происходит в результате обострения хронического воспалительного процесса - ХАП и периапикального абсцесса [244; 210]. Высокая частота встречаемости АП именно моляров может быть обусловлена, ранним прорезыванием, морфологией энтодонта, а также осаждением микроорганизмов в кариозной полости и быстрым их проникновением в систему корневых каналов (СКК) [8; 244; 232; 210].

ХАП – основная причина хронических воспалительных процессов в челюстно-лицевой области [34; 132; 155; 63]. Так же ХАП является одной из основных причин потери зубов, развития ряда соматических заболеваний, поэтому столь актуальна проблема его лечения [56; 132; 95; 100; 63].

Среди ХАП преобладают деструктивные формы (гранулирующий,

гранулематозный, кистогранулемы) [115; 141; 224; 273; 210]. Распространенность деструктивных форм хронического периодонтита в структуре заболеваний периодонта составляет от 9% до 21% [197; 210].

Причины возникновения ХАП могут быть инфекционного, травматического и медикаментозного характера [17; 165; 197; 248].

Травматический АП является результатом повреждения зуба: ушибы, микротравмы, переломы, повреждения в результате чрезмерной нагрузки на зуб и др., что ведет к деструкции периодонта и зубного ложа с последующим развитием воспаления.

Медикаментозный АП может развиваться в результате попадания в ткани периодонта агрессивных веществ (девитализирующие препараты, антисептики, формалин, этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) и др.) [165]. Это обуславливает развитие околоверхушечного воспалительного процесса [165].

Травматический и медикаментозный АП довольно часто осложняются присоединением патогенной микрофлоры и, соответственно, переходят в инфекционный АП [165]. Инфекционный АП, зачастую является осложнением пульпита, в результате которого патогенная микрофлора проникает через апикальное отверстие в ткани периодонтальной связки и формирует зону воспаления вокруг верхушки корня зуба [88; 165; 232]. Также имеет значение повреждение периодонта при эндодонтическом лечении – попадание инфицированного содержимого корневого канала за верхушку корня [165].

Следует отметить, что в зависимости от пути проникновения инфекционных агентов АП делится на интрадентальный и экстрадентальный [224]. Экстрадентальный АП развивается в результате перехода воспалительного процесса из окружающих тканей (при гайморите, остеомиелите и др.) [224; 210].

На возникновение, тяжесть течения и результативность лечения влияют факторы риска развития ХАП: состояние иммунореактивности организма, сенсбилизация тканей периодонта, нарушение местного иммунитета, особенности строения СКК и ряд социальных факторов [17; 27; 233; 271; 169; 210].

Значимое влияние на течение и исход воспалительного процесса в полости рта и в периапикальных тканях оказывает общее состояние пациента [70; 255; 224; 273].

Показано, что дисмикрэлементоз, особенно нарушения в обмене железа, существенно утяжеляет течение и ухудшает прогноз у пациентов с ХАП [70].

Развитию периодонтита также могут способствовать общие заболевания: нарушения обмена веществ, патология эндокринной системы, в особенности сахарный диабет, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта,

хроническая патология бронхолегочной системы [152].

Иногда причиной развития хронического периодонтита может быть достаточно часто встречающийся порок развития твердых тканей зуба у боковых резцов верхней челюсти – *dens invaginatus (dens in dente)* [89; 11]. *Dens invaginatus (dens in dente)* рассматривают как одну из распространенных мальформаций зубов, которая встречается в 0,5 – 10% случаев [11].

Иорданишвили А.К. и соавторами [27] выявлено, что наиболее часто хронические периапикальные очаги одонтогенной инфекции наблюдаются у мужчин, что, вероятно, обусловлено особенностями проведения гигиены ротовой полости и редкой обращаемостью к стоматологу.

Среди причин, вызывающих воспаление периодонта существенное место отводится микроорганизмам и их токсинам, попадающим в периодонт из корневого канала [232; 273]. ХАП может протекать бессимптомно, что создает условия для длительного существования патогенной микрофлоры, то есть очага скрытой инфекции, оказывающего сенсibiliзирующее влияние на организм пациента [256]. Исход зависит от патогенности микроорганизмов в очаге инфекции, длительности существования этого очага и иммунореактивности организма [9; 169; 232; 273].

Проблема ХАП сохраняет актуальность, так как длительный воспалительный процесс в области периапикальных тканей часто является причиной одонтогенных гнойно-некротических процессов челюстно-лицевой области, формирования очагов хронической инфекции, потери постоянных зубов, в итоге - иммуносупрессивного состояния пациента, снижению социальной адаптации и качества жизни [16; 70; 132; 95; 232; 34; 69; 248; 171; 210]. Исследования, проведенные J. Petersen и соавторами [261] выявили, что ХАП без соответствующего эффективного лечения способствует атеросклеротическому поражению сосудов и является фактором риска развития ишемической болезни сердца.

Несмотря на достигнутые успехи, проблема эффективности лечения ХАП является одной из самых актуальных в современной стоматологии [75; 63; 248; 171].

Нередко после эндодонтического лечения ХАП постоянных зубов, они подвергаются удалению, так как не удается купировать воспалительный процесс и возможно развитие осложнений - образование свищей, кист, замедление регенерации костной ткани в периапикальной области [140; 22; 162; 248; 232]. Все это подтверждает недостаточную эффективность имеющихся методов лечения периодонтитов: удовлетворительные результаты консервативного лечения АП наблюдаются лишь в 61,1 – 74% случаев [27; 22; 141; 48; 75, 4]. Обострение же ХАП может привести к развитию абсцессов и

флегмон, а это уже серьезная угроза для жизни пациента [101].

Неудачи лечения ХАП у лиц пожилого возраста составляют около 70%. Это является причиной удаления до 80% зубов, корней моляров и сопровождается развитием ряда деформации зубов, зубных рядов и прикуса [115].

Вышеизложенное обосновывает непрекращающийся поиск эффективных методов диагностики и лечения АП, которые были бы, с одной стороны, направлены на максимальное сохранение зуба, а с другой – на радикальное устранение очага инфекции [27, 70; 100; 63; 195; 273].

## 1.2 Роль микрофлоры в этиологии хронического периодонтита

Важнейшая роль в развитии АП принадлежит патогенной микрофлоре [154; 225; 195; 273]. Особенности спектра патогенной микрофлоры, как правило, определяют течение ХАП, эффективность эндодонтического лечения, влияют на исход и прогноз заболевания [119; 255; 273].

Основным источником инфекции при развитии пульпита и периодонтита являются патогенные микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности, происходящие из СКК [161; 254; 273]. Также имеют значение продукты распада пульпы и дентина из корневого канала или пародонтального кармана [34].

Известно, что в эндодонте создаются благоприятные условия для жизнедеятельности многих видов патогенных и условно-патогенных аэробных и анаэробных микроорганизмов [88; 255; 273]. Эти микроорганизмы обнаруживаются во всех частях СКК, в том числе в боковых каналах, анастомозах, и дентинных канальцах в глубине до 300 микрон со стороны пульпы [136].

В СКК преобладают факультативно-анаэробные,  $\beta$ -гемолитические стрептококки, *Enterococcus faecalis*, грибы рода *Candida* и др. [85; 273; 195].

Сложная структура СКК способствует росту и размножению патогенных микроорганизмов, существенно осложняя проведение инструментально-медикаментозной их обработки, в результате даже после проведенного клинически эффективного эндодонтического лечения возможно присутствие остатков патогенной микрофлоры [136; 224; 167].

Показано, что у пациентов с хроническим гранулирующим периодонтитом в стадии ремиссии зубы с рентгенологически выявляемыми периапикальными изменениями деструктивного характера имеют инфицированную СКК [38; 224; 174].

Наиболее часто при этом высеваются облигатные анаэробы (в том числе бактероиды), грамположительные палочки, стрептококки, энтерококки,

кишечные палочки, микрококки, лактобациллы, грибы рода *Candida*, нейссерии и бактерии рода *Vellionella* [38; 195].

Рядом авторов показано, что основная роль в этиологии ХАП принадлежит факультативно-анаэробным и аэробным микроорганизмам, которые могут вегетировать в ассоциациях с грибами рода *Candida*, актиномицетами и др. [42; 224].

Наиболее часто возбудителями хронического АП являются микроорганизмы рода *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus spp.*, *Nesseria spp.*, *Lactobacterium spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Corynebacterium spp.* и др. [255; 225; 273; 195; 191].

Согласно данным Баяхметовой и соавторов [150] в микробном пейзаже корневых каналов при АП доминируют патогенные стрептококки - *Streptococcus tigurinus*, *Streptococcus vestibularis*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus milleri* и *Streptococcus intermedius*. Следует отметить, что из литературных данных известна взаимосвязь *Streptococcus tigurinus* с инфекционными эндокардитами и менингитами, *Streptococcus milleri* и *Streptococcus intermedius* - с абсцессами головного мозга и легких, *Streptococcus vestibularis* и *Streptococcus bovis* - с бактериемией и абсцессами различных локализаций.

Немаловажное место среди возбудителей хронического АП занимают дрожжеподобные грибы рода *Candida* (вид *Candida albicans*) [121; 255; 196; 191].

Так же, среди патогенных микроорганизмов нередко высевается *E. faecalis*, проявляющий высокую устойчивость к большинству применяемых антисептиков [48; 225; 273]. Следует отметить, что при высеивании *Enterococcus faecalis* и грибов рода *Candida* эндодонтическое лечение пациентов часто оказывается малоэффективным в связи с высокой антимикробной резистентностью указанных возбудителей, что приводит к затяжному течению ХАП [96; 225; 245; 273].

Куратовым И.А. и соавторами [75] показано, что среди анаэробных неспорообразующих видов микроорганизмов значительное место в развитии инфекционно-воспалительного процесса при ХАП занимают представители рода *Bacteroides spp.*, *Peptostreptococcus spp.* и неспорообразующие палочки рода *Bacillus*.

Наиболее интенсивный рост анаэробных видов бактерий (70 – 90%), среди которых особенно преобладают порфиромонады и превотеллы (бактероиды), фузобактерии, пептострептококки отмечается при длительном инфицировании корневого канала [121; 8; 245]. По данным ряда авторов при хроническом некупируемом воспалении среди возбудителей на первое место

выходит род *Clostridium spp.* [120; 8; 196; 191].

Следует отметить что, значительное место в этиологии ХАП занимают бактериальные ассоциации, состоящие из облигатно-аэробных, микроаэрофильных и факультативно-анаэробных микроорганизмов, на долю которых приходится до 53,3% всех выделенных бактерий [75; 196; 191]. При первичном лечении АП патогенная микрофлора представлена, как правило, одним, редко несколькими возбудителями [58, 118]. При ХАП возбудители инфекционного процесса могут быть представлены в количестве до пяти видов, среди которых наиболее часто встречаются стрептококки, актиномицеты, порфинобактерии, энтерококки и др. [75].

В патогенезе обострения ХАП большую роль в ассоциации с другими анаэробами играют пигментообразующие орфиромонады и превотеллы [96]. При деструктивных формах периодонтита ассоциации патогенных микроорганизмов представлены факультативной и облигатной анаэробной флорой: анаэробные стрептококки, анаэробные стафилококки, энтеробактерии, бактероиды, фузобактерии, пропионобактерии и превотеллы и грибы рода *Candida* [101; 245].

После неэффективного лечения СКК основная этиологическая роль в развитии АП принадлежит факультативным анаэробам, которые и определяют тяжесть одонтогенной инфекции, как и инфекций других локализаций [42; 119; 245].

При вторичном инфицировании, длительно существующем воспалении, неудачном лечении определяется микрофлора с преобладанием грамотрицательных анаэробных штаммов, происходит формирование биопленок [58; 118; 228; 195; 200; 191]. Формирование биопленок представляет наибольшую опасность, так как им принадлежит основная роль в развитии тяжелых хронических инфекционных процессов в тканях периодонта [68; 228; 191].

Биопленка – это высокоорганизованная структура, представленная рядом микроорганизмов, окруженных внеклеточным матриксом и прикрепленных к поверхности дентина корня зуба [0; 18; 219]. Свойства микроорганизмов в составе биопленки существенно отличаются от таковых в условиях обычного существования [160; 68; 191].

Экзополимерный матрикс препятствует проникновению внутри биопленки антибактериальных препаратов, формируя высокую устойчивость к ним патогенных микроорганизмов [2]. Вместе с тем экзополимерный матрикс выполняет функцию барьера – захватывает и связывает внеклеточные ферменты (в том числе  $\beta$ -лактамазы), что обеспечивает инактивацию антимикробных препаратов [18]. Экзополимерный матрикс обеспечивает

защиту микроорганизмов, возможность их существования в широком диапазоне рН, накапливает питательный субстрат, поддерживает и регулирует метаболизм отдельных видов бактерий [18; 219].

Следует отметить, что микроорганизмы в составе биопленки способны образовывать капсулы и выделять экстрацеллюлярные полисахариды, что обеспечивает дополнительную защиту микроорганизмов от повреждающих факторов окружающей среды – колебаний рН и осмотического давления, ультрафиолетового излучения, высыхания [18; 196].

Еще одним механизмом резистентности микроорганизмов в составе биопленки является формирование анаэробных ниш в толще биопленки, в результате чего аэробные микроорганизмы перемещаются в верхние слои, утилизируют кислород и обеспечивают, тем самым, защиту анаэробных микроорганизмов, расположенных в нижележащих слоях [18; 200; 213]. Биопленка также препятствует воздействию факторов иммунной системы на патогенные микроорганизмы [68; 219]. Кроме того, высокая антибиотикорезистентность, устойчивость к неблагоприятным условиям внешней среды, механизмам иммунной защиты организма хозяина, обеспечивается также высокой скоростью генных мутаций и их накоплением в бактериальных клетках, способностью изменять параметры роста и экспрессию специфических генов [160; 18; 174].

Результаты последних исследований показывают, что в СКК микроорганизмы также формируют биопленки [18]. Все особенности биопленок характерны и для биопленок, формирующихся в СКК. Но следует отметить, что их жизнедеятельность микроорганизмов в составе биопленки в СКК способствует так же деминерализации костной ткани [18; 219].

Согласно исследованиям Мозговой Л.А. и соавторов [161] микроорганизмы при гранулематозной форме ХАП чаще всего существуют в СКК в виде биопленки. Выявлено, что при деструктивных формах ХАП пленкообразующая способность штаммов энтерококков более чем в 6 раз выше, чем при других формах ХАП [161].

По мнению авторов, длительное существование инфекционно-воспалительного процесса повышает способность штаммов микроорганизмов к пленкообразованию [161; 219].

Сложная организация системы макро - и микрокорневых каналов в сочетании с высокой устойчивостью микроорганизмов в составе биопленки к антимикробным препаратам обуславливают значительную сложность санации СКК [80; 3; 18; 183; 202; 219].

### 1.3 Роль иммунной системы в патогенезе хронического периодонтита

В основе патогенеза ХАП лежит развитие локализованного воспалительного ответа, что сопровождается клеточной инфильтрацией и выбросом медиаторов воспалительной реакции [256; 273]. Пульповая камера является труднодоступным местом для иммунной системы, вследствие чего она часто становится резервуаром инфекционного процесса. Воспаление, наблюдаемое в СКК и периапикальной области, является защитной реакцией организма, попыткой предотвратить распространение инфекции на более отдаленные ткани [132; 153].

В развитии и течении ХАП принимают участие механизмы как врожденного, так и приобретенного иммунитета [204; 248].

Рядом авторов показано, что при ХАП наблюдается сенсibilизация организма, изменение иммунологической реактивности с формированием вторичного иммунодефицита, нарушение состояния местного иммунитета, что оказывает значительное влияние на течение патологического процесса, эффективность проводимой терапии и результаты лечения, а также на риск развития осложнений и рецидива заболевания [17; 132; 71; 224; 256; 249; 210]. Проводимые под руководством профессора Овруцкого Г.Д. [99] иммуноморфологические исследования еще в 70-х годах XX века обнаружили зависимость исхода заболеваний периодонта от состояния неспецифических механизмов защиты организма.

У больных с деструктивными формами ХАП формируется несостоятельность, как местных, так и общих иммунных реакций организма [154]. По данным ряда авторов, нарушение местных механизмов иммунной защиты при деструктивных формах ХАП проявляется снижением уровня секреторного иммуноглобулина (sIgA) и лизоцима. Замулиным Д.О. и соавторами [162] в слюне пациентов с ХАП выявлен дисбаланс иммуноглобулинов (Ig): снижение уровня IgA и sIgA и повышение уровня IgG и IgM. Это сопровождалось повышением уровня нейтрофилов и лимфоцитов, а также уменьшением содержания эпителиальных клеток в слюне [162].

Оценка выраженности нарушений местного иммунитета позволяет своевременно провести иммунокорректирующую терапию, повысить эффективность эндодонтического лечения и снизить вероятность рецидива заболевания, риск развития осложнений в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения у больных ХАП [17].

О нарушении механизмов неспецифической защиты свидетельствуют результаты исследования Колчановой Н.Э. и соавторов [68]. Показано, что при ХАП в ротовой жидкости пациентов наблюдается повышение уровня  $\beta$ -1-

дефензина и активности эластазы [68]. Иммуногистохимический анализ ткани десны больных с хроническим периодонтитом выявил дефицит плазминогена I типа [217]. Также в ротовой жидкости при ХАП выявлено повышение бензоил-аргинин-р-нитроанилид-амидазной и эластазной активности, степень повышения которых коррелирует с тяжестью течения хронического периодонтита [67]. Уменьшение выраженности воспалительного процесса в периодонтальных тканях сопровождается снижением активности указанных ферментов, что позволяет использовать их в качестве маркеров эффективности проводимого лечения [66].

Клиническая картина ХАП, степень деструктивных процессов, поражения периодонтальных тканей, безусловно, зависит от выраженности иммунновоспалительной реакции организма пациента [17].

Иммунологическое исследование тканей, окружающих патологический очаг причинного зуба, клеточного состава воспалительных периапикальных инфильтратов, исследование характера межклеточных коопераций, определяет состояние местного иммунитета, что используется для подтверждения эффективности проведенного лечения и для определения прогноза репаративных процессов [256; 273].

При проведении иммуногистохимического исследования пациентам с хроническим периапикальным воспалением было выявлено, что в формировании иммунного ответа участвуют кластеры дифференцировки (CD) в основном CD4+ и CD8+ субпопуляции Т-лимфоцитов, В-лимфоциты, CD14+ клетки и соответственно, в меньшей степени - CD80+, CD86+, CD83+, CD1a+ клетки [222]. При гранулематозном периодонтите до 50% клеток составляют CD3+ Т-лимфоциты [177].

Изменение числа иммунокомпетентных клеток отражает напряженность иммунного ответа, а их динамика позволяет прогнозировать возможный исход заболевания [114]. Так, повышение CD3+, снижение CD4+ и CD8+ наблюдается при воспалительных процессах и может свидетельствовать о функциональной несостоятельности антигенпрезентирующих клеток [114]. Значительное повышение доли активированных форм естественных клеток-киллеров (CD56+) отражает процессы активации иммунной системы [114]. В острый период заболевания наблюдается дисиммуноглобулинемия, в случае положительного ответа на терапию отмечается повышение уровня IgA, IgG при снижении IgM, нормализация уровня циркулирующего иммунного комплекса [156; 114].

Гриценко П.И. и соавторами [207] выявлено, что при обострении ХАП, сопровождающемся деструкцией костной ткани с образованием грануляционной ткани, наблюдается нарушение иммунных реакций со снижением числа CD4 + , отношения CD4 + / CD8 +, повышением уровня

CD20+, CD68+ и CD138+. Также выявлено увеличение экспрессии циклооксигеназы-2, что свидетельствует о выраженности воспалительного процесса в периодонте [207].

Хронизация воспалительного процесса сопровождается развитием дисбаланса клеточных и гуморальных реакций организма, процессов фагоцитоза, дисфункциональным состоянием иммунокомпетентных клеток [125; 71; 249; 210].

При ХАП наблюдается повышение уровня В-лимфоцитов, циркулирующих иммунных комплексов, провоспалительных цитокинов, развивается дисиммуноглобулинемия. По данным исследований Триголаса Н.Н. и соавторов [132] при ХАП наблюдается достоверное снижение содержания Т-лимфоцитов, теофиллин-резистентных лимфоцитов, в то время как уровень IgG повышается. Эти данные свидетельствуют о формировании иммунодефицитного состояния у пациентов с ХАП.

Это сопровождается развитием ряда метаболических нарушений, активацией процессов перекисного окисления липидов, развитием оксидативного стресса и проявляется повышением активности каталазы, уровня диеновых конъюгатов и малонового диальдегида [34].

В результате проведенных исследований Агарковым Н.М. и соавторами [114] выявлено, что изменения показателей иммунного статуса позволяют прогнозировать течение и исход ХАП. О тяжести воспалительного процесса свидетельствует формирование лейкоцитоза в периферической крови с повышением числа, как нейтрофилов, так и лимфоцитов, ускорение скорости оседания эритроцитов [114]. Тяжесть течения ХАП отражает изменение не только числа, но функционального состояния нейтрофильных гранулоцитов [114].

Подавление интенсивности кислородзависимого метаболизма нейтрофилов в условиях индукции, падение активности миелопероксидазы в этих клетках свидетельствует об истощении функционального резерва, их способности к оксидантному киллингу патогенных микроорганизмов [164; 36; 114]. Показано, что при ХАП наблюдается снижение фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов [28].

Повышение числа нейтрофилов в очаге поражения при ХАП коррелирует с увеличением содержания интерлейкина-17 (IL-17) и интерферона- $\gamma$  [248].

Следует отметить, что, по мнению ряда авторов в развитии хронических воспалительных заболеваний пародонта важную роль играют клеточные и гуморальные аутоиммунные реакции против тканей периодонта [17; 248]. Также отмечено развитие аутоиммунных реакций к тканевым антигенам десны

[10].

Решающее влияние на развитие хронического периодонтита оказывает общая иммунореактивность пациента, состояние местного иммунитета, продукция про- и противовоспалительных цитокинов, иммуноглобулинов, молекул адгезии и др. [17; 25; 162; 204; 248].

По мнению ряда авторов, изучение роли провоспалительных цитокинов в иммунном и воспалительном ответе представляет собой важное направление современной иммунологии, так как они играют важную роль в поддержании тканевого гомеостаза и при воспалении [237].

Цитокины опосредуют развитие местной воспалительной реакции, а баланс между про- и противовоспалительными цитокинами контролирует степень и результат иммунного ответа пациента на антигенную стимуляцию во время хронического воспалительного процесса [248]. В последующем цитокины оказывают выраженное влияние на заживление тканей, процессы регенерации костной ткани, в целом – на исход лечения ХАП [71; 249; 248].

При ХАП в различные периоды заболевания имеет место повышение как про-, так и противовоспалительных цитокинов, что свидетельствует об их взаимовлиянии и взаимодействии [267; 204; 248].

В ряде исследований показана важная роль цитокинов IL-4, IL-6, фактор некроза опухоли-альфа (*tumor necrosis factor*, TNF- $\alpha$ ), IL-1 $\beta$  в развитии иммуновоспалительного процесса, уровень которых отражает степень тяжести патологического процесса, в то время как динамика изменения содержания про- и противовоспалительных цитокинов позволяет оценивать эффективность проводимого лечения, и может использоваться в качестве прогностического критерия развития заболевания [60; 71; 249; 256; 248].

Продукция провоспалительных цитокинов начинается в момент повреждения тканей и совершенно необходима для нормального течения воспалительного процесса [204; 248]. В ответ на внедрение патогенов и повреждение тканей увеличивается продукция провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, интерферон- $\gamma$  и противовоспалительных цитокинов - трансформирующий ростовой фактор- $\beta$  и IL-4 [60; 71; 267; 221; 248].

При ХАП провоспалительные цитокины в основном продуцируются Т-хелпер-1 клетками, макрофагами и нейтрофилами и участвуют в процессах прогрессирования воспалительного ответа и деструкции костной ткани [267; 248].

Напротив, противовоспалительные цитокины, в основном высвобождаемые клетками Т-хелпер-2 и Т-регуляторными клетками, играют важную роль в процессах заживления, регенерации и ограничении активации

иммунной системы [248].

Следует отметить, что слюна также содержит биологически активные вещества, в том числе и регуляторные пептиды: IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , фактор роста эпителия, основной фактор роста фибробластов и другие цитокины [71; 267; 206, 210]. Уровень большинства указанных веществ повышается при воспалительных заболеваниях полости рта [225; 210].

У больных с ХАП с периапикальными изменениями в слюнной жидкости выявлено значительное повышение уровня провоспалительных цитокинов - TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  [2]. Повышение уровня IL-6 может свидетельствовать о переключении иммунного ответа с Т-хелпер-1 на Т-хелпер-2 - тип реагирования с активацией В-лимфоцитов [3].

В последние годы показана корреляция между уровнем повышения цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-10) в смешанной слюне и тяжестью течения ХАП [17]. По данным Dessaune Neto N. и соавторов [248] уровень TNF- $\alpha$  и трансформирующий ростовой фактор- $\beta$  коррелирует с клиническими проявлениями болезни и данными конической лучевой компьютерной томографии. Также повышение уровня TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  наблюдается при обострении вялотекущего процесса в периапикальных тканях [17]. Березиным К.А. [17] установлено, что изменение уровня IL-1 $\beta$  может использоваться в качестве критерия оценки эффективности проводимой терапии, и в качестве диагностического критерия степени выраженности иммунологических нарушений при ХАП.

Провоспалительный цитокин TNF- $\alpha$  опосредует эффекты, которые являются основополагающими в развитии большинства воспалительных заболеваний тканей периодонта [246]. TNF- $\alpha$  обладает способностью индуцировать костную резорбцию путем активации остеокластов и разрушать внеклеточную матрицу костной ткани [246].

Ряд исследований показали, что IL-1 (включая IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$ ) тесно связан с патогенезом ХАП, играет ключевую роль в регуляции ответа организма на микробную инфекцию, вовлечен в процессы обострения, рецидивов заболевания, деструкции костной ткани, способен препятствовать процессам ее ремоделирования [233; 267; 187; 210]. Это обусловлено тем, что IL-1 играет решающую роль в активации нейтрофилов, лимфоцитов, повышает адгезию лейкоцитов, а также активирует остеокласты [250; 170; 210].

IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$  являются членами семейства IL-1 [60; 210]. IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$  принимают активное участие в иммуновоспалительном процессе при ХАП, способствуя прогрессированию повреждения периапикальных тканей [248; 210]. Иммуногистохимические исследования подтвердили, что их содержание, в большей степени IL-1 $\beta$ , значительно увеличивается в периапикальных тканях,

определяет степень воспалительной клеточной инфильтрации и коррелирует с тяжестью воспалительного процесса [198; 248; 210].

IL-1 $\beta$  продуцируется защитными клетками периодонта (нейтрофильные лейкоциты, фибробласты, макрофаги) в ответ на длительное персистенция патогенных микроорганизмов в тканях периодонта и участвует в механизмах неспецифической резистентности [206; 210]. IL-1 $\beta$  активирует механизмы также гуморального и клеточного иммунитета [208; 210]. По данным ряда авторов IL-1 $\beta$  участвует в процессах деструкции костной ткани при ХАП [0; 86; 249; 248]. Показано, что IL-1 $\beta$  повышает экспрессию рецептора активатора транскрипционного фактора – каппа-би (кВ), что индуцирует дифференцировку остеокластов, повышает их активность, а также увеличивает местное высвобождение простагландинов (PG) костной резорбции, таких как PG-E2 [205; 171; 210]. Кроме того, IL-1 $\beta$  активирует дифференциацию одонтокластов и цементокластов [171]. Следует отметить, что гиперпродукция IL-1 $\beta$  может способствовать длительному течению ХАП [199; 210]. IL-1 $\beta$  усиливает воспалительную реакцию при апикальном периодонтите, повышая уровень IL-6 и PG-E2 [187; 210].

Показано, что IL-6 участвует в дифференцировке В-лимфоцитов в плазматические клетки, а также играет важную роль в метаболизме костной ткани, процессах костной резорбции, деградации внеклеточного матрикса [60; 164; 246; 242; 248].

Martinho F.C. и соавторы [184] выявили взаимосвязь между размером поражения при ХАП и уровнем IL-6, а также между выраженностью экссудативного процесса и уровнем TNF- $\alpha$  [268; 184].

При ХАП отмечается повышение уровня IL-4 и ему отводится важная роль в развитии, течении и исходе заболевания [253; 187; 248]. IL-4 продуцируется в основном Т-хелпер-2 и тучными клетками и, как известно, стимулирует гуморальный иммунный ответ и подавляет Т-хелпер-1 –ответ, и костную резорбцию [253; 184; 248].

Противовоспалительный цитокин IL-10 участвует в регуляции реакций специфического иммунитета, влияет на процессы пролиферации и дифференцировки В-лимфоцитов [60].

В пролиферации и дифференцировке Т-лимфоцитов важную роль играет IL-12 [164; 258].

Интерферон- $\gamma$  способен подавлять воспалительный процесс и патологическую резорбцию кости, опосредованную IL-1 и TNF- $\alpha$  [253; 187; 248].

При ХАП отмечается незначительное повышение уровня трансформирующего ростового фактора- $\beta$  [221]. Где трансформирующий

ростовой фактор- $\beta$  способствует восстановлению тканей путем подавления резорбции кости и активности зрелых остеокластов, активации синтеза коллагена, пролиферации фибробластов и остеобластов, процессов неоваскуляризации [253; 221; 248]. Кроме того, трансформирующий ростовой фактор- $\beta$  уменьшает выброс провоспалительных цитокинов, таких, как IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и IL-6 [246; 221]. Исследования Dessaupe Neto N. и соавторов [248] выявили корреляцию между содержанием трансформирующего ростового фактора- $\beta$  и формированием кист при ХАП, что может быть обусловлено способностью его стабилизировать течение ХАП путем подавления интенсивности иммунного ответа.

Отдельного внимания заслуживает влияние цитокинов на состояние костной ткани при ХАП. Цитокины не только участвуют в развитии иммуновоспалительного процесса, но и вовлечены в процессы резорбции и ремоделирования костной ткани при ХАП [190; 210].

В процессах ремоделирования костной ткани участвуют следующие цитокины: IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10, интерферон- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , колониестимулирующие факторы [205; 171; 210; 248].

Среди этих цитокинов активируют процессы пролиферации, дифференцировки и повышают функциональную активность остеокластов, а, следовательно, и резорбцию костной ткани, IL-3, IL-6, IL-11, TNF- $\alpha$  и колониестимулирующие факторы [170; 171; 210].

Содержание цитокинов и их активность коррелирует с функциональным состоянием клеток моноцитарно-макрофагальной системы и отражает напряженность иммунного ответа [60]. Мононуклеарные фагоциты в активированном состоянии продуцируют высокий уровень IL-1 и TNF- $\alpha$ , которые, как известно, являются провоспалительными цитокинами и принимают активное участие в иммуновоспалительном процессе при ХАП [233; 250; 187; 170; 206; 210].

При гранулематозном периодонтите наблюдается ярко выраженная воспалительная реакция, сопровождающаяся высоким уровнем экспрессии IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , что коррелирует с повышенным содержанием RANKL (лиганд-рецепторная система) [169; 210].

В тоже время противовоспалительные цитокины, такие как IL-4, IL-10, IL-13 и интерферон- $\gamma$ , замедляют костную резорбцию [190].

Следует отметить, что длительный воспалительный процесс поддерживает активацию иммунокомпетентных клеток, что ведет к ингибированию фибробластов и процессов остеогенеза, стимулированию остеокластов, что, в конечном итоге, приводит к нарушению формирования соединительной ткани и замедлению процессов регенерации костной ткани

[132].

Воспалительный процесс индуцирует резорбцию костной ткани, что сопровождается нарушением костного метаболизма, процессами активации остеокластов при увеличении уровня остеопонтина (OPN) и снижения остеопротегерина (OPG) [226; 224; 216; 273].

Dong M. и соавторами [232] в исследованиях *in vitro* показано, что OPN, фосфорилированный гликопротеин, участвующий в костном метаболизме, при ХАП способен повышать пролиферацию остеокластов и их дифференцировку, снижая пролиферацию и дифференцировку остеобластов. Авторы полагают, что этот эффект OPN может быть обусловлен активацией ядерного фактора каппа-би (NF-κB) [232]. Результаты полимеразной цепной реакции в реальном времени выявили, что у больных с ХАП значительно повышены экспрессия OPN, NF-κB, матриксной металлопротеиназы-9 и катепсина-К, что согласовалось с выраженностью воспалительных и деструктивных процессов [231; 169; 232].

OPG играет ключевую роль в регуляции процессов ремоделирования костной ткани [180]. OPG представляет собой гликопротеин, относящийся к семейству рецепторов TNF [266; 273]. Являясь ингибитором остеокластогенеза, OPG подавляет процессы дифференцировки и активации остеокластов и потому оказывает большое влияние на процессы резорбции костной ткани [266; 212].

Процессы костной деструкции при ХАП сопровождаются активацией остеокластов и снижением процессов репаративной регенерации костной ткани, о чем свидетельствует снижение OPG при активации остеокластов [216; 212; 273]. Показано, что у крыс с экспериментальным ХАП снижен уровень остеопротегерина при значительном повышении остеокластов [273].

Активатор рецептора NF-κB лиганд (RANKL), активатор рецептора NF-κB совместно с OPG играют решающую роль в регуляции процессов дифференцировки и активации остеокластов [216; 266; 252; 273].

RANKL является основным стимулирующим фактором в образовании зрелых остеокластов. Поэтому увеличение экспрессии RANKL приводит к резорбции костной ткани и, следовательно, к потере костной массы [266; 252; 212].

OPG ингибирует связывание RANK (NF-κB) и RANKL, тем самым ингибируя мобилизацию, пролиферацию и активацию остеокластов. Имеются данные о том, что недифференцированные стромальные клетки костного мозга в большей степени экспрессируют RANKL и в меньшей степени OPG [216; 273].

Характер ремоделирования костной ткани во многом определяется балансом между продукцией RANKL и OPG. Повышенное соотношение

RANKL/OPG ассоциируется со способностью поддерживать формирование и активацию остеокластов [266; 216; 252; 212; 273].

Взаимодействие RANK и RANKL опосредует процессы костной резорбции, в то время как взаимодействие RANK и OPG обеспечивает сохранность костной ткани и процессы ремоделирования [180; 216; 273]. Дисбаланс системы RANKL / RANK / OPG приводит к серьезным нарушениям ремоделирования кости, которое лежит в основе ее деструкции [180; 216; 273].

Следует отметить, что ингибирование RANKL представляет собой одно из новых направлений подавления костной деструкции [216]. При ХАП патогенные микроорганизмы инициируют активацию RANKL, торможение которого с помощью OPG существенно снижает потерю альвеолярной кости в мышинной модели пародонтита [214; 216; 266; 273].

Таким образом, анализ иммунологических сдвигов при ХАП позволяет более глубоко раскрыть механизмы развития воспалительных процессов в тканях периодонта, разработать критерии ранней диагностики, эффективности проводимого лечения и исход заболевания, а также обосновывает индивидуальный подход к тактике ведения пациентов с заболеваниями периодонта, необходимость использования иммуномодуляторов [103; 249; 169; 210].

#### 1.4 Клиника апикального периодонтита

Клиническая картина острого периодонтита характеризуется прогрессирующим воспалительным процессом возможно с быстрой сменой симптомов. Боли, как правило, постоянные, локализованные, продолжительностью от 2-3 дней до 2 недель. При осмотре возможно выявление глубокой кариозной полости, перкуссия зуба резко болезненна в любом направлении [39; 148; 4; 42; 225; 182].

ХАП протекает, как правило, бессимптомно. Признаки заболевания зависят от локализации и протяженности процесса, характера микрофлоры. Основными клиническими проявлениями ХАП являются гиперемия, отечность и кровоточивость десен, подвижность зубов и обнажение их шеек [80; 162; 233; 225]. Иногда отмечаются ноющие боли, образование свищевого хода, боли при приеме горячей или твердой пищи. При осмотре возможно выявление глубокой кариозной полости, обширной пломбы, подвижности зуба, зуб покрыт коронкой. Чаще всего хронические формы периодонтита выявляются при рентгенологическом исследовании [110; 69; 225].

Микроскопически определяется утолщение периодонта вплоть до замещения фиброзной тканью, формирование грануляционной ткани [130].

Возможно образование полости, окружённой плотной фиброзной капсулой. Сосуды в окружающей костной ткани расширены, наблюдается рассасывание костной ткани.

### 1.5 Рентгенологические методы исследования в диагностике и лечении хронического апикального периодонтита

Первичным в обследовании пациента с подозрением на ХАП является анализ субъективных (жалобы, анамнез) и объективных (осмотр, зондирование, перкуссия, пальпация, конусно-лучевая компьютерная томография) данных [105; 81; 193; 188].

Методы лучевой диагностики занимают лидирующие позиции в современной стоматологии [142; 105; 193; 188]. Это обусловлено неуклонным прогрессом в создании диагностического оборудования и программного обеспечения [142; 105; 135]. Современные методы визуализации позволяют определить состояние периапикальных тканей, наличие и выраженность их повреждения, провести дифференциальную диагностику, оценить качество эндодонтического лечения, степень obturации корневых каналов, динамику и прогноз заболевания [142; 13; 111; 175; 193; 188].

Также эти методы обладают максимальной информативностью и не требуют инвазивного вмешательства [28; 23; 193; 176]. Рентгенологические методы исследования являются основными в диагностике периапикального воспалительного процесса [7; 274].

Традиционными рентгенологическими методами исследования в практической стоматологии являются внутриротовая дентальная рентгенография и ортопантомография [81; 176].

Ортопантомография (ОПТГ) позволяет получить развёрнутое изображение всех зубов с челюстями, прилежащими отделами лицевого скелета, может быть отнесена к первичным рентгенологическим исследованиям [176]. На сегодняшний день ОПТГ, в абсолютном большинстве случаев, это цифровой метод исследования, позволяющий за короткий промежуток времени получить качественное изображение с возможностью последующей графической обработки и записи на цифровые носители.

ОПТГ позволяет проводить контроль всех этапов лечения (штифты, импланты, качество пломбирования каналов) и оценивать динамику течения заболевания [176].

При исследовании твёрдых тканей зуба ОПТГ дает возможность оценить целостность тканей, наличие и характер воспалительного процесса, особенности анатомического строения СКК, заподозрить наличие

новообразований, выявить дефекты предшествующего эндодонтического лечения [176].

Тем не менее, внутриротовая денральная рентгенография и ОПТГ не позволяют в полной мере оценить анатомические особенности СКК при наличии дополнительных каналов, ответвлений, карманов, трудновизуализируемые зоны деструкции костной ткани, характер незначительных склеротических изменений, что может явиться предиктором неэффективности дальнейшего эндодонтического лечения [23; 176].

Для оценки тяжести состояния пациента, степени повреждения и деструкции в периапикальных тканях, а также эффективности проводимого лечения проводится рентгенологическое исследование с использованием прицельной радиовизиографии [28; 101; 139; 137]. Внутриротовая контактная радиовизиография позволяет выполнять прицельные рентгеновские снимки зубов с достаточно невысокой лучевой нагрузкой на пациента [101; 139].

При первичном обследовании пациента этот метод дает возможность определить рабочую длину корневого канала, а в процессе лечения - обеспечить контроль качества obturации корневого канала [97]. При этом исследуется состояние краевой и перирадикулярной кости, непрерывность периодонтальной щели вдоль всего контура корня [101]. До начала и в отдаленные сроки (через 1, 3 и 6 месяцев) после эндодонтического лечения визиографическое обследование дает возможность оценить степень изменения очага деструкции в периапикальных тканях (РАI индекс по Orstavik) [101; 97; 193; 188].

Однако визуальный контроль деструктивных процессов периапикальной области при этом методе исследования носит субъективный характер. Хронический гранулирующий периодонтит рентгенологически, как правило, проявляется наличием очага резорбции костной ткани у корня зуба с разрушением компактной пластинки. Активный процесс разрушения костной ткани, видимый рентгенологически, в литературе часто описывается как «языки пламени», длительное течение заболевания без явных клинических обострений способствует развитию склеротических изменений, формированию гиперцементоза, иногда рентгенологически можно выявить свищевой ход, но ввиду ограничения двумерной проекции трехмерных структур, свищевые ходы зачастую могут остаться нераспознанными [81].

Объективным методом определения оптической плотности костной ткани в периапикальной области является оптическая денситометрия, которая может проводиться методом радиовизиографии или дендральной компьютерной-томографии. Денситометрия позволяет определять плотность костной ткани, проводить динамический контроль процессов ремоделирования костной ткани в очаге деструкции после проведенного эндодонтического лечения [131].

Для оптимального планирования лечения зачастую необходима объемная визуализация патологического очага с целью объективного представления его размеров, характера деструкции, взаимоотношения с зонами интереса (максиллярным синусом, сосудисто-нервным пучком) [135; 24; 262; 221; 188]. Эти возможности предоставляет конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ).

КЛКТ - это современный метод диагностики, разработанный специально для исследований в области лицевого скелета [112; 135; 63; 192; 229]. КЛКТ дает возможность анализа трёхмерного изображения исследуемой области. Трёхмерное изображение для эндодонтических целей является значительно более информативным в сравнении с двумерными методиками исследования [135; 262; 188]. Так двумерное изображение значительно менее информативно в вопросах точного анатомического расположения структур в пространстве, так как изображения могут накладываться друг на друга, искажая данные о наличии и взаимоотношении патологического очага с окружающими анатомическими объектами [135; 262; 192; 188].

Так возможно неверное толкование анатомических особенностей корневых каналов, положения очага деструкции в периапикальных тканях [262; 188; 229]. Примером может служить то, что периапикальные изменения, находящиеся в пределах губчатой кости, на рентгенологических снимках могут не визуализироваться, а воспалительный очаг аналогичного размера будет различим на рентгенограмме при локализации в области тонкого слоя внешней кортикальной пластинки, на другом же участке периапикальные изменения могут остаться незамеченными ввиду толстого кортикального вещества [137; 262; 193; 188]. Значительные диагностические трудности возникают при патологических процессах в области верхушки корня в премолярах и молярах верхней челюсти, где однозначно происходит наложение теней зубов друг на друга [81; 262; 192; 188; 229; 274]. Двумерное изображение в современной реалии можно назвать недостаточным для планирования эндодонтического лечения [137; 262; 188].

Трёхмерная компьютерная томография – это объективный и высокоинформативный метод визуализации, позволяющий распознать и оценить наличие патологического очага при ХАП, особенности строения СКК, состояние окружающих тканей, провести дифференциальную диагностику [105; 135; 81; 262; 175; 192; 188].

Степень резорбции костной ткани, сроки и характер восстановления кости после проведенного консервативного лечения оценивают рентгенологически, а также с использованием индекса Хаунсфилда, который определяют по результатам компьютерной томографии [42; 175; 192; 188].

Отличие КЛКТ от классической компьютерной томографии является, прежде всего, более быстрое время проведения диагностической процедуры, меньшая лучевая нагрузка на пациента (до 40-60 мкЗв) [105; 63; 192; 188]. Специальное программное обеспечение позволяет изучить весь объект, параллельно изучая осевые (аксиальные), корональные (фронтальные) и сагиттальные 2Д-изображения его срезов [105; 63; 192; 188].

Денситометрическая составляющая КЛКТ позволяет верифицировать патоморфологическую фазу процесса. КЛКТ с денсительной денситометрией в 100% случаев позволяет распознать хронический гранулирующий периодонтит на любой стадии процесса за счет анализа коэффициента поглощения периапикальных тканей - дифференциального критерия экспресс-диагностики периодонтита, а также за счет прямой визуализации дефекта периапикальных тканей - морфологической основы хронического гранулирующего периодонтита [137; 175; 274].

КЛКТ с денситометрией можно назвать «золотым стандартом» диагностики патологического процесса периапикальных тканей [137; 175; 211].

При сравнении методик по информативности после проведенного ранее эндодонтического лечения, при оценке расположения патологического очага к максиллярному синусу, сосудисто-нервному пучку, оценке состояния окружающих структур – однозначное преимущество за КЛКТ [105; 135; 192; 188]. Справедливости ради стоит отметить, что информативность так же зависит от конкретного патологического процесса, так при хроническом апикальном фибринозном периодонтите, контактная прицельная рентгенография – значимая ступень обследования, что же касается гранулирующего и гранулематозного периодонтита – проведение КЛКТ - абсолютная необходимость [105; 23; 188; 274].

При сравнении КЛКТ, контактной прицельной рентгенографии, ОПТГ при изучении патологического очага и состояния окружающих тканей при хроническом периапикальном воспалительном процессе, доказана наибольшая информативность КЛКТ [23; 175; 192; 188; 274].

Диагностическая чувствительность ОПТГ при оценке очага деструкции при ХАП почти в три раза ниже в сравнении с КЛКТ [175; 188].

При сравнении информативности КЛКТ и визиографии не стоит недооценивать форму ХАП. Так при фиброзном периодонтите значимых различий в информативности КЛКТ и контактной прицельной визиографии не выявлено [23; 175; 192; 188; 274].

Абсолютным показанием к проведению КЛКТ является планирование повторного лечения с сохранением зуба [24; 175; 211]. Только этот метод визуализации дает возможность объективной оценки ранее проведенного

эндодонтического лечения (степень obturации корневых каналов, характер использованного ранее материала) [135; 24; 175; 211; 188].

Сложно переоценить роль КЛКТ в дифференциальной диагностике и окончательной верификации диагноза. Так при хроническом гранулирующем периодонтите создаются условия для четкой подборки и интерпретации рентгенологических данных [137; 211; 274]. Есть работы, в которых описывают клиническое сходство хронического периапикального воспаления и темпоромандибулярной дисфункции, когда возникновение максиллярного синусита было не что иное, как следствие развития хронического апикального периодонтита [135; 24; 192; 188].

Для своевременной диагностики *Dens invaginatus (dens in dente)*, одной из распространенных мальформаций зубов, следует проводить рентгенологическую диагностику всех латеральных верхних резцов с визуально обнаруженной слепой ямкой [11].

На сегодняшний день адекватное рентгенологическое обследование необходимо на всех этапах лечения ХАП, начиная с этапа планирования лечения вплоть до рентгенологического исследования в отдаленные сроки [105; 81; 192; 211; 188; 274].

## 1.6 Особенности методов лечения хронического апикального периодонтита

Несмотря на многочисленные исследования, проблема лечения ХАП остается актуальной, что обусловлено распространенностью заболевания, достаточно высокой частотой обострений, как в ранние, так и отдаленные сроки наблюдения [34; 69; 155].

Лечение ХАП направлено на санацию корневых каналов, удаление патогенной микрофлоры, активацию процессов регенерации в периапикальной области и качественную obturацию для предупреждения реинфекции СКК и тканей периодонта [69].

Учитывая, что патогенные микроорганизмы в СКК недоступны действию системных антимикробных препаратов, механизмам иммунной защиты, необходимость своевременного эндодонтического лечения не вызывает сомнения [34].

Серьезной проблемой в нашей стране остается низкая эффективность эндодонтического лечения ХАП, что влечет за собой потерю зубов, развитие воспалительных одонтогенных осложнений, результатом чего является значительное снижение качества жизни пациентов [110].

При ХАП основным принципом лечения является выявление причин,

заболевания и их устранение.

При медикаментозном периодонтите обязательным является устранение лекарственного вещества, вызвавшего воспаление, с последующим промыванием растворами антисептиков, ферментов, антидотов (при возможности), антифлогистиков. После этого на очаг поражения накладывается временная герметичная повязка.

Главной задачей при лечении травматического периодонтита является устранение повреждающего фактора (пломба, коронка, вкладка).

При инфекционном периодонтите основной мишенью воздействия является патогенные микроорганизмы. Kakehashi и соавторы (1965), Moller и соавторы (1981) экспериментально показали, что воспалительные и деструктивные процессы вокруг верхушки зуба протекают обязательно с участием микроорганизмов корневого канала [58]. Развитию микробного воспаления способствует сложная анатомия СКК, способность патогенных микроорганизмов проникать в дентинные каналы на глубину до 300 мкм, анаэробные условия, наличие питательной среды (некротизированная пульпа, белки слюны, тканевая жидкости периодонта) [58; 119].

Эффективность консервативного лечения ХАП зависит от используемых методов обработки СКК, пломбирования, реставрации, а также от индивидуальных особенностей организма пациента, иммунореактивности и наличия сопутствующей патологии [110; 4]. На результаты эндодонтического лечения так же оказывают влияние исходное состояние пульпы, перирадикулярных тканей, анатомические особенности СКК, ятрогенные факторы, травматические воздействия. Огромное влияние на процессы заживления, восстановления и регенерации костной ткани оказывают конституциональные особенности строения челюстно-лицевой области, что требует индивидуального подхода при выборе методов лечения ХАП, который зависит от множества факторов: жалоб пациента, выраженности клинических симптомов заболевания и анатомо-физиологических особенностей [110; 243; 271].

Большое значение в выборе методов лечения имеет анатомическое строение зуба, так как атипичное строение корня, либо его значительная изогнутость не позволяют обеспечить адекватный доступ, провести качественную санацию воспалительного очага, результатом чего, становится отсутствие положительного эффекта проводимой терапии. Также важную роль играет состояние зуба, проводилось ли ранее его лечение и последствия этого лечения [160].

Отдельной проблемой является возможность обеспечения доступа к пораженному зубу в связи с сопутствующей патологией. И немаловажное

значение имеет возможность реставрации анатомической формы коронковой части зуба после лечения.

Первым этапом лечения ХАП является создание доступа к очагу поражения. Далее производится препарирование корневого канала. При проведении современного эндодонтического лечения важнейшей задачей является очищение (стерилизация) системы эндодонта, удаление остатков воспаленной пульпы, инородных веществ, дентинных опилок и смазанного слоя дентина [136; 118; 100]. При всех видах ХАП, сопровождающихся некротизированием тканей, обязательным является их удаление. Некрэктомия следует производить при максимально возможном сохранении коронковой части зуба. Важно отметить, что при препарировании корневого канала проводится формирование устьевого, средней трети и околоверхушечной (апикальной) части канала для окончательной обработки и трехмерной obturации.

Качественно проведенная инструментальная обработка корневого канала значительно снижает количество патогенных микроорганизмов, однако оставшиеся являются причиной прогрессирования заболевания, рецидивов [154]. Механическая обработка СКК позволяет уменьшить число микроорганизмов в 100–1000 раз, а полностью очистить СКК удается только в 20–30 % случаев. В связи с этим обязательной является медикаментозная обработка корневых каналов [153; 228].

Тщательная механическая обработка СКК делает возможным эффективное медикаментозное воздействие на патогенную микрофлору СКК, что определяет успех эндодонтического лечения. Учитывая сложность строения СКК, особенности одонтогенной микрофлоры, формирование биопленок, медикаментозная обработка СКК является важнейшим этапом в эндодонтическом лечении [160; 119].

Современные принципы эндодонтического лечения ХАП предполагает не только качественную хемомеханическую обработку и obturацию СКК, но и использование адекватных средств медикаментозного воздействия [80; 12; 100]. Одним из предикторов эффективности эндодонтического лечения при ХАП является использование современных медикаментозных средств для обработки корневого канала. В настоящее время уровень фармакологического обеспечения позволяет осуществлять выбор препаратов с учетом клинической картины заболевания, выбора методов лечения и индивидуальных особенностей пациента [95; 12].

При лечении периодонтита обычно медикаментозные препараты вводят в корневой канал до верхушечного отверстия [39]. Однако в некоторых клинических ситуациях проводится заапикальная терапия, т.е.

медикаментозные препараты выводят за верхушку корня зуба, что обеспечивает непосредственное влияние на периапикальные ткани и повышает интенсивность процессов регенерации в них [160].

Для медикаментозной обработки используют растворы антисептиков (гипохлорит натрия в концентрации от 2,5 до 3%, 0,05 % хлоргексидин, 3% раствор перекиси водорода, мирамистин) [134; 260; 263]. Также возможно использование комплексонов (хелатов), особенно ЭДТА. Их применение облегчает прохождение, очистку и формирование канала. При выраженной болевой и воспалительной реакции проводят обезболивающую и противовоспалительную терапию, возможно использование антибиотиков и антимикробных лекарственных средств [134; 128; 155; 263].

Наиболее широко применяемым ирригантом в эндодонтии является гипохлорит натрия [58; 134; 153; 263]. Его использование позволяет повысить степень очистки СКК до 40–60 % [58; 263]. Показано, что стандартное использование 3% раствора гипохлорита натрия для обработки СКК не обеспечивает их стерильности [134; 80; 95; 12].

При воздействии гипохлорита натрия образующиеся радикалы разрушают биопленку и способствуют уничтожению микроорганизмов. Так, применение 5,25% раствора гипохлорита натрия в течение 40 минут эффективно очищает СКК от *Enterococcus faecalis* [263].

Однако помимо высокой эффективности гипохлорит натрия вызывает деструкцию витальных клеток тканей периодонта. Выведение гипохлорита натрия за верхушку зуба ведет к появлению отека и болевой реакции, а высокие концентрации гипохлорита натрия могут вызвать ожог тканей.

Значительно повышается эффективность гипохлорита натрия при его сочетании с поверхностно-активными веществами. По данным ряда авторов выявлена высокая степень очистки СКК при использовании ирриганта «HYPOCLEAN» [33; 201]. «HYPOCLEAN» - это двухкомпонентный материал, в состав которого входит гипохлорит натрия и два поверхностно-активных вещества. «HYPOCLEAN» характеризуется низким поверхностным натяжением (29,13 мДж/м<sup>2</sup>), что значительно повышает его эффективность в обработке СКК, в т.ч. труднодоступных участков, а также позволяет проникать в глубину дентинных канальцев, растворять некротизированные ткани пульпы, эффективно уничтожать патогенные микроорганизмы, в том числе в составе биопленки [33; 201].

В эндодонтии в качестве ирриганта и внутриканальной повязки широко используется хлоргексидин [58]. Хлоргексидин в форме геля обладает вязкостью, обеспечивающий длительный контакт со стенками корневого канала и дентинными канальцами, водорастворимостью и более низкой токсичностью

[58]. Хлоргексидин обладает высокой активностью в отношении *E.faecalis*, которая, однако, снижается при его длительном использовании.

Kanoriya D. и соавторами [189] установлено, что сублингвальное применение 0,75% геля борной кислоты в качестве дополнения к механической обработке СКК существенно улучшает результаты лечения ХАП.

Применение антимикробных препаратов существенно повышает результативность очистки корневого канала [154; 260; 263; 272; 172; 173]. Но, в связи с ростом антибиотикорезистентности патогенных микроорганизмов, постоянно проводится поиск более эффективных антимикробных препаратов, а также методов сочетанного воздействия при проведении антисептической обработки корневого канала при ХАП [120].

Показана эффективность применения в эндодонтическом лечении ХАП препаратов «Имозимаза» и «Холисал», обладающих антисептическим, антимикробным, противовоспалительным, некролитическим действием и улучшающих репаративные процессы [22]. Имозимаза – фермент, полученный в результате иммобилизации бактериальных протеиназ из *Bacillus subtilis* на химически инертном водорастворимом полимере. «Имозимазу» используют для ирригации СКК, а гель «Холисал» - для временного пломбирования [22]. Использование препарата «Имозимаза» обеспечивает достаточно высокую степень очистки СКК, не вызывая болевой реакции у пациентов, что свидетельствует об отсутствии раздражающего и токсичного воздействия на ткани периодонта [22].

Yuanita T. и соавтор [273] показали эффективность внутриканального применения прополиса «East Java» при лечении крыс (Wistar) с индуцированным ХАП. Использование прополиса «East Java» статистически значимо улучшало процессы регенерации костной ткани [273].

Учитывая значительные иммунологические сдвиги при ХАП - участие иммунных механизмов в течение воспалительного процесса, подавление неспецифической резистентности, изменение активности клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, нарушения в системе местного иммунитета, формирование иммунодефицитного состояния пациента, участие в процессах деструкции и ремоделирования костной ткани, возникновении рецидивов заболевания, представляется необходимым использование иммуномодулирующих препаратов в лечении ХАП [103; 17; 48; 225; 249; 169; 202; 210].

Замулиным Д.О. [48] показано, что включение в комплексную терапию детей с хроническим гранулирующим периодонтитом «Дерината», «Доксициклина» и «Тыквеола» существенно улучшает результаты лечения.

Герасимовой Л.П. и соавторами [34] установлено, что применение в

терапии ХАП иммуномодулятора «Полиоксидоний» значительно повышает эффективность санации корневого канала: отмечено снижение количества грамположительных кокков в 4,6 раза, а грамотрицательных кокков – в 4 раза, что, соответственно, в 1,5 и 1,25 раз выше, чем в группе сравнения, получавшей стандартное лечение.

Среди иммуномодуляторов особого внимания заслуживает препарат «Галавит».

Иммуномодулятор «Галавит» был разработан группой исследователей Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова. Препарат зарегистрирован в России в 1997 г. и рекомендован к использованию в виде сухого порошка для приготовления раствора для инъекций [116]. Активное действующее вещество — 5-амино-1,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрофталазин-2-ид натрия дигидрат.

«Галавит» обладает не только иммуномодулирующей и противовоспалительной активностью, но и антиоксидантными, анксиолитическими и гепатопротекторными свойствами [45; 77; 44].

Важной особенностью «Галавита» является то, что он оказывает нормализующее влияние практически на все звенья иммунной защиты, устраняет гиперактивацию как макрофагов, так и лимфоцитов, восстанавливает функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов [116]. Препарат оказывает регулирующее влияние на функциональную активность мононуклеарных фагоцитов, обратимо снижает гиперпродукцию провоспалительных цитокинов активированными макрофагами (TNF- $\alpha$ , IL-1) в условиях острого воспаления, восстанавливает их антигенпрезентирующую функцию, нормализует синтез антител (IgM, IgG, IgA), регулирует пролиферацию Т- и В-лимфоцитов и повышает активность натуральных киллеров (NK) [116].

«Галавит» стимулирует неспецифическую резистентность организма, повышая, в том числе противоинфекционный иммунитет, что может быть опосредовано активирующим влиянием препарата на фагоцитарную и микробицидную активность нейтрофилов [53; 116].

Даниленко Р. и соавторами [41] показано, что «Галавит» активирует кислороднезависимые микробицидные системы нейтрофильных гранулоцитов, что имеет важное значение в киллинге патогенных микроорганизмов.

Выраженное противовоспалительное действие «Галавита» обусловлено способностью уменьшать синтез TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 и других провоспалительных цитокинов и белков острой фазы активированными макрофагами [53; 159]. В тоже время «Галавит» повышает синтез противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10), что приводит к уменьшению длительности и тяжести

воспалительного процесса [53; 41].

«Галавит» как иммуномодулятор применяется в комплексной терапии вторичных иммунодефицитных состояний при инфекционных заболеваниях различной этиологии, острых кишечных инфекциях, гнойно-септических процессах, хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, при хронических воспалительных заболеваниях на фоне вторичной иммуносупрессии [15; 32; 29; 35, 36]. «Галавит» используется для иммунокоррекции при проведении химио- и лучевой терапии у онкологических больных [54; 107].

Гариповым Р.М. и соавторами [32] выявлено, что применение препарата «Галавит» на ранней стадии системной воспалительной реакции способствует уменьшению ее тяжести, а на поздней – предупреждает развитие недостаточности неспецифических и специфических механизмов иммунной защиты, снижая количество гнойных осложнений.

Бурковым И. В. и соавторами [21] показано, что «Галавит» стимулирует регенеративные процессы, ускоряет рост мелкозернистых грануляций с активной эпителизацией ран. Ускорение процессов репарации под влиянием «Галавита» происходит вследствие увеличения синтеза ростовых факторов фагоцитарными клетками. Препарат уменьшает зуд, препятствует образованию гипертрофических рубцов в зоне термических поражений [21].

В ряде исследований выявлена антиоксидантная активность «Галавита» [26; 127; 41; 251].

Артюшковой Е.Б. и соавторами [159] показано, что «Галавит» уменьшает содержание конечных продуктов перекисного окисления липидов, оказывая нормализующее влияние на состояние оксидантно-антиоксидантной систем организма и предупреждая развитие оксидативного стресса.

«Галавит» также оказывает антитоксическое действие [77; 46].

Применение «Галавита» у больных с хроническим пиелонефритом и мочекаменной болезнью существенно улучшило результаты лечения, что обусловлено не только противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами, но антитоксическим, антиоксидантным и мембраностабилизирующим эффектами [46]. Ермишиной В.И. и соавторами [46] установлено, что «Галавит» нормализует структурно - функциональное состояние клеточных мембран, что обусловлено, прежде всего, стабилизацией липидной фазы клеточных мембран, а также снижает выраженность процессов пероксидации.

Установлено, что «Галавит», помимо иммуномодулирующего и противовоспалительного и антиоксидантного действия, оказывает анксиолитическое и гепатопротекторное действие [109; 74].

Еще в 2007 году Барышниковой М.А. и соавторами [116] установлено, что сублингвальная форма препарата «Галавит» оказывает иммуномодулирующее действие аналогичное таковому при использовании инъекционной формы препарата. При этом наблюдается увеличение содержания NK-клеток, CD25+ лимфоцитов без увеличения уровня CD4+ [116]. При использовании сублингвальной формы Галавита, так же, как инъекционной, отмечается увеличение продукции IL-12, что может быть связано с усилением секреции этого цитокина дендритными клетками, а увеличение интерферона- $\gamma$  - с активацией NK-клеток [116].

Таким образом, «Галавит» оказывает иммуномодулирующее, противовоспалительное действие вследствие уменьшения синтеза провоспалительных цитокинов активированными макрофагами, нормализует уровень иммуноглобулинов, повышает фагоцитарную и микробицидную активность нейтрофилов [77]. «Галавит» повышает эффективность лечения хронических инфекционно-бактериальных и вирусных инфекций, снижает риск развития рецидивов. Клинические исследования не выявили местных и общих нежелательных лекарственных реакций, в том числе аллергических [77].

Также в ряде исследований показана эффективность применения Галавита в стоматологии [133; 30; 164; 143; 57].

По данным Казариной Л.Н. и соавторов [57] «Галавит» нормализует цитокиновый профиль и снижает уровень ионов тяжелых металлов у стоматологических пациентов с непереносимостью металлических сплавов в полости рта.

В исследованиях Успенской О.А. [144] выявлено, что применение «Галавита» в комплексной терапии афтозного стоматита у женщин с урогенитальной инфекцией обеспечило повышение уровня лизоцима, SIgA, нормализовало уровень IgG и коэффициент сбалансированности факторов местной защиты.

Шевченко Е.А. и соавторами [158] показано, что применение «Галавита» в комплексной терапии афтозного стоматита на фоне урогенитальной инфекции обеспечивает повышение уровня sIgA, что свидетельствует о нормализующем влиянии препарата на показатели местного иммунитета у данной категории пациентов.

Михальченко В.Ф. и соавторами [164] выявлен выраженный эффект включения в терапию больных рецидивирующим афтозным стоматитом, в том числе афтозом Сеттона иммуномодулятора «Галавита». Использование «Галавита» снижало интенсивность болевого синдрома, воспалительного процесса, усиливало эпителизацию элементов поражения [164]. Полная эпителизация афт и выздоровление пациентов наблюдались к 10-му дню и

эффект сохранялся в течение 12 месяцев. При продолжении приема «Галавита» срок ремиссии значительно удлинился [164].

Применение «Галавита» в лечении больных с рецидивирующим афтозным стоматитом значительно улучшило состояние пациентов, уменьшило выраженность клинических симптомов заболевания, ускорило сроки заживления [133]. Большая эффективность препарата наблюдалась при 10-дневном курсе лечения по сравнению с 5-дневным [133].

Также выявлена эффективность «Галавита» при лечении заболеваний пародонта [20; 5; 30; 160; 82].

Показано, что «Галавит» в составе биопленки «Диплен-Г» существенно повышал спонтанную и активированную зимозаном хемилюминисценцию нейтрофилов, что свидетельствует об активирующем влиянии препарата на функциональную активность нейтрофилов без выраженного истощения клеточных ресурсов при оптимальной концентрации 5 мкг на 1 кв. см в составе растворимой стоматологической биопленки «Диплен-Г» [160]. Однако в условиях гиперактивации «Галавит» снижал интенсивность образования активных форм кислорода, что свидетельствует о его нормализующем влиянии на функциональное состояние нейтрофилов [160]. Также «Галавит» повышал показатели фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов, их поглотительную активность [160].

Инъекции «Галавита» в переходную складку в течение 20 дней при лечении катарального гингивита существенно повышали эффективность проводимого лечения [82]. Использование «Галавита» обеспечило уменьшение симптомов заболевания, сосудистую проницаемость, повышение активности защитных механизмов полости рта, усиление процессов регенерации тканей пародонта, снижение риска рецидивов заболевания [82].

Таким образом, препарат «Галавит» обладает не только иммуномодулирующей и противовоспалительной активностью, но и антиоксидантными свойствами, что предполагает его высокую эффективность применения при лечении ХАП.

При ХАП также наблюдается активация процессов перекисного окисления липидов, что влечет за собой развитие оксидативного стресса [235; 234]. О важности включения в комплексную терапию хронического АП препаратов с антиоксидантной активностью свидетельствуют результаты исследований Li M. и соавторов [220]. Показана высокая эффективность включения в терапию хронического периодонтита «Проантоцианидинов» и «Секнидазола» после скейлинга и корневой терапии [220]. Проантоцианидины – мощные антиоксиданты, подавляющие процессы перекисного окисления липидов. Проантоцианидины оказывают антиатерогенное действие, снижают

риск сердечно-сосудистых заболеваний, риск развития онкопатологии. Проантоцианидины улучшают реологические свойства крови, снижают агрегацию тромбоцитов и показатели свертываемости крови, улучшают кровоснабжение органов и тканей. Также проантоцианидины уменьшают биодоступность ряда токсических металлов. Включение проантоцианидинов в лечение хронического периодонтита сокращало сроки терапии, улучшало состояние пациентов [220]. Включение секнидазола, оказывающего бактерицидное действие в отношении большинства анаэробных микроорганизмов, простейших, в комплексное лечение пациентов с ХАП, обеспечило лучший клинический результат [220].

Установлено, что включение в терапию больных ХАП препаратов, обладающим иммуномодулирующими, мембранопротекторными и антиоксидантными свойствами существенно повышает эффект лечения, что сопровождается снижением уровня провоспалительных цитокинов (TNF, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ИЛ-2), уровня компонентов системы комплемента - C3, C4, C5, малонового диальдегида - MDA и повышением активности каталазы и супероксиддисмутаза - СОД [51; 71; 235; 234].

Таким образом, результат эндодонтического лечения предопределяется, прежде всего, качеством проведения дезинфекции СКК [58]. Несмотря на проведенную инструментальную и медикаментозную обработку корневого канала при лечении хронического АП, часто сложности анатомического строения СКК не позволяют обеспечить достаточную санацию [64]. Даже после качественно проведенной инструментальной обработки и ирригации в СКК сохраняются микроорганизмы, которые размножаются и вновь заселяют корневые каналы в период между посещениями, что определяет прогрессирование воспалительного процесса и развитие периапикальных изменений [58]. В результате патогенные микроорганизмы способствуют рецидиву деструктивных процессов и сенсбилизации организма [64].

В связи с этим необходимо совершенствование технологии медикаментозной обработки с использованием известных препаратов, а также поиск других эффективных средств и методов для медикаментозной обработки СКК [134]. Так, при ХАП достаточно широко применяются физиотерапевтические методы лечения: депофорез, лекарственный электрофорез, ультразвуковая терапия, озонотерапия, которые усиливают действие медикаментозных средств [69].

При затруднении проведения эффективной инструментальной и медикаментозной обработки СКК при хроническом АП возможно использование депофореза гидроокиси меди-кальция [148; 115]. Это метод дозированного электрофореза комплексного ионного метастабильного

соединения – гидроксида меди-кальция, который содержит заряженные наночастицы гидроксикупрата,  $\text{OH}^-$  – ионы и ионы коллоидной гидроокиси меди.

Метод депофореза гидроокиси меди-кальция обеспечивает перманентную стерилизацию недоступных для механической обработки ответвлений и отверстий СКК [148; 115].

Метод депофореза гидроокиси меди-кальция позволяет достичь положительный результат при первичном лечении хронического АП в 95% случаев [115]. При использовании метода депофореза отмечается меньшая потеря зубных тканей, а, следовательно, сохраняется механическая стабильность корня, что облегчает проведение ортопедического лечения при его необходимости.

Кроме того депофорез гидроокиси меди-кальция повышает активность остеобластов в периапикальных тканях [69].

Так же, благодаря воздействию ионов меди наблюдается восстановление деструктивного очага уже через 6 – 12 месяцев, в то время как при традиционном эндодонтическом лечении восстановление костной ткани затягивается часто до 2-3 лет [115].

Однако проведение депофореза по общепринятой методике при повторном лечении хронического периодонтита обеспечивает элиминацию не более 33% патогенной микрофлоры СКК [148].

Федоровой Ф.М. [148] предложено проведение депофореза с предварительной ультразвуковой обработкой СКК и дополнительным местным применением комплекса антимикробных препаратов (леворин, ципрофлоксацин, метронидазол). Использование этого лечебного алгоритма позволяет удалить до 85% микрофлоры, высеваемой из СКК [148].

Рядом авторов показана эффективность применения депофореза гидроксида меди-кальция по А. Кнаппвосту при ускоренном методе лечения осложненного кариеса и деструктивных форм АП у пациентов пожилого возраста при подготовке к протезированию [102; 149; 155]. Использование этого метода позволяет быстро купировать воспалительный процесс, обеспечить стерильность в СКК, ускорить процессы восстановления костной ткани, а также импрегнировать дентин корня сульфидом меди [102; 149]. Применение депофореза гидроксида меди-кальция существенно улучшает результаты эндодонтического лечения [102; 149].

Другим широко применяемым физиотерапевтическим методом лечения АП является лекарственный электрофорез. При применении внутриканального электрофореза обеспечивается лучшее проникновение в ткани периодонта диссоциированных ионов лекарственных препаратов (антимикробные средства,

антисептики, ферменты и др.), что повышает их эффективность [69].

Так же следует отметить применение ультразвука в терапии АП. При использовании ультразвука создаются пузырьки пара (эффект кавитации) и вихревые потоки вокруг эндодонтической насадки, в результате чего происходит разрушение детрита корневого канала и нагревание антисептических растворов [69].

Рядом авторов показано, что использование ультразвука для активации раствора гипохлорита натрия позволяет предупредить развитие рецидивов после постоянной обтурации, улучшает результаты лечения [147; 134; 118, 117; 243].

Беленовой И.А. и соавторами [134] установлено, что после медикаментозной обработки корневых каналов 3% раствором гипохлорита натрия с использованием ультразвукового воздействия аппаратом «Mini Master plus» (EMS, Швейцария) при лечении хронического АП рост патогенных микроорганизмов отсутствовал в 95% случаев.

Результаты исследования Розенбаум А.Ю. и соавторов [118] выявили, что применение 3% раствора гипохлорита натрия с последующей обработкой ультразвуком «NSK Various 750» на режиме Endo в течение 2-х минут существенно повышает эффективность антимикробной обработки корневого канала.

В.И. Днестранским [43] показано, что при лечении хронического деструктивного периодонтита применение глубокого фторирования корневого канала ликвидами, ультразвуковая обработка силера непосредственно в корневом канале значительно улучшает результаты лечения, что сопровождается нормализацией показателей местного иммунитета: снижением уровня sIgA в 2,5 раза, а лизоцима – в 1,5 раза.

Рядом авторов показана эффективность использование ультразвуковой ирригации СКК при лечении ХАП, в том числе у пожилых пациентов [59; 259].

Каракова К.Г. и соавторы [136] показали эффективность использования фотоактивируемая дезинфекция (Helbo, Австрия). В основе этого метода лежит образование активных форм кислорода в биопленке, которые и обеспечивают гибель микроорганизмов. Использование этого метода позволяет проводить лечение ХАП в одно посещение, уменьшает выраженность болевой реакции, почти в 1,5 раза снижает количество осложнений и ускоряет процесс устранения очагов костной деструкции [136].

Одним из эффективных методов ирригации корневых каналов является применение озона (концентрация озона в физиологическом растворе – 2000 мкг/л) [153; 264]. Озонотерапия оказывает антимикробное, противовоспалительное, анальгезирующее, иммуномодулирующее и

дезинтоксикационное действие [64; 155; 264]. Кроме того, озонотерапия позволяет уменьшить количество используемых сильнодействующих антисептиков, в том числе 3 – 5% раствора гипохлорида натрия, оказывающего токсическое и алергизирующее действие [69; 264].

Самохиной В.И. [120] показано, что при лечении детей с АП использование озонирования внутриканального дентина постоянных зубов с незавершенным формированием корня даже при 1-кратном воздействии позволяет существенно уменьшить уровень обсемененности факультативными анаэробами. Наибольшую эффективность проявляет метод сочетанного применения озона с контактной дарсонвализацией [121].

Максимовской Л.Н. и соавторами [62] выявлено, что при лечении ХАП применение озонотерапии для антисептической обработки СКК, после традиционной инструментальной и медикаментозной обработки, позволяет значительно снизить уровень микробной обсемененности (в 2 – 5 раз), особенно грамотрицательных анаэробных микроорганизмов. Это сопровождалось снижением частоты прогрессирования патологического процесса, полным восстановлением периапикальных тканей более чем в 60% случаев [62].

При лечении ХАП в последние годы широко применяется лазеротерапия [73; 154]. Это обусловлено высокой точностью лечебного воздействия, глубоким проникновением в биологические ткани (до 50 мм), щадящим влиянием на слизистую оболочку ротовой полости и мягкие ткани [85; 73]. Исследованиями последних лет установлено противовоспалительное действие диодного лазера, и способность стимулировать процессы регенерации. Особого внимания заслуживает противомикробное действие диодного лазера [73]. В работах F.Afkhami и соавторов [167], M. Giannelli и соавторов [185], E.R. Kusek и соавторов [218] показано, что диодный лазер 810 нм оказывает антисептическое, антибактериальное действие и эффективен для очистки СКК. В связи с этим диодные лазеры используются для стерилизации каналов и запечатывания дентинных канальцев [84; 240].

По данным Мамедовой Л.А. и соавторов [85] применение лазерной обработки для дезинфекции СКК обеспечивает воздействие на микробную биопленку, обеспечить высокую степень очистки корневых каналов, что позволяет достичь эффекта в 96,8% случаев и провести лечение АП в одно посещение.

Также бактерицидное действие на патогенные микроорганизмы оказывает диодный лазер 940 нм с наконечником радиального обжига без термического повреждения окружающих тканей [265].

S.B. Vozkurt и соавторами [179] установлено, что диодный лазер оказывает иммуностимулирующее действие, снижает

антибиотикорезистентность патогенной микрофлоры, регулирует функции цементной бляшки *in vitro*.

D. Hoedke и соавторами [194] показано, что применение диодного лазера статистически значимо снижало количество колониеобразующих единиц, подавляло рост анаэробов. Более того, E.M. Decker и соавторы [191] выявили эффективность диодного лазера против микроорганизмов в составе биопленки.

Pesevska S. и соавторами [239] показана эффективность использования низкоуровневого диодного лазера в комплексной терапии больных с хроническим периодонтитом. Применение низкоуровневого диодного лазера обеспечивало выраженный противовоспалительный эффект, что авторы связывают с подавлением экспрессии гена циклооксигеназы-2 [239].

Ряд исследований показал, что диодный лазер оказывает активирующее воздействие на неспецифическую резистентность, повышает активность нейтрофильных гранулоцитов и мононуклеарных фагоцитов, стимулирует клеточный и гуморальный иммунитет [129; 89; 94]. Показано, что при лечении ХАП применение диодного лазера снижало уровень провоспалительных цитокинов (общее количество IL-1 $\beta$  и -6, матриксной металлопротеиназы ММР-1, матриксной металлопротеиназы ММР-8 и матрикс-матриксной металлопротеиназы — TIMP-1), повышало содержание противовоспалительных цитокинов (IL-8), что значительно улучшило результаты лечения [182].

Применение гидродинамического метода ирригации и лазеротерапии при лечении пациентов с хроническими формами АП в 1,3 раза повышает интенсивность восстановления костной ткани в периапикальной области. Показано, что сочетанное использование гидродинамической ирригации (2–3% раствор гипохлорита натрия) и инфракрасного лазерного облучения с длиной волны 0,89 мкм при лечении больных с ХАП позволяет снизить обсемененность СКК до 93,2% [161]. По данным Мозговой Л.А. и соавторов [161] данный метод позволяет достичь полного выздоровления почти в 80% случаев.

Митрониным А.В. и соавторами [90] показана высокая эффективность использования диодного лазера и фотоактивируемой терапии при лечении СКК при хроническом периодонтите. При проведении фотодинамической терапии в качестве фотосенсибилизатора используется раствор хлорида толония, который активируется лазером с длиной волны 635 нм [153].

По сравнению с результатами применения препаратов гидроокиси кальция использование диодного лазера обеспечивает эффективную очистку СКК от патогенных микроорганизмов, повышая клиническую эффективность до 97,7% и 100% случаев соответственно [89]. Также применение диодного лазера позволяет значительно уменьшить количество осложнений и ускорить

процесс репарации костной ткани [90]. Высокую эффективность данная методика оказывает при лечении деструктивных форм хронического АП [155].

Так, при применении физических факторов при проведении инструментальной и медикаментозной обработки значительно повышается степень очистки корневого канала, уменьшает выраженность воспалительных реакций и болевого синдрома [69].

На следующем этапе проводится временное пломбирование канала либо же канал оставляют открытым для лучшего оттока экссудата.

Согласно современным представлениям, при лечении апикального периодонтита полость зуба остается открытой только при наличии гнойной экссудации [69]. Во всех других случаях корневые каналы подлежат временному пломбированию. Для заполнения корневых каналов используют препараты, обладающие антисептическим, антимикробным, противовоспалительным действием, а также способностью активировать процессы регенерации в тканях периодонта [69]. При этом лекарственные средства могут находиться в корневых каналах от нескольких суток до нескольких месяцев [69]. Вероятность реинфицирования зависит от качества пломбирования СКК, полноценной герметизации и использования качественных временных пломб [58].

Результаты многочисленных исследований показывают, что временное пломбирование при лечении АП обеспечивает дезинфекцию СКК, уменьшает выраженность воспалительного процесса, улучшает репаративные процессы, снижает риск развития осложнений [12].

Для временного пломбирования корневых каналов используются вещества, содержащие антисептики, антимикробные препараты, метронидазол, глюкокортикостероиды, гидроксид кальция [69].

Для временного пломбирования СКК при хроническом АП часто используют пасты на основе гидроксида кальция («Апексдент», «Каласепт»), пасты на основе йодоформа («Метапекс»), пасты на основе метронидазола («Эндасепт», «Гриназоль»), пасты на основе глюкокортикостероидов [12].

Наиболее часто для временного пломбирования корневых каналов используется гидроксид кальция [135; 69; 223]. Гидроксид кальция  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  — мелкий порошок белый порошок, малорастворимый в воде (1,19 г/л). При применении гидроксида кальция для временной obturation корневых каналов используют файлы круглого сечения или каналонаполнители [168; 181]. При этом смена пломбировочного материала обычно проводится несколько раз, что по времени может занимать от 1 недели до 12 месяцев [270]. Препарат обладает высокой антимикробной активностью благодаря высокой щелочности и действию активных форм кислорода. Гидроксид кальция проникает в

дентинные каналы, обладает биосовместимостью, является эффективным антисептиком [58; 147; 257]. Также гидроксид кальция оказывает противовоспалительное действие и улучшает процессы репаративной регенерации при деструктивных формах хронических периодонтитов. Препарат останавливает резорбцию костной ткани, а ионы кальция повышают регенерацию кости [69].

Важно отметить, что гидроксид кальция обладает высокой герметизирующей способностью, препятствует продвижению и росту микроорганизмов [58]. При соприкосновении с влагой корневого канала гидроксида кальция увеличивается в объеме в 2,5 раза, закупоривая макро- и микроканалы и обеспечивая тем самым их изоляцию [69].

Не менее важно, что гидроксид кальция хорошо удаляется со стенок канала, не снижая качества постоянного пломбирования корневого канала [58].

Временное пломбирование корневых каналов лечебными нетвердеющими кальцийсодержащими пастами, по данным литературы, является эффективным методом лечения деструктивных форм верхушечного периодонтита, так как оказывает пролонгированное бактерицидное действие и стимулирует остео-, дентино-, цементогенез [63].

Но нельзя не отметить, что при использовании препаратов гидроксида кальция возможно сохранение в СКК ряда патогенных микроорганизмов, также снижена диффузия препаратов гидроксида кальция в глубину инфицированной дентина [136]. Кроме того, длительное воздействие гидроксида кальция на корневую дентин может привести к хрупкости и повышенной ломкости зуба [69].

Антимикробная активность гидроксида кальция при его сочетании с хлоргексидином повышается в отношении резистентных микроорганизмов, в частности, на 100 % подавляет рост *E. faecalis* после 1–2 дней контакта [58].

Исследованиями Шайымбетовой А.Р. и соавторов [153] показана эффективность сочетанного использования нанораствора золота с гидроксидом кальция для временной obturации корневых каналов. Использование наночастиц золота и серебра является одним из новых направлений лечения различных деструктивных и воспалительных процессов в стоматологии [154]. Наночастицы золота и серебра из-за очень большой удельной поверхности и скопления на ней электронов оказывают выраженное антимикробное действие [154]. Сочетанное применение наночастиц золота и гидроксида кальция значительно уменьшало степень обсемененности СКК, ускоряло процессы регенерации костной ткани с уменьшением очага деструкции апикальной части корня зуба уже через 2 месяца [155].

Сараевой Н.Г. и соавторами [123] установлена эффективность

сочетанного применения пасты «Ледермикс», содержащей антибиотик демеклоциклин и глюкокортикостероид триамцинолон, с гидроокисью кальция для временного пломбирования корневых каналов при лечении больных с хроническими формами периодонтита (гранулирующий и гранулематозный). Содержащийся в пасте глюкокортикостероид триамцинолон оказывает выраженное противовоспалительное, противоотечное, противоаллергическое действие, а антибиотик демеклоциклин – выраженное антимикробное воздействие на широкий спектр грамположительной и грамотрицательной микрофлоры корневого канала. В результате использование данной комбинации препаратов обеспечивало быстрое восстановление тканей в периапикальной области в пораженных зубах [123].

Применение гидроксида кальция с пролонгированным антисептическим действием при деструктивных формах ХАП значительно улучшает отдаленные результаты лечения и способствует восстановлению костной ткани [110; 147]. Однако, эффект гидроокиси кальция развивается медленно и, по мнению разных авторов, сроки его введения варьируют от 10-14 дней до 1,5-2 лет.

В отличие от гидроокиси кальция использование препарата «Холисал» для временного пломбирования корневых каналов дает быстрый и значимый клинический эффект. Так, наблюдается значительное снижение болевого синдрома, что обусловлено выраженным противовоспалительным и анальгезирующим действием препарата. Известно, что «Холисал» подавляет активность циклооксигеназы, снижает продукцию простагландинов, а также IL-1 (провоспалительного цитокина), снижает функциональную активность клеток, участвующих в воспалении – нейтрофильных гранулоцитов и мононуклеарных фагоцитов. Важным достоинством препарата является наличие у него антимикробной активности в отношении стафилококков, стрептококков, грамотрицательных микроорганизмов (кишечная, синегнойная палочки, протей, клебсиеллы), анаэробных бактерий, грибов.

Использование препарата «Metapex» для временной obturации СКК с наложением пломбы из стеклоиономерного цемента –«Vitremex» при лечении деструктивных форм хронического периодонтита позволяет уменьшить очаг деструкции через 6 месяцев - в 2 раза, а через 9 месяцев – в 3 раза, что свидетельствует об активирующем влиянии препарата на процессы остеогенеза [91].

Шашмуриной В.Р. и соавторами [63] показана эффективность применения пасты «Calasept» для временного пломбирования корневых каналов зубов при лечении деструктивных форм хронического АП. По результатам КЛКТ через 12 месяцев после лечения выявлено восстановление костной ткани в периапикальных очагах в 55%, а частичное - 45% случаев [63].

По данным Михальченко Д.В. и соавторов [164] использование кальцийсодержащей пасты «Calasept» при лечении хронического АП обеспечило через 6 месяцев после лечения уменьшение очага деструкции в 2 раза в 82,1% наблюдений, а через 12 месяцев – полное восстановление костной ткани в 64,3% случаев.

По данным Бажикова С.С. [12], препарат «Calasept», содержащий гидроокись кальция, оказался неэффективным в отношении одного из важных патогенов при хроническом АП - *Peptostreptococcus spp.* Наибольшая эффективность в отношении патогенных микроорганизмов, выделенных из СКК при хроническом АП, в том числе в отношении *Peptostreptococcus spp.*, была выявлена при использовании комбинаций препаратов: метронидазол + хлоргексидин, хлорамфеникол + неомицина сульфат + дексаметазон, парахлорфенол + цинка сульфат, гидроокись кальция + йодоформ [12].

Для повышения эффективности лечения хронического АП, по мнению Павлович О.А. и соавторов [100], для временного пломбирования СКК следует использовать комплекс препаратов, обладающих антимикробным, противогрибковым и противовоспалительным действием. Авторами использована комбинация препаратов: гиалудент №4, клотримазол, триакорт и гидроксид кальция в комплексном лечении больных с хроническим АП [100]. В результате проведенного лечения доля успешно вылеченных пациентов составила более 80% [100].

Использование для временного пломбирования корневых каналов пасты, содержащей метронидазол, ципрофлоксацин и миноциклин доказало свою эффективность. Применение этой пасты у пациентов с деструктивными формами хронического периодонтита (при наблюдении через 6, 12 и 18 месяцев) обеспечило восстановление периапикального очага от уменьшения размеров очага более чем на 1/2 в 33,3% и до полного восстановления структуры костной ткани и формирования кортикальной пластинки у 66,6% пациентов [2]. Благодаря широкому спектру антимикробного воздействия указанных лекарственных препаратов достигается высокая степень очистки корневых каналов, однако возможное изменение цвета зубов под влиянием миноциклина, ограничивает ее применение [3; 69; 215].

Исследования Эргешева С.М. и соавторов [163] показали, что применение пасты «Abscess remedy paste», содержащего крезол, параформальдегид и коричневое масло, для заполнения сильно инфицированных корневых каналов зубов под временную пломбу, обеспечивает эффективную дезинфекцию и восстановление костной ткани в отдаленные сроки.

Исследования Zoto F. и соавторов [275] выявили высокую эффективность сочетанного использования гидрооксида кальция и 20%-го масляного раствора

прополиса и йодоформа. Однако паста гидроксида кальция на масляной основе хуже вымывается из корневого канала, чем паста, замешанная на дистиллированной воде, в связи, с чем ее следует удалять с помощью ультразвуковых систем [69; 252].

По данным Новиковой И.А. и соавторов [97] использование препарата «Iodoform Paste» на основе йодоформа и камфоры для временного пломбирования корневых каналов при лечении хронического АП обеспечивает уменьшение очагов деструкции костной ткани, что подтверждается результатами клинико-рентгенологических методов исследования.

В настоящее время в стоматологии для лечения деструктивных форм ХАП широко применяются синтетические остеопластические материалы на основе гидроксиапатита кальция [69]. Гидроксиапатит кальция усиливает процессы регенерации костной ткани и реминерализацию атрофированной кости, повышает продукцию факторов роста кости [78]. Эти биоматериалы обладают высокой активностью, биосовместимостью, пористостью, биодеградацией, остеокондуктивностью и остеоиндуктивностью [14; 69]. Так, при лечении деструктивных форм ХАП Gusiyska A. [203] показана клиническая эффективность гидроксиапатита кальция и двухфазного фосфат кальция. Исследованиями Сорокина А.П. [130] установлена высокая эффективность препаратов «Биоимплант» и «КоллапАн-гель», содержащих гидроксиапатит, сульфатированные гликозаминогликаны и коллаген, для лечения деструктивных форм хронического АП.

Вместе с тем ряд авторов отмечает низкую механическую прочность и медленную резорбция в тканях организма кальций-фосфатных материалов [209].

Среди синтетических остеопластических материалов широко используются «Гель Гидроксиапатит», «КоллапАн», «ТрАпекс – Гель», «Гидроксиапол», «Индост», «Остим-100» и другие [69]. Для улучшения свойств этих биоматериалов к ним добавляют антимикробные вещества, никелид титана богатый тромбоцитами фибрин, факторы роста [69; 166].

При лечении хронических деструктивных форм АП основу эффективности терапии составляет не только устранение процессов воспаления в периодонтальных тканях, но и восстановление костной ткани в очаге деструкции [256]. Улучшение процессов ремоделирования костной ткани возможно при использовании obturation корневых каналов веществами, которые содержат коллаген 1-го типа и синтетический ортофосфат кальция (гидроксиапатит,  $\beta$ -трикальцийфосфат, карбонат-апатит).

В связи с этим особого внимания заслуживает новый медицинский материал для эндодонтического лечения периодонтитов, разработанный ЗАО

НПО «Полистом» - «Трапекс-гель».

«Трапекс-гель» - материал для временного пломбирования корневых каналов, представляющий собой сложную композицию из остеопластических материалов и специальных добавок: гелеобразующее вещество, гетерофазную смесь ортофосфатов кальция, антиоксидантов, противовоспалительных и рентгеноконтрастных веществ на гелевой основе [47; 108].

В ряде исследований показана эффективность применения «Трапекс-гель», в том числе при лечении деструктивных форм ХАП [47].

Лобач Л. М. и соавторы [47] выявили, что использование «Трапекс-гель» при ХАП значительно улучшает результаты эндодонтического лечения гранулирующего и гранулематозного периодонтитов. Применение «Трапекс-гель» уменьшает выраженность клинических симптомов заболевания, воспалительную реакцию, ускоряет процессы ремоделирования костной ткани [47]. Особенно высокая эффективность применения материала «Трапекс-гель» показана при лечении патологических процессов с размером очага деструкции до 3 мм в диаметре [47].

В исследовании Дурова В.М. и соавторов [108] после механической и медикаментозной обработки корневых каналов при лечении деструктивных форм ХАП использовали «Трапекс-гель» для временной внутриканальной аппликации [108]. Длительность контакта препарата «Трапекс-гель» с тканями эндодонта варьировала от 3 до 398 дней. Эффективность проводимой терапии оценивали с применением цифровой рентгенографии с интервалом от 1 до 3 месяцев [108]. Авторами установлен выраженный положительный эффект применения препарата «Трапекс-гель», что проявилось устранением клинических проявлений заболевания, полным исчезновением либо значительным уменьшением размеров деструкции костной ткани, улучшением процессов ремоделирования кости [108].

В исследовании Ковальова В. и соавторов [65] также показана эффективность применения остеопластического материала «Трапекс-гель» при лечении деструктивных форм ХАП. «Трапекс-гель» использовали в виде внутриканальных аппликаций [65]. Установлено, что временный контакт тканей периодонта с препаратом «Трапекс-гель» обеспечивает улучшение клинической симптоматики, восстановление периапикальных костных структур, повышает минеральную плотность костной ткани даже при значительных очагах деструкции [65].

При эффективности проводимого лечения производится окончательная обработка и пломбирование корневых каналов.

Для оценки эффективности на всем протяжении лечения проводится рентгенологический контроль [154; 24; 81; 188].

После obturации корневого канала необходимо восстановить коронковую часть зуба для предупреждения реинфицирования СКК [85]. Для улучшения регенерации периапикальных тканей следует провести коррекцию окклюзии.

По данным Иванченко О.Н. и соавторов [49] при лечении ХАП лучшие отдаленные результаты наблюдаются в отношении зубов с качественной obturацией каналов (подтвержденных рентгенологически) и качественной реставрацией коронки зуба. По результатам исследования, через 10 лет положительный результат лечения ХАП получен в 87% случаев [49].

Таким образом, согласно современным рекомендациям консервативное лечение ХАП включает пломбирование корневых каналов с предварительной их механической и медикаментозной обработкой и с последующим пломбированием и реставрацией зуба.

Неудовлетворительное пломбирование корневых каналов, неполная их obturация, выход пломбировочного материала за верхушку корня являются причиной развития осложнений: в ранние сроки - отек, боль, а в отдаленные сроки - изменения в периапикальных тканях [124].

По данным Мороза П.В. и соавторов [93] результатом ХАП, протекающего с выраженной воспалительной резорбцией костной ткани, неудовлетворительного лечения является высокий риск развития эндодонто-пародонтальных поражений. Отмечаются частые случаи рецидива заболеваний в периапикальной области с возможным развитием осложнений, таких как замедленное восстановление костной ткани в периапикальной области, образование свищей.

При неэффективности консервативного лечения используются консервативно-хирургические или хирургические способы лечения. Это может быть резекция верхушки зуба, гемисекция зуба, коронарно-радикулярная сепарация или удаление пораженного зуба [95].

При неэффективности консервативного лечения проводится хирургическое вмешательство – зубосохраняющая операция [72; 119]. Следует, однако, отметить, что хирургический метод лечения всегда связан с психологическим стрессом для пациента, а также часто влечет за собой снижением функциональной способности зуба [115].

В связи этим, несмотря на достигнутые успехи, проблема поиска эффективных средств и методов лечения хронического АП сохраняет свою актуальность [69].

Следует отметить ряд особенностей в тактике лечения различных форм АП.

Лечение ХАП, причиной которого явилась *Dens invaginatus* (*dens in dente*), имеет особенности. По мнению Афанютин А.П. [11], при обнаружении

инвагинаций эмали в витальных резцах, которые не пересекают верхнюю треть корня по глубине вдавления, и отсутствии возможности их очистки и консервации реставрационными материалами, следует удалить измененные твердые ткани, а затем покрыть оставшуюся витальную пульпу материалом «Biodentine».

Особого внимания заслуживает проблема лечения деструктивного ХАП, который в 50% случаях имеет инфекционное происхождение [115; 153].

При эндодонтическом лечении деструктивных форм ХАП успех лечения определяется качеством механического расширения СКК, их антисептической (медикаментозной и физиотерапевтической) обработки и obturации [115; 269; 42]. Основным в этиотропной терапии деструктивных форм хронического периодонтита является очистка СКК от патогенных микроорганизмов с использованием эффективных медикаментозных средств [115]. При эндодонтическом лечении деструктивных форм ХАП достаточно высокую эффективность показывает применение вакуумно-струйной ирригации [101]. Об этом свидетельствует отсутствие признаков деминерализации костной ткани, восстановление ориентации костных балок губчатой кости и кортикальной пластинки у 90,5% пациентов [101].

Особое значение эффективность антимикробной элиминации патогенных микроорганизмов имеет при лечении хронического гранулирующего периодонтита, так как микроорганизмы в дентинных канальцах могут явиться источником повторного инфицирования СКК и окружающих тканей [38].

Горбуновой И.Л. и соавторами [38] изучена сравнительная эффективность препаратов «Крезофен» (Septodont), «Гриназоль» (Septodont), раствор хлоргексидина 0,05% (Биоген НПЦ ОУ), раствор гипохлорита натрия 3 % «Паркан» (Septodont), раствор «Йодиол» 1% и раствор «Эндо-Жи» № 3 (ВладМива) для медикаментозной обработки СКК при лечении деструктивных форм хронического периодонтита. По мнению Горбуновой И.Л. и соавторов [38] при лечении деструктивных форм хронического периодонтита наибольший антимикробный эффект, в том числе в отношении грамотрицательных неспорообразующих анаэробов, по результатам клинических и микробиологических исследований выявлен у препаратов «Гриназоль» и «Крезофен» (Septodont).

Об эффективности лечения ХАП можно судить по динамике восстановления костной ткани [155]. Но определенные трудности в лечении ХАП связаны с длительностью процессов регенерации очага деструкции - регенерация становится хорошо видима через 6 – 12 и более месяцев [59; 115; 42].

Известно, что использование при хронических деструктивных

воспалительных процессах обогащенной тромбоцитами аутоплазмы крови (ОТПК) обеспечивает создание в очаге деструкции высокой концентрации факторов роста, усиливающих процессы регенерации, а также коррекцию местных иммунных реакций [83].

Демьяненко С.А. и соавторами [42] показана эффективность применения ОТПК для лечения ХАП. ОТПК вводили внутриканально заапикально с помощью эндодонтической иглы без бокового среза диаметром 0,1 мм. В зависимости от размера очага периапикальной деструкции, количество вводимой ОТПК составило от 0,1 мл до 2 мл [42]. Применение этого метода обеспечило в ранние сроки - достоверно меньшую выраженность местных и общих воспалительных реакций, а через месяц – изменения рентгенологической картины с выраженным восстановлением костной ткани [42].

Таким образом, учитывая высокую распространенность и рост заболеваемости ХАП, сложности проведения эффективного лечения, низкая его результативность, высокий риск развития осложнений и рецидивов заболевания, проблема повышения эффективности лечения ХАП сохраняет свою актуальность.

## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Общая характеристика клинических наблюдений

Исследовательская работа проводилась в периоды с 2015 по 2018 годы на кафедре терапевтической стоматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

В работе представлены результаты лечения 92 пациентов с хроническим апикальным периодонтитом зубов в возрасте от 25 до 35 лет. Критериями включения пациентов в исследуемую группу считали: наличие информированного согласия на лечение, подтверждение диагноза ХАП с помощью основных и дополнительных методов диагностики, отсутствие эндодонтического вмешательства в анамнезе, состояние тканей пародонта в стадии ремиссии. Критериями исключения пациентов считали: наличие общесоматической патологии и аллергической отягощенности, беременность, облитерированные и искривлённые корневые каналы, перелом корня и подвижность зубов III степени, радикулярные кисты диаметром более 20 мм, резорбция цемента, ограниченное открывание рта, выраженная атрофия костной ткани.

В рамках данного исследования были включены одно - и многокорневые зубы верхней и нижней челюстей. Распределение пациентов по полу было равным и составило: 46(50%) женщин, 46(50%) мужчин.

В зависимости от проводимого эндодонтического лечения, а также для объективизации полученных результатов 92 пациента основной группы с хроническим апикальным периодонтитом были разделены на 2 равные подгруппы. Для постановления диагноза хронического апикального периодонтита мы использовали Международную классификацию стоматологических болезней (МКБ-С, 1997).

В 1 подгруппу, n=46 человека (50%) были включены больные с ХАП (K04.5) (МКБ-С), которым проведено лечение зубов по разработанной нами схеме комплексного эндодонтического лечения (Патент РФ на изобретение № 2624131 от 30.06.2017).

Во 2 подгруппу, n=46 человек (50%) с ХАП (K04.5) (МКБ-С), которым проведено лечение зубов с использованием стандартного метода эндодонтического лечения.

Обследование состояния больных по вопросу предполагаемого лечения проводилось по следующей схеме: клинические методы исследования, рентгенологические методы (прицельная радиовизиография,

ортопантомография, дентальная компьютерная томография, измерение оптической плотности костной ткани в периапикальной области методом денситометрии), микробиологическое исследование содержимого корневых каналов, иммунологическое исследование ротовой жидкости.

Контрольную группу составили  $n=45$  человек с санированной полостью рта, без заболеваний, связанных с осложненными формами кариеса зубов, с интактным пародонтом или в состоянии стойкой ремиссии и неотягощенные соматической патологией. Были проведены рентгенологические исследования с измерением оптической плотности костной ткани в периапикальной области методом денситометрии и иммунологическое исследование ротовой жидкости, для определения параметров нормы в виде прогностических критериев для оценки результата эндодонтического лечения. Рентгенологические исследования осуществлялись по ортодонтическим показаниям у 37 человек, и у 8 пациентов — с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава.

Исследуемые группы являлись сопоставимыми по половозрастному составу ( $p>0,05$ ).

## 2.2 Клинические методы исследования

Каждому исследуемому пациенту заводилась медицинская карта, которая включала в себя паспортную часть, предварительный диагноз, окончательный диагноз, анамнез заболевания, зубную формулу, сопутствующие заболевания, лечение. А также фиксировали жалобы пациента и объективные данные.

Обследование пациентов проводилось стандартным методом терапевтической стоматологии. При комплексном клинико-инструментальном обследовании пациентов производилось: выявление жалоб, сбор анамнеза заболевания, объективный осмотр области лица и шеи, осмотр полости рта.

Анамнез заболевания включал выяснение жалобы пациента, времени появления первых признаков заболевания с динамикой их развития, возможные причины возникновения болевых ощущений, их характер, частоту и причины обострений.

Клиническое обследование пациентов проводили путем внеротовых и внутриротовых методов обследования.

При внешнем осмотре отмечали конфигурацию лица, цвет кожных покровов, состояние регионарных лимфатических узлов и мягких тканей челюстно-лицевой области.

При осмотре полости рта оценивали состояние слизистой оболочки полости рта и пародонта, определяли прикус, заполняли зубную формулу.

При объективном обследовании зуба определяли: цвет, степень сохранности твердых тканей зуба, подвижность, зондирование полости, реакцию на перкуссию в вертикальном и горизонтальном направлениях, проводили электроодонтометрию (ЭОД). Слизистую оболочку оценивали по цвету, степени увлажненности, наличию гиперемии, цианоза, отека десны, наличию или отсутствию свищевого хода в проекции корней зубов. При пальпации определяли болезненность слизистой оболочки десны в области причинного зуба.

### 2.3 Рентгенологические методы исследования

Рентгенологическое обследование проводили всем исследуемым пациентам. Нами были использованы следующие рентгенологические методы исследования:

1. Ортопантомография проводилась всем первичным пациентам для определения стоматологического статуса больного, а также для обнаружения хронических одонтогенных очагов инфекции с бессимптомным течением.

2. Прицельная радиовизиография применялась на этапе диагностики и в процессе первичного эндодонтического лечения, для определения степени проходимости корневых каналов и рабочей длины, а так же для оценки качества obturации корневых каналов.

3. Дентальная компьютерная томография проводилась для уточнения локализации патологических очагов и выраженности изменений тканей в периапикальной и фуркационной зонах, а так же для выявления дополнительных каналов и ответвлений от основного канала.

4. Измерение оптической плотности костной ткани в периапикальной области методом денситометрии осуществлялась на радиовизиографе «Trophy 2000» (Франция) с включенным программным обеспечением для определения минеральной плотности кости.

Эффективность и динамику проводимого лечения контролировали повторными рентгенологическими исследованиями проводимые в сроки 6 и 12 месяцев после начала лечения.

### 2.3.1 Измерение оптической плотности костной ткани в периапикальной области методом денситометрии

В своих исследованиях мы использовали метод измерения оптической плотности костной ткани, который является одним из информативных и объективных методов диагностики плотности твердых тканей, позволяющий оценить результаты лечения периодонтита и прогнозировать заболевание.

С целью определения прогностических критериев нормы оптической плотности костной ткани, в периапикальной области проводилось исследование интактных зубов контрольной группы пациентов. Измерение оптической плотности осуществляли на радиовизиографе «Trophy 2000» с включенным программным обеспечением.

Денситометрию интактных зубов на радиовизиографии проводили и оценивали по 4 точкам, которые определяли в периапикальной области: в апикальной части зуба строилась прямая линия ниже периодонтальной щели на 3-5 мм и длиной 6-7 мм, располагающаяся перпендикулярно оси зуба. На получившемся отрезке денситограммы для исследования брали четыре значения - два максимальных и два минимальных, если зуб был многокоренным, исследования проводились в области каждого корня. Далее выводилось среднее значение, представленное на рисунке 1.

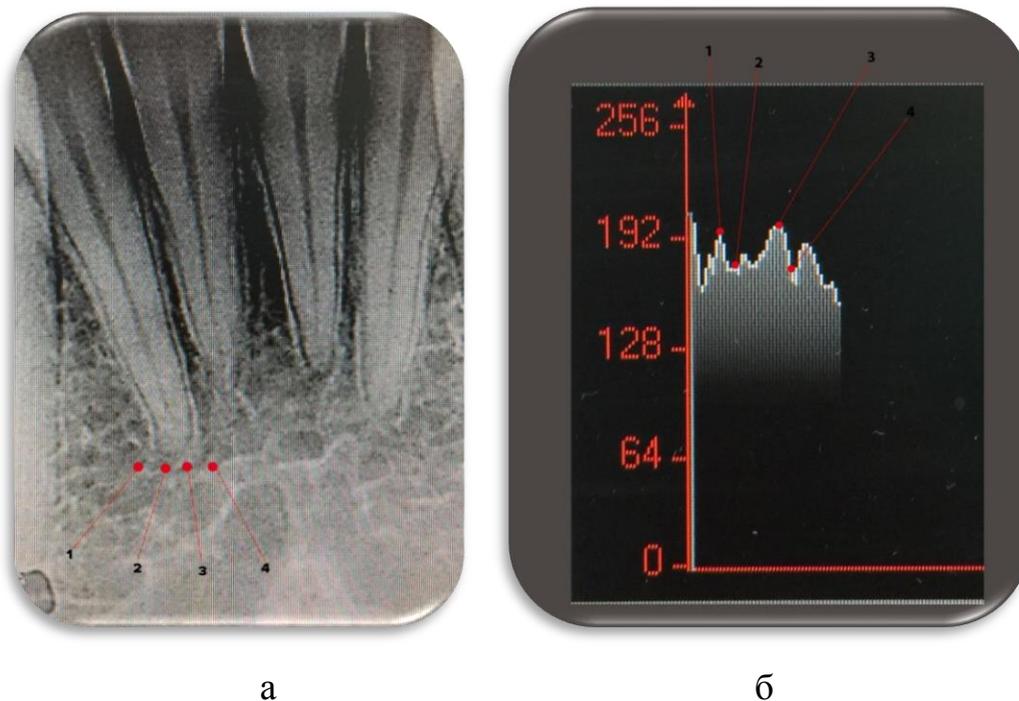


Рисунок 1 - Измерение оптической плотности костной ткани в периапикальной области методом денситометрии зуба 4.2 (в точках 1,2,3,4) пациента А., 29 лет с помощью радиовизиографии: а – радиовизиография зуба, б - оптическая денситометрия в обозначенной области.

Для определения оптической плотности тканей в очаге деструкции исследования проводились у основной группы пациентов с ХАП зубов. На цифровом рентгенологическом снимке визуально оценивали форму очага, далее в программе прокладывали прямую линию вдоль очага деструкции таким образом, чтобы она проходила по центру очага поражения. На получившемся отрезке денситограммы так же для исследования использовали четыре значения — два максимальных и два минимальных, если зуб был многокоренным, исследования проводились в области каждого корня. Далее выводилось среднее значение, представленное на рисунке 2.

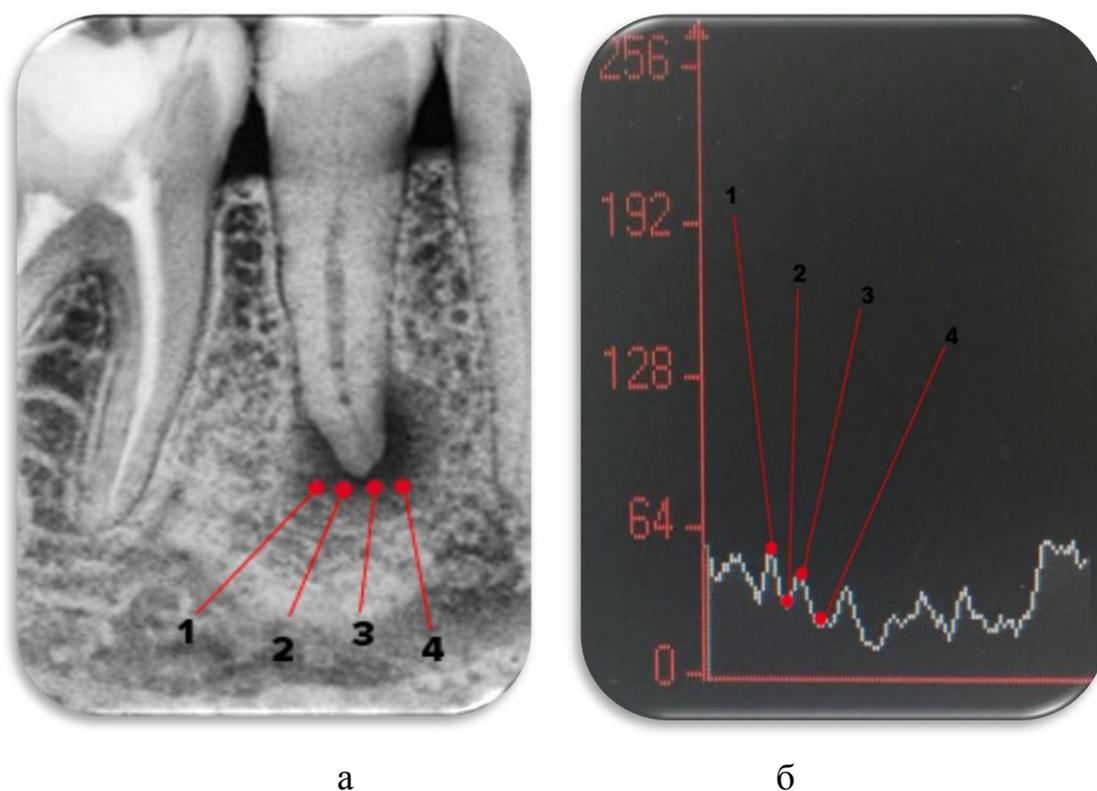


Рисунок 2 - Измерение оптической плотности ткани в очаге деструкции методом денситометрии зуба 4.5 (в точках 1,2,3,4) пациента П., 35 лет с помощью радиовизиографии: а- радиовизиография зуба, б- оптическая денситометрия в обозначенной области.

По полученным результатам оценивали состояние очага деструкции в периапикальной области, а также восстановление костной ткани в очаге деструкции через 6 и 12 месяцев после лечения.

Все исследования проводили при одинаковых условиях получения цифрового рентгенологического снимка. Измерение плотностных характеристик твердых тканей проводили в условных единицах – у.е.

## 2.4 Микробиологический метод исследования содержимого корневых каналов

Микробиологическое исследование проводилось на базе клинико-бактериологического центра Республиканской клинической больницы им. Г. Г. Куватова.

Микроскопическое и бактериологическое изучение содержимого корневых каналов зубов проводили у всех исследуемых пациентов с ХАП до и после лечения перед пломбированием корневых каналов постоянным пломбировочным материалом. Исследование заключалось в определении количественного и качественного состава микрофлоры корневых каналов для определения эффективности проводимого лечения.

До начала исследования соответствующий зуб изолировался от полости рта с помощью коффердама. Далее формировали доступ к корневым каналам без использования антисептических и дезинфицирующих средств. Длину корневого канала измеряли при помощи апекс-локатора до апикального отверстия, фиксируя ручным инструментом «K-file» размером №15 с силиконовым фиксатором. Забор содержимого из корневых каналов проводили бумажным стерильным штифтом №20 в стерильную транспортную среду фирмы «Himedia», «Hiculture™ Transport Swabs. Далее пробирка с собранным материалом на транспортной среде был охлажден при температуре 2-8<sup>0</sup>С и транспортировался в течение 48 часов. При длительной транспортировке, материал перевозился в сухом льду, замороженный до -70<sup>0</sup>С в течение 1 месяца.

Предварительная идентификация культур проводилась по морфологическим, тинкториальным и культуральным признакам.

Морфологические и тинкториальные признаки изучались методом световой иммерсионной микроскопии.

Метод культивирования микроорганизмов применялся с целью выделения культур микробов и их идентификации, который проводился стандартным бактериологическим методом, путем посева соответствующих разведений исследуемого материала (от 10<sup>3</sup> до 10<sup>12</sup>) на следующие среды: кровяной агар 5%, среда Сабуро, среда Эндо, желточно-солевой агар, шоколадный агар.

Посевы инкубировали в термостате в течение 24-48 часов при температуре 37<sup>0</sup>С, после чего подсчитывали количество колоний на поверхности и в толще агара.

Полученные результаты выражали через десятичный логарифм (lg) числа колониеобразующих единиц на миллилитр (КОЕ/мл).

## 2.5 Иммунологический метод исследования ротовой жидкости

Иммунологическое исследование проводилось в соответствии с общепринятыми правилами в центральной научно - исследовательской лаборатории БГМУ методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск) для количественного определения провоспалительных цитокинов (интерлейкинов) IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$ .

Материалом исследования локального гомеостаза служила ротовая жидкость у всех исследуемых пациентов с ХАП. В качестве прогностических критериев нормы использовали данные цитокинового статуса ротовой жидкости у контрольной группы пациентов с санированной полостью рта, без заболеваний, связанных с осложненными формами кариеса зубов, с интактным пародонтом или в состоянии стойкой ремиссии.

Забор ротовой жидкости у пациентов первой и второй подгруппы с ХАП осуществляли несколько раз: до и после лечения перед пломбированием корневых каналов постоянным пломбировочным материалом. Ротовую жидкость собирали в утренние часы без стимуляции на голодный желудок, после тщательного ополаскивания полости рта 0,9% процентным раствором натрия хлорида. С помощью стерильного шприц-тюбика отсасывали слюну в подъязычной области (для исследования достаточно 1 мл слюны), затем ротовую жидкость очищали центрифугированием на аппарате «Biosan» (Латвия) в течение 10-15 мин при 3000 об/мин и температуре от 18 до 25°C. Надосадочную часть ротовой жидкости переносили в пробирки типа «Eppendorf» и хранили при температуре -20°C до момента проведения анализа, не более 3-х месяцев. Повторное размораживание и замораживание образцов ротовой жидкости не допускается. После размораживания образцы следует тщательно перемешать.

Результаты ИФА выражали в условных единицах - пг/мл.

Метод определения основан на твердофазном «сэндвич» - варианте иммуноферментного анализа с применением моно - и поликлональных антител к IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$ . В лунках, при добавлении исследуемого образца ротовой жидкости, во время первой инкубации происходит связывание IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$  с моноклональными антителами, иммобилизованными на внутренней поверхности лунок.

Несвязавшийся материал удаляется отмывкой. Связавшиеся IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$  взаимодействуют во время второй инкубации с конъюгатом №1 (биотинилированные антитела к IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$  человека). Несвязавшийся конъюгат №1 удаляется отмывкой. На третьей стадии

связавшийся конъюгант №1 взаимодействует при инкубации с конъюгантом №2 (стрептавидин-пероксидаза хрена). Во время инкубации с раствором тетраметилбензидина происходит окрашивание раствора в лунках. Степень окраски прямо пропорциональна концентрации IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$  в анализируемых пробах.

Для работы с набором применялся фотометр «Stat Fax 2100» (Awareness Technology), позволяющий проводить измерения оптической плотности растворов в лунках стрипов в двухволновом режиме: при основной длине волны 450 нанометров и длине волны сравнения в диапазоне 620-655 нанометров (Рисунок 3).

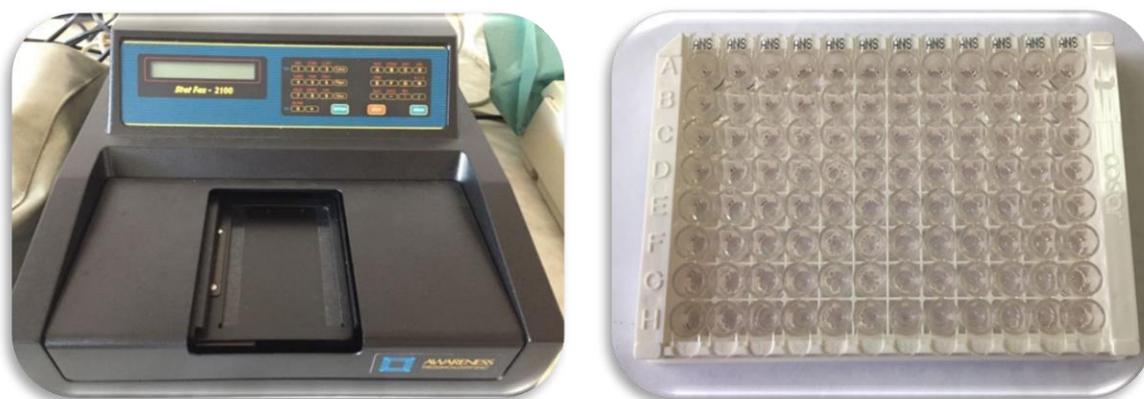


Рисунок 3 - Фотометр «Stat Fax 2100» и планшет для проведения иммуноферментного анализа, 96- луночек.

Распечатка результатов производилась на принтере «Epson LX-300», представленный на рисунке (Рисунок 4).



Рисунок 4 - Принтер «Epson LX-300».

Повторный забор ротовой жидкости для определения провоспалительных цитокинов IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$  проводился после проведения эндодонтического лечения перед пломбированием корневых каналов

постоянным пломбировочным материалом. В контрольной группе забор материала для исследования выполняли однократно в первом посещении.

## 2.6 Методика комплексного эндодонтического лечения

Первой подгруппе пациентов, состоящей из 46 человек, было проведено лечение зубов по разработанной нами схеме комплексного эндодонтического лечения (Патент РФ на изобретение № 2624131 от 30.06.2017.).

В комплексном лечении с началом стандартной терапии использовали препараты аминодигидрофталазиндион натрия («Галавит») и гель на основе нанодисперсного гидроксиапола («Трапекс-гель») и введение 1% раствора диметилсульфоксида методом трансканального электрофореза аппаратом «Гр-2» (Россия).

Аминодигидрофталазиндион натрия был позиционирован в качестве иммуномодулирующего и противовоспалительного средства, а гель на основе нанодисперсного гидроксиапола в качестве остеоиндуктивного средства. Препараты вводили в корневой канал в виде пасты, приготовленной extempore под временную повязку в процессе лечения.

В качестве одного из физических методов лечения ХАП мы использовали введение 1% раствора диметилсульфоксида методом трансканального электрофореза. С внедрением в практику этой процедуры значительно расширились показания к лечению периодонтитов. Диметилсульфоксид обладает противовоспалительным, противомикробным, анальгизирующим и фибринолитическим действием.

Трансканальный электрофорез 1% раствором диметилсульфоксида позволяет вводить его непосредственно в периапикальные ткани, чем и достигается лечебный эффект. Раствор способен проникать через биологические мембраны, тем самым происходит снижение воспалительных явлений в периодонте вследствие повышения физиологической активности в тканях, изменения рН.

Сочетанное воздействие гальванического тока и лекарственного вещества способствует быстрому купированию воспалительного процесса в периодонте – разрушая защитный слой бактерий и воздействуя на очаг возникновения микроорганизмов, приводит к эффективному восстановлению деструктивных изменений в периодонте.

Схема комплексного лечения пациентов первой подгруппы:

Первые сутки: проводили адекватную анестезию, изоляцию рабочего поля при помощи коффердама, препарирование кариозной полости, раскрытие полости зуба, создание доступа к устьям корневых каналов. Проводили

удаление некротического распада тканей пульпы, длину корневого канала измеряли при помощи апекс-локатора до апикального отверстия, фиксируя ручным инструментом «K-file» размером №15 с силиконовым фиксатором, проводили механическую обработку корневых каналов машинным инструментом системы «Reciproc» (VDW, Германия) с помощью многофункционального эндодонтического шагового мотора с контролируемым усилием «SILVER Reciproc» (VDW), медикаментозную обработку 3% раствором натрия гипохлорита и 17% раствором ЭДТА с ультразвуковой активацией до определения визуально чистого раствора ирриганта. Далее высушивали корневой канал и вводили пасту для временного пломбирования на основе гидроксида кальция («Каласепт») до полного его заполнения под временную повязку, на 3-ое суток.

Четвертые (пятые, шестые, седьмые) сутки: проводили при необходимости адекватную анестезию, изоляцию рабочего поля при помощи коффердама, удаляли временную повязку, производили механическую медикаментозную обработку 3% раствором натрия гипохлорита и 17% раствором ЭДТА с ультразвуковой активацией до определения визуально чистого раствора ирриганта, далее проводили трансканальный электрофорез 1% раствором диметилсульфоксида в течение 4-х дней ежедневно. После каждой физиотерапевтической процедуры высушивали корневой канал, и до полного заполнения корневого канала вводили приготовленную extempore лечебную смесь, содержащую препарат аминодигидрофталазиндион натрия и гель на основе нанодисперсного гидроксиапола, смешанных до пастообразной консистенции в соотношении 1:1 под временную повязку с рентгенологическим контролем.

Далее слизистую оболочку десны в области проекции верхушки корня облучали диодным излучением (длина волны 850 нанометров) лазеротерапевтического стоматологического аппарата «АЛСТ-01 ОПТОДАН» (Россия) с применением магнитной насадки с экспозицией 5 минут №4.

8 сутки: после окончания физиотерапевтического лечения корневые каналы пломбируют приготовленной лечебной смесью extempore на 14 дней.

21 сутки: на втором этапе лечения проводили рентгенологическое обследование, изоляцию рабочего поля при помощи коффердама, удаляли временные и корневые медикаментозные повязки, производили механическую медикаментозную обработку 3% раствором натрия гипохлорита и 17% раствором ЭДТА с ультразвуковой активацией до определения визуально чистого раствора ирриганта. Далее в завершительное отверстие зуба, за которым расположен очаг периапикального воспаления, вводили приготовленную extempore лечебную пасту, содержащую препарат аминодигидрофталазиндион

натрия и гель на основе нанодисперсного гидроксиапола, смешанных до пастообразной консистенции в соотношении 1:1, после чего все корневые каналы и полость зуба пломбировали любым из общепринятых способов.

### 2.6.1 Принцип проведения трансканального электрофореза

В полость зуба вводили тампон, смоченный 1% раствором диметилсульфоксида, далее вводили одножильный медный проводник, покрытый хлорвиниловой изоляцией, длиной около 10—15 см, зачищенный на одном конце на 1—2 мм, а на другом — на 2—3 см. Короткий зачищенный от изоляции конец провода вводили в полость зуба. Затем разогретый кусочек липкого воска вносили в полость до полного его заполнения. После затвердения липкого воска (через 1-2 мин) проводник присоединялся к клемме аппарата «ГР-2», а индифферентный электрод располагался на правом предплечье. Схема трансканального электрофореза представлена на рисунке 5.

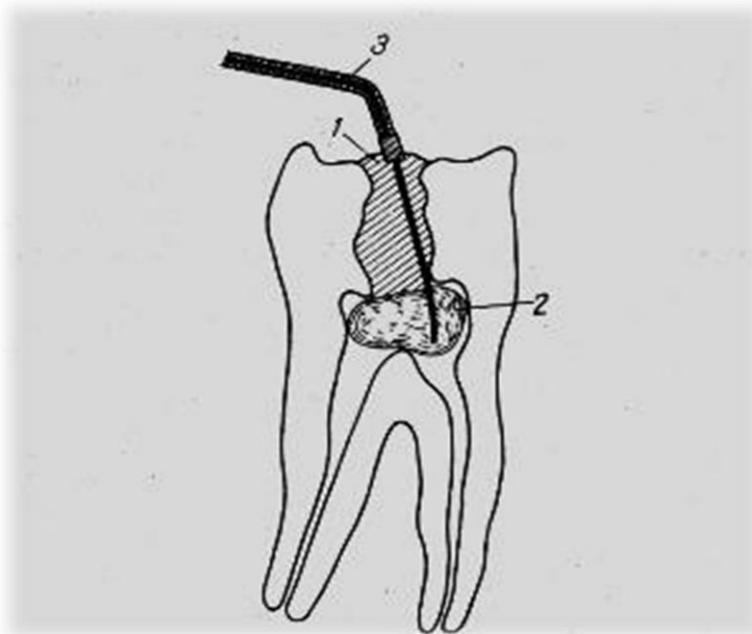


Рисунок 5 - Схема трансканального электрофореза.

1 – воск, 2 – ватный тампон, смоченный лекарственным веществом; 3 – электрод.

Далее 1% раствор диметилсульфоксида вводили с анода (с положительного полюса), с силой тока 3 мА, продолжительностью 15 минут. Для повышения эффективности действия активных веществ, входящих в состав 1% раствора диметилсульфоксида, полярность введения чередовали каждый день, с анода на катод - с положительного на отрицательный полюс.

## 2.7 Методика стандартного эндодонтического лечения

Вторая подгруппа пациентов, состояла из 46 человек, которым было проведено лечение зубов с использованием стандартного метода эндодонтического лечения, включающего:

1. Адекватную анестезию, изоляцию рабочего поля при помощи коффердама, препарирование кариозной полости, раскрытие полости зуба, создание доступа к устьям корневых каналов. Проводили удаление некротического распада тканей пульпы, длину корневого канала измеряли при помощи апекс-локатора до апикального отверстия, фиксируя ручным инструментом «K-file» размером №15 с силиконовым фиксатором, проводили механическую обработку корневых каналов машинным инструментом системы «Reciproc» с помощью многофункционального эндодонтического шагового мотора с контролируемым усилием «SILVER Reciproc», медикаментозную обработку 3% раствором натрия гипохлорита и 17% раствором ЭДТА с ультразвуковой активацией до определения визуально чистого раствора ирриганта.

2. Временное пломбирование корневого канала пастой на основе гидроокиси кальция («Каласепт») на 14 дней, после чего все корневые каналы и полость зуба пломбировали любым из общепринятых способов.

## 2.8 Статистические методы исследования

Все полученные данные в результате исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием метода непараметрической статистики. В качестве инструментального средства статистического анализа данных использовался пакет прикладных программ Statistica 10.0. Для графического представления исходной информации использовались средства пакета Microsoft Office Excel.

Для определения показателей оптической плотности костной ткани в периапикальной области фронтальных и жевательных групп зубов верхней и нижней челюсти, результатов микробиологического и иммунологического методов исследования, используемых в работе, рассчитывали среднее арифметическое и его стандартную ошибку ( $M \pm m$ ) по стандартным формулам.

Для сравнения исследуемых показателей первой и второй подгрупп пациентов с контрольной группой, а также после проводимого лечения использовали непараметрические тесты Манна-Уитни и Вальда-Вольфовица (Гублер Е.В. с соавт, 1973). Применение подобных тестов предпочтительно, так

как не для всех показателей выборок выполнялось условие нормального распределения, кроме того, тесты обладают большей мощностью по сравнению с аналогичным двух выборочным критерием Колмогорова-Смирнова. Считали, что две сравниваемые группы различны, если оба теста (Манна-Уитни и Вальда-Вольфовица) отвергали нулевую гипотезу об отсутствии различий при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Применение  $U$ -критерия Манна-Уитни, обосновано, так как тест является чувствительной непараметрической альтернативой  $t$ -критерию (критерию Стьюдента) для независимых выборок. В тесте предполагается тестирование гипотез:

$H_0$ : различий в двух группах нет;

$H_1$ : различия в двух группах существенны.

Статистика Манна-Уитни вычисляется по следующей формуле:

$$U = W - \frac{1}{2}m(n+1) = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m \delta_{ij}$$

где  $W$  – статистика Вилкоксона,  $m$  и  $n$  – соответственно объёмы

сравниваемых выборок, а  $\delta_{ij} = \begin{cases} 1, & \text{если } X_i < Y_j, \\ 0, & \text{в противном случае} \end{cases}$ , где  $X_i$  и  $Y_j$  соответственно элементы первой ( $i=1, 2, \dots, n$ ) и второй ( $j=1, 2, \dots, m$ ) выборок.

Для полученной  $U$ -статистики определяется расчетное значение  $Z$ -статистики, которое для принятия решения в пользу нулевой или альтернативной гипотезы, сравнивается с  $Z$ , определенного по таблице стандартного нормального распределения.

Критерий серий Вальда-Вольфовица проверяет гипотезу о том, что две независимые выборки существенно различаются между собой, то есть различаются не только средними, но также формой распределения. Серийный критерий позволяет обнаружить различие между двумя выборками не только по центральной тенденции, но и по другим характеристикам. В критерии тестируется нулевая гипотеза о том, что две выборки из одной генеральной совокупности, то есть данные исследований однородны.

Расчетным показателем, позволяющим отличить оба эти распределения друг от друга, может служить число серий  $S$ , каждая из которых есть непрерывная последовательность наблюдений, принадлежащих к одному из

двух выборок. Нулевая гипотеза отвергается при  $S < S(p) - 2$  и не отвергается при  $S \geq S(p)$ , где  $p$  – уровень значимости.

Для обоих тестов различия в выборках считались достоверно доказанными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1 Результаты клинических методов исследования

Для решения поставленных задач под наблюдением за период с 2015 по 2018 годы находилось 92 пациента обоего пола с хроническим апикальным периодонтитом зубов в возрасте от 25-35 лет, без эндодонтического вмешательства в анамнезе. Пациенты были информированы о методах проведения обследования и методиках планируемого лечения, на что было получено согласие.

Исследования выполнены с учетом протокола Международного этического комитета с обязательным мотивированным согласием пациентов, о чем свидетельствуют подписи пациентов в бланках добровольного информированного согласия пациента (в приложении к амбулаторной истории больного).

Диагностику, динамическое наблюдение и эффективность лечения определяли клиническим, рентгенологическим, иммунологическим, микробиологическим методами исследования.

В первое посещение проводилось выяснение жалоб, сбор анамнеза и клинико-инструментальное обследование, включая дополнительные методы.

Из 92 обследованных пациентов 15 человек (16,3%) предъявляли жалобы на периодические боли в зубе, усиливающиеся при жевании, и на периодически образование свища в области причинных зубов; 30 человек (32,6%) на изменение цвета коронки зуба; 20 человек (21,7%) на выпадение пломб; 27 пациентов (29,3%) были направлены врачом-стоматологом-ортопедом для подготовки зубов под опорную конструкцию. В анамнезе у пациентов наблюдались случаи обострения заболевания после лечения причинного зуба в течение нескольких лет.

При внешнем осмотре у пациентов конфигурация лица не изменена, кожные покровы физиологической окраски, регионарные лимфатические узлы не увеличены, безболезненны при пальпации.

При клиническом осмотре в области исследуемых зубов отмечали гиперемию и отечность десны у 15 человек (16,3%), изменение цвета коронковой части зуба и нарушение целостности коронок зубов у всех исследуемых пациентов, подвижность зубов I-II степени у 19 человек (20,6%), безболезненность при зондировании и перкуссии, сравнительная перкуссия была выражена у 31 (33,7%) пациентов, ЭОД у всех обследуемых составляла более 100 мкА.

### 3.2 Результаты рентгенологических методов исследования

На этапе рентгенологического исследования всем первичным пациентам проводилась ортопантомография, что явилось важным для определения стоматологического статуса больного, а также для обнаружения хронических одонтогенных очагов инфекции с бессимптомным течением.

На рисунке 6 представлена ОПТГ пациента П., 32 года с диагностированным периодонтитом зуба 2.1 с бессимптомным течением.



Рисунок 6 - Ортопантомография пациента П., 32 года. Деструктивная форма ХАП зуба 2.1.

Далее всем исследуемым пациентам применялась прицельная радиовизиография, где на двухмерных снимках в периапикальной области были визуализированы вариабельность периодонтальной щели, различные формы и размеры очагов деструкции, степень прохождения и искривления корневых каналов. Размеры патологических очагов деструкции наблюдались от 3мм до 9мм.

В результате на прицельном цифровом рентгенологическом снимке у всех пациентов были обнаружены зубы с очагами деструкции в периапикальной области. Из 92 обследованных пациентов, у 51 пациента (55,4%) рентгенологически определялся очаг деструкции костной ткани в области апекса с нечеткими контурами, контуры очага напоминали языки пламени, что соответствовало диагностическим критериям хронического «гранулирующего периодонтита»; у 41 пациента (44,6%) рентгенологически определялся очаг деструкции костной ткани в области апекса с ровными четкими контурами, что подтверждало диагноз «хронический гранулематозный периодонтит». Результаты рентгенологического исследования до лечебных мероприятий представлены на рисунке 7.

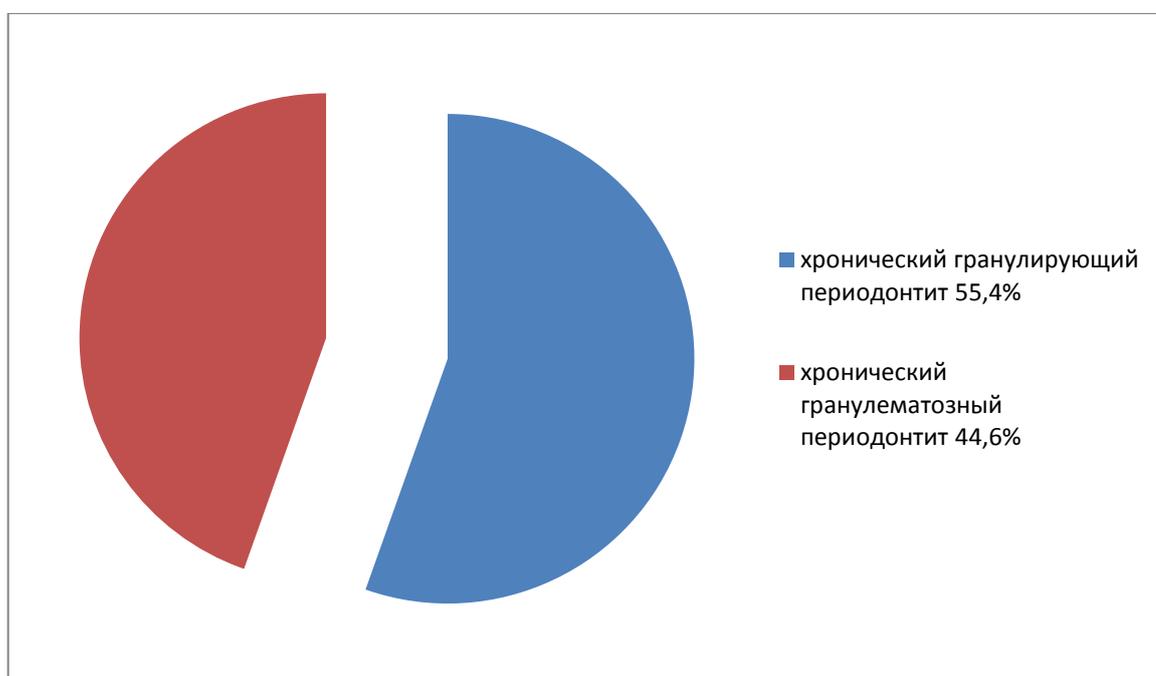


Рисунок 7 - Рентгенологические данные пациентов хроническим апикальным периодонтитом.

Для уточнения локализации патологических очагов и выраженности изменений тканей в периапикальной и фуркационной зонах, а так же для выявления дополнительных каналов, ответвлений от основного канала 48 пациентам (52,1%) была проведена объемная денальная компьютерная томография.

### 3.2.1 Измерение оптической плотности костной ткани в периапикальной области у исследуемых пациентов методом денситометрии

С помощью метода денситометрии опеределены параметры нормы оптической плотности костной ткани в периапикальной области фронтальных и

жевательных групп интактных зубов верхней и нижней челюсти, которые использовались в мониторинге лечения ХАП. Для этого нами было обследовано 45 человек контрольной группы.

Результаты измерения оптической плотности костной ткани в периапикальной области интактных зубов методом денситометрии, полученные с помощью радиовизиографии, приведены в таблице 1. Сравнение полученных результатов денситометрии исследуемых фронтальных и жевательных групп зубов верхней и нижней челюсти подтверждены проведенными непараметрическими тестами Вальда-Вольфовица и Мана-Уитни (Таблица 2).

Программой выдавались данные в условных единицах (у.е.).

Таблица 1 - Средние показатели оптической плотности у пациентов контрольной группы (n=45) по данным радиовизиографии,  $M \pm m$  (у.е.)

Исследуемые группы зубов		Max. 1	Max. 2	Min. 1	Min. 2	$M \pm m$
Фронт.гр.	в/ч	159,0	138,0	127,0	105,0	131,5±3,7
	н/ч	159,0	143,0	122,0	113,0	134,0±2,6
Жеват.гр.	в/ч	145,0	122,0	117,0	92,0	119,0±3,4
	н/ч	147,0	127,0	118,0	96,0	122,0±2,7

Таблица 2 - Результаты тестов Вальда-Вольфовица и Мана-Уитни, для определения различий полученных данных оптической исследуемых групп зубов у пациентов контрольной группы (n=45)

Исследуемые фронтальные и жевательные группы зубов	Тест Вальда-Вольфовица	Тест Манна-Уитни
	Z-статистика (p-уровень)	
Верхняя челюсть	-3,998** (p=0,0081)	2,080* (p=0,0375)
Нижняя челюсть	-3,768** (p=0,0097)	2,425* (p=0,0174)

\*\* – отличие достоверно ( $p < 0,01$ ), \* – отличие достоверно ( $p < 0,05$ ).

Приведенные данные в таблице 1 и 2, свидетельствуют о том, что плотность костной ткани в периапикальной области интактных зубов на верхней челюсти и на нижней челюсти в различных сегментах имеют различную плотность ( $p < 0,05$ ). Большая плотность кости определяется во фронтальном отделе верхней и нижней челюстей, что объясняется их анатомическим строением. Среднее значение оптической денситометрии по

данным радиовизиографии фронтальной группы зубов верхней и нижней челюсти составило:  $131,5 \pm 3,7$  и  $134,0 \pm 2,6$  у.е., денситометрия жевательной группы зубов верхней и нижней челюсти составила:  $119,0 \pm 3,4$  и  $122,0 \pm 2,7$  у.е. Полученные показатели оптической плотности костной ткани интактных зубов в периапикальной области у пациентов контрольной группы были приняты нами за показатели нормы.

На следующем этапе рентгенологического исследования, проводилось измерение оптической плотности в очаге деструкции до лечения у основной группы пациентов.

Полученные результаты исследования представлены в таблице 3. Сравнение полученных показателей денситометрии в периапикальной области у основной и контрольной групп пациентов были подтверждены проведенными непараметрическими тестами Вальда-Вольфовица и Мана-Уитни.

Программой выдавались данные в условных единицах (у.е.).

Таблица 3 - Средние показатели оптической плотности в очаге деструкции у основной ( $n=92$ ) и контрольной группы пациентов ( $n=45$ ) по данным радиовизиографии,  $M \pm m$  (у.е.)

Исследуемые группы зубов		Контрольная группа	Основная группа	Тест Вальда-Вольфовица	Тест Манна-Уитни
				Z-статистика (p-уровень)	
Фронт.гр.	в/ч	$131,5 \pm 3,7$	$63,3 \pm 4,3^{***}$	-4,568 (p=0,000)	4,721 (p=0,000)
	н/ч	$134,0 \pm 2,6$	$66,3 \pm 4,1^{***}$	-4,403 (p=0,000)	4,722 (p=0,000)
Жеват.гр.	в/ч	$119,0 \pm 3,4$	$54,7 \pm 4,2^{***}$	-4,633 (p=0,000)	4,699 (p=0,000)
	н/ч	$122,0 \pm 2,7$	$58,7 \pm 4,4^{***}$	-4,565 (p=0,000)	4,701 (p=0,000)

\*\*\* – отличие достоверно по сравнению с показателями контрольной группы ( $p < 0,001$ ).

Согласно проведенному рентгенологическому исследованию, показатели денситометрии у пациентов основной группы ( $n=92$ ) были значительно снижены по сравнению с данными пациентов контрольной группы ( $n=45$ ) ( $p < 0,001$ ): в области фронтальной группы зубов верхней челюсти показатели снижены на  $68,2 \pm 4,0$ , на нижней челюсти - на  $67,7 \pm 3,3$ ; в области жевательной группы зубов на верхней челюсти на -  $64,3 \pm 3,8$ , на - нижней челюсти  $63,3 \pm 3,5$  у.е. ( $p < 0,001$ ).

### 3.3 Результаты микробиологического метода исследования содержимого корневых каналов

На первом этапе микробиологического метода исследования проводилось изучение микрофлоры содержимого корневых каналов у основной группы пациентов с ХАП до лечения.

Микробиологическое исследование включало в себя бактериологический и микроскопический методы, которые проводились по стандартным типологическим способам.

Бактериологические посева на 5% кровяном агаре представлены на рисунках 8,9.

Из посева содержимого корневых каналов зубов у пациентов были исследованы микроскопически колонии патогенной и условно-патогенной микрофлоры, представляющие собой монокультуры и ассоциации нескольких видов грамположительных и грамотрицательных кокков.

Микроскопические исследования представлены на рисунках 10,11,12.

Полученные результаты были оптимизированы и выражались через десятичный логарифм (lg) числа колониеобразующих единиц (КОЕ), данные которых представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Средние показатели микрофлоры содержимого корневых каналов у основной группы пациентов ( $n=92$ ),  $M \pm m$  (КОЕ/мл)

Сроки лечения	Основная группа ( $n=92$ )	
	Грамположительные кокки	Грамотрицательные кокки
До лечения	$17,4 \times 10^7$	$7,7 \times 10^8$

По данным таблицы 4 в результате проведенного микробиологического исследования у основной группы пациентов, были получены следующие данные о содержимом корневых каналов до лечебных мероприятий: грамположительные кокки составили  $17,4 \times 10^7$  КОЕ/мл, грамотрицательные кокки  $7,7 \times 10^8$  КОЕ/мл.



Рисунок 8 - Бактериологический посев на 5% кровяном агаре. Высеяны колонии *Streptococcus* у пациентов с ХАП до лечения.



Рисунок 9 - Бактериологический посев на 5% кровяном агаре. Высеяны колонии *Staphylococcus* и *Escherichia coli* у пациентов с ХАП до лечения.

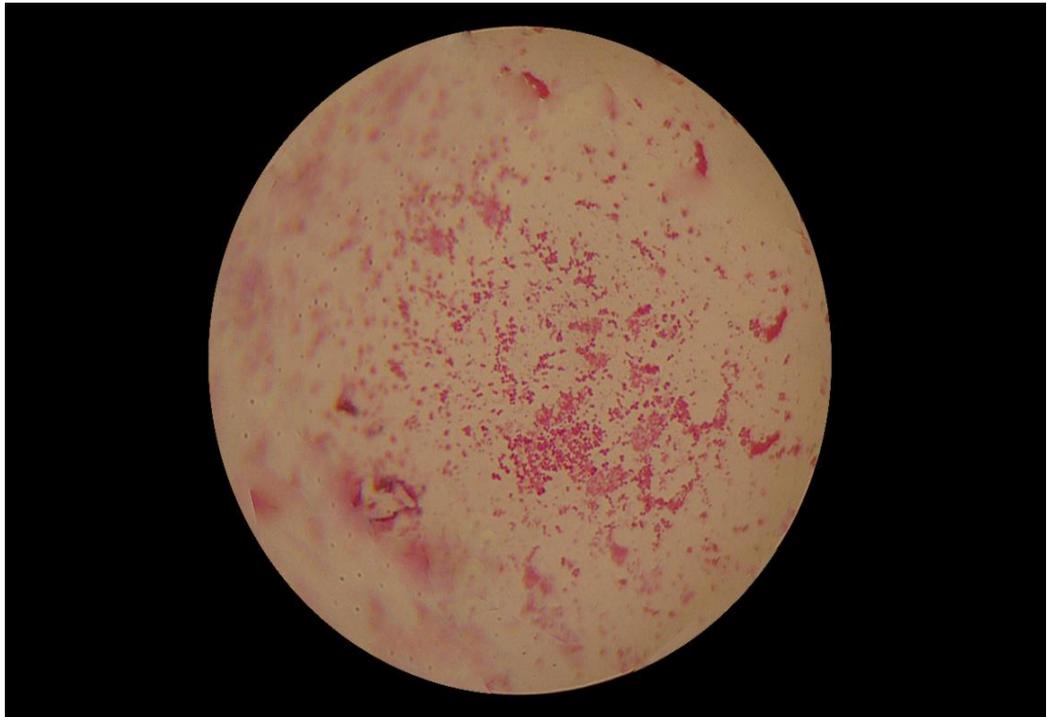


Рисунок 10 - Микроскопическое фото. *Neisseria* в мазках-отпечатках содержимого корневого канала до лечения у пациентов с ХАП. Окраска по Романовскому-Гимзе.

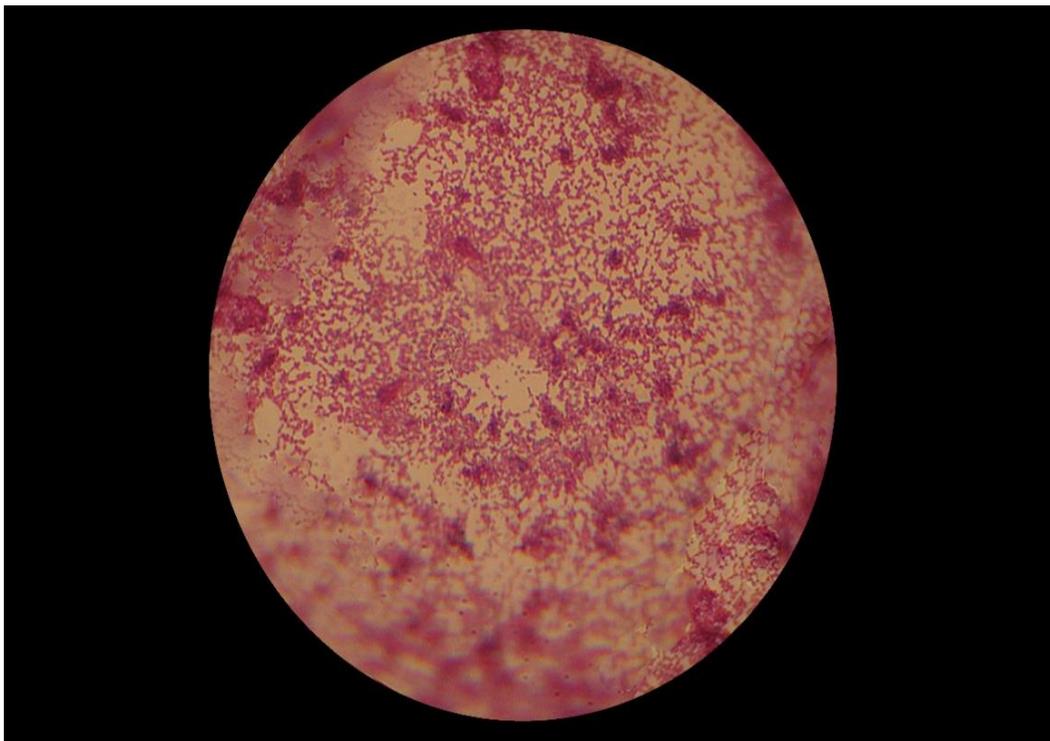


Рисунок 11 - Микроскопическое фото. *Staphylococcus* в мазках-отпечатках содержимого корневого канала до лечения у пациентов с ХАП. Окраска по Романовскому-Гимзе.

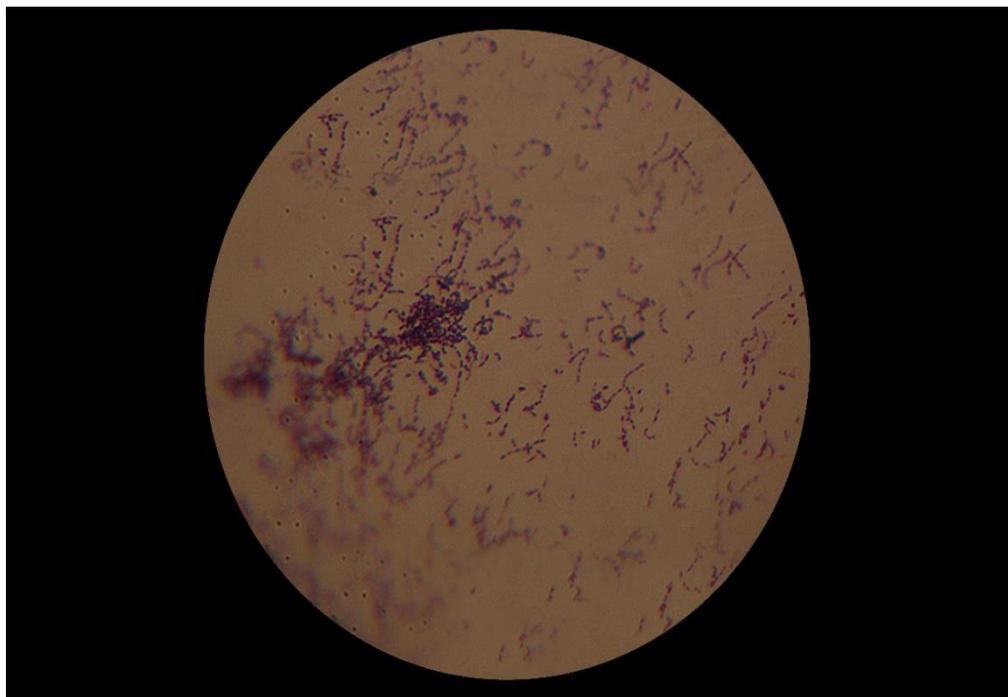


Рисунок 12 - Микроскопическое фото. *Streptococcus* в мазках-отпечатках содержимого корневого канала до лечения у пациентов с деструктивными формами ХАП. Окраска по Романовскому-Гимзе.

### 3.4 Результаты иммунологического метода исследования ротовой жидкости

На первом этапе иммунологического исследования проводилось изучение содержания провосполительных цитокинов – интерлейкинов: IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$  в ротовой жидкости у 45 исследуемых пациентов контрольной группы.

Целью исследования явилось количественное определение содержания интерлейкинов в ротовой жидкости, данные которых, использовались в мониторинге лечения ХАП.

В результате ИФА концентрация интерлейкинов IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$  в ротовой жидкости на этапах проводимого исследования, определялся полученной цветной реакцией раствора с использованием субстрата пероксидазы хрена – перекиси водорода и хромогена – тетраметилбензидина.

На рисунке 13 показан пример измерения оптической плотности растворов в лунках планшета на спектрофотометре «Stat Fax» вертикального сканирования, где интенсивность окрашенных растворов в лунках планшета в желтый цвет являлось пропорциональным концентрации исследуемого интерлейкина в ротовой жидкости.

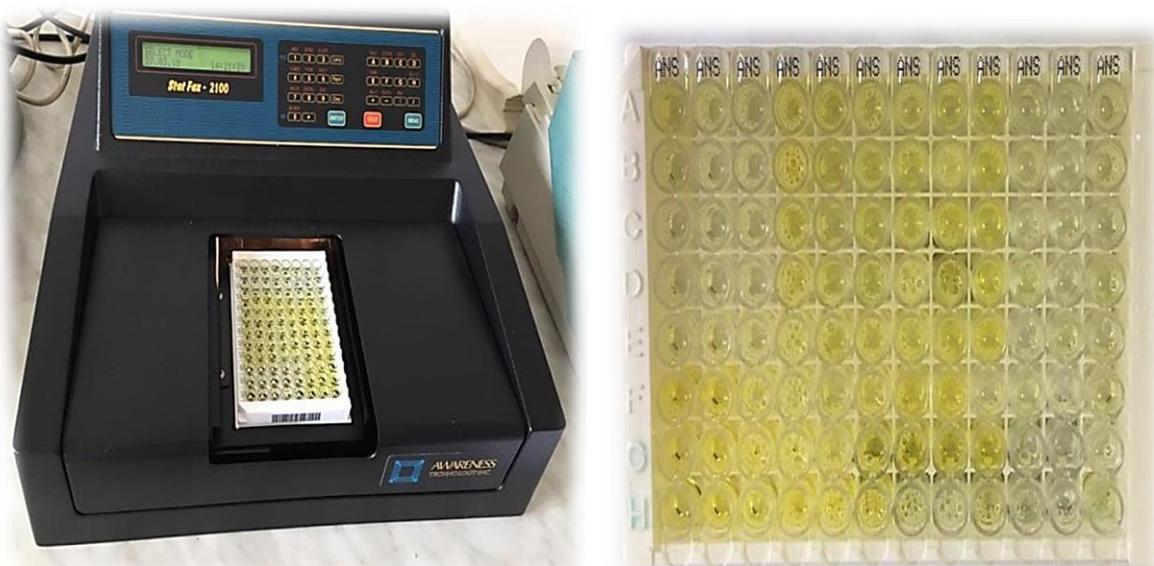


Рисунок 13 - Результат проведения иммуноферментного анализа, определение концентрации интерлейкина IL-1β в ротовой жидкости.

Полученные результаты содержания интерлейкинов IL-1α, IL-1β, IL-8, TNF-α в ротовой жидкости у контрольной группы пациентов представлены в таблице 5.

Результаты ИФА выражали в условных единицах - пг/мл.

Таблица 5 - Средние показатели содержания интерлейкинов в ротовой жидкости у пациентов контрольной группы (n=45), M±m (пг/мл)

Интерлейкины	Контрольная группа
IL-1α	3,8±0,8
IL-1β	3,5± 0,7
IL-8	2,7±0,6
TNF-α	3,2±0,4

В результате проведенного иммунологического исследования у пациентов контрольной группы (n=45), были получены следующие данные о содержании интерлейкинов в ротовой жидкости. Среднее содержание интерлейкинов составило: IL-1α – 3,8±0,8 , IL-1β - 3,5± 0,7 , IL-8 - 2,7±0,6 , TNF-α было 3,2±0,4 пг/мл.

На следующем этапе иммунологического исследования проводилось изучение содержания интерлейкинов IL-1α, IL-1β, IL-8, TNF-α в ротовой жидкости у основной группы пациентов до лечебных мероприятий.

Полученные результаты содержания интерлейкинов IL-1α, IL-1β, IL-8, TNF-α в ротовой жидкости у основной группы пациентов представлены в таблице 6. Сравнение полученных данных содержания интерлейкинов в

ротовой жидкости у контрольной и основной группы пациентов до лечения были подтверждены проведенными непараметрическими тестами Вальда-Вольфовица и Мана-Уитни.

Таблица 6 - Средние показатели содержания интерлейкинов в ротовой жидкости у пациентов основной (n=92) и контрольной группы (n=45) до лечения,  $M \pm m$  (пг/мл)

Интерлейкин	Контрольная группа	Основная группа	Тест Вальда-Вольфовица	Тест Манна-Уитни
			Z-статистика (p-уровень)	
IL-I $\alpha$	3,8 $\pm$ 0,8	13,3 $\pm$ 0,6 <sup>***</sup>	5,645 (p=0,000)	5,001 (p=0,000)
IL-I $\beta$	3,5 $\pm$ 0,7	14,7 $\pm$ 0,7 <sup>***</sup>	5,951 (p=0,000)	5,442 (p=0,000)
IL-8	2,7 $\pm$ 0,6	12,9 $\pm$ 0,5 <sup>***</sup>	5,789 (p=0,000)	5,569 (p=0,000)
TNF- $\alpha$	3,2 $\pm$ 0,4	9,2 $\pm$ 0,4 <sup>***</sup>	4,896 (p=0,000)	5,154 (p=0,000)

<sup>\*\*\*</sup> – отличие достоверно по сравнению с показателями контрольной группы (p<0,001).

Согласно проведенному иммунологическому исследованию, показатели интерлейкинов в основной группе пациентов (n=92) имеют статистические значимые различия при сравнении с контрольной группой пациентов (n=45) (p<0,001). У пациентов с ХАП отмечается статистическое значимое повышение исследуемых показателей исследуемых интерлейкинов по сравнению с данными пациентов контрольной группы (p<0,001). Содержание интерлейкинов в основной группе пациентов было больше, чем содержание цитокинов контрольной группы: на IL-I $\alpha$  – 9,5 $\pm$ 0,7, IL-I $\beta$  - 11,2 $\pm$ 0,7, IL-8 – 10,2 $\pm$ 0,5, TNF- $\alpha$  - 6,0 $\pm$ 0,4 пг/мл (p<0,001).

## ГЛАВА 4 СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ АПИКАЛЬНЫМ ПЕРИОДОНТИТОМ

В настоящей главе представлен сравнительный анализ лечения пациентов с хроническим апикальным периодонтитом зубов по разработанной нами схеме комплексного эндодонтического лечения и с использованием стандартного метода эндодонтического лечения.

### 4.1 Анализ результатов лечения исследуемых пациентов с помощью клинического метода исследования

В данной работе производилось сравнительное исследование клинической эффективности лечения 92 пациентов с ХАП в зависимости от проводимого эндодонтического лечения.

Для объективизации полученных результатов 92 пациента с хроническими формами периодонтита были разделены на 2 равные подгруппы:

В 1 подгруппу, n=46 человека (50%) были включены больные с ХАП (K04.5) (МКБ-С, 1997), которым проведено лечение зубов по разработанной нами схеме комплексного эндодонтического лечения.

Во 2 подгруппу, n=46 человек (50%) с ХАП (K04.5) (МКБ-С, 1997), которым проведено лечение зубов с использованием стандартного метода эндодонтического лечения.

Эффективность лечения пациентов и их динамическое наблюдение оценивали по результатам клинических и рентгенологических методов исследования через 6 и 12 месяцев после начала лечения.

Изучение непосредственных и ближайших клинических результатов после проведенного лечения (в течение 14 дней), показало, что в первой подгруппе из 46 исследуемых пациентов у 10 человек (21,7%) наблюдалась слабо болезненная перкуссия, которая в течение 2-3 дней самостоятельно исчезла.

Клинический результат у 46 пациентов второй подгруппы, которым проводилась стандартная методика лечения, показал, что у 15 пациентов (32,6%) в течение двух недель имелась болезненная перкуссия, и жалобы на ноющие боли.

Для оценки эффективности лечения пациентов через 6 и 12 месяцев по результатам клинических и рентгенологических методов исследования, нами были выделены следующие критерии:

1. Эффективное лечение, при отсутствии клинических проявлений и осложнений, полное и частичное восстановление рентгенологических изменений.
2. Относительно эффективное лечение, при отсутствии клинических проявлений и осложнений, сохранении рентгенологических изменений.
3. Неэффективное лечение, при обострении заболевания с рентгенологическими изменениями.

Через 6 месяцев после проведенного эндодонтического лечения у 44 (95,65%) пациентов первой подгруппы наблюдалось отсутствие клинических проявлений, была положительная рентгенологическая динамика, происходила редукция очагов деструкции периапикальных тканей более чем  $\frac{1}{2}$ , у 2 (4,35%) пациентов было зарегистрировано отсутствие клинических проявлений, но сохранялись рентгенологические изменения в периапикальной области.

Во второй подгруппе у 32 (69,56%) пациентов наблюдалось отсутствие клинических проявлений, и отмечалась положительная рентгенологическая динамика, у 8 (17,39%) пациентов хотя и клинические проявления отсутствовали, но сохранялись рентгенологические изменения. У 6 (13,05%) пациентов были признаки обострения заболевания с ухудшением рентгенологической картины.

В первой подгруппе через 12 месяцев клинические проявления отсутствовали у всех пациентов, происходило полное восстановление очага деструкции, кроме одного клинического случая, где рентгенологические изменения частично сохранились (очаг деструкции сократился на 50%).

Во второй подгруппе через 12 месяцев у 33 (72%) пациентов отсутствовали клинические проявления и на рентгенограмме отмечалось восстановление структуры костной ткани в очаге деструкции, у 5 (11%) пациентов не было полного восстановления костной ткани, у 8 (17%) пациентов были признаки обострения заболевания и ухудшением рентгенологических изменений.

Таким образом, наиболее благоприятная динамика состояния полости рта наблюдалась у первой подгруппы пациентов по сравнению со второй подгруппой, различия по критериям результатов лечения в сравниваемых группах являются статистически значимыми ( $p < 0,01$ ). Нами была выявлена зависимость эффективности лечения ХАП от выбора метода и средств лечения.

Отмечена достоверная положительная динамика лечения первой подгруппы пациентов, которым было проведено лечение по разработанной нами схеме по сравнению со второй подгруппой пациентов, получивших стандартное эндодонтическое лечение. Через 12 месяцев у пациентов первой подгруппы эффективность лечения составила 97,8% случаев, на рентгенологическом снимке которых отмечалась конусная обработка корневых каналов, гомогенная obturation каналов пломбировочными материалами, отсутствие новых деструктивных изменений и восстановление структуры костной ткани в области очагов деструкции. Предложенный метод лечения зубов с ХАП по разработанной нами схеме комплексного эндодонтического лечения, способствует уменьшению воспалительных проявлений всроки до 2 недель.

#### 4.2 Анализ результатов лечения исследуемых пациентов с помощью денситометрического метода исследования

На этапе рентгенологического исследования с помощью радиовизиографии проводилось измерение оптической плотности костной ткани методом денситометрии, были разработаны средние показатели нормы в области фронтальных и жевательных групп интактных зубов верхней и нижней челюсти, которые использовались в мониторинге лечения ХАП. Для этого нами было обследовано 45 человек контрольной группы. Также проводилось измерение оптической плотности периапикальных тканей в очаге деструкции до и после начала лечения у первой и второй подгрупп пациентов.

Объективность оценки результатов проведенного лечения было подтверждено данными денситометрии через 6 и 12 месяцев.

Данные динамического наблюдения оптической плотности периапикальных тканей исследуемых групп представлены в таблицах 7, 8, 9 и на рисунках 14, 15, 16. Сравнение исследуемых групп подтверждалось проведенными непараметрическими тестами Вальда-Вольфовица и Манна-Уитни.

Программой выдавались данные в условных единицах (у.е.).

В таблице 7 представлены средние показатели оптической плотности в очаге деструкции у первой подгруппы пациентов до и после лечения по данным радиовизиографии,  $M \pm m$ .

Таблица 7 - Средние показатели оптической плотности в очаге деструкции у первой подгруппы пациентов (n=46) до и после лечения по данным радиовизиографии,  $M \pm m$  (y.e.)

Группы зубов		Данные денситометрии						
		Контрольная группа (n=45)	Первая подгруппа (n=46)					
			До лечения		Через 6 мес.		Через 12 мес.	
			Тест Вальда-Вольфовица	Тест Манна-Уитни	Тест Вальда-Вольфовица	Тест Манна-Уитни	Тест Вальда-Вольфовица	Тест Манна-Уитни
		Z-статистика (p-уровень)						
Фронт. г.р.	в/ч	131,5±3,7	64,2±3,8 <sup>***</sup>		118,0±3,5 <sup>*</sup>		128,0±3,5	
			-4,579 p=0,000	4,578 p=0,000	-2,425 p=0,040	2,578 p=0,040	-1,578 p=0,165	1,578 p=0,165
	н/ч	134,0±2,6	66,7±4,0 <sup>***</sup>		120,3±3,7 <sup>*</sup>		130,6±2,4	
			-4,578 p=0,000	4,578 p=0,000	-2,456 p=0,041	2,468 p=0,040	-1,799 p=0,103	1,465 p=0,189
Жеват. г.р.	в/ч	119,0±3,4	56,0±4,1 <sup>***</sup>		112,8±3,1 <sup>*</sup>		117,5±3,3	
			-4,902 p=0,000	4,599 p=0,000	-2,125 p=0,047	2,245 p=0,047	-1,458 p=0,174	1,468 p=0,190
	н/ч	122,0±2,7	59,4±3,9 <sup>***</sup>		119,6±3,6		120,0±2,6	
			-4,869 p=0,000	4,587 p=0,000	-1,799 p=0,103	1,902 p=0,083	-1,578 p=0,165	1,778 p=0,114

<sup>\*\*\*</sup> – отличие достоверно по сравнению с показателями контрольной группы ( $p < 0,001$ ), <sup>\*</sup> – отличие достоверно по сравнению с показателями контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

По данным таблицы 7 показатели денситометрии первой подгруппы пациентов (n=46) проводимые до начала лечения, статистически значимо отличались от показателей денситометрии контрольной группы пациентов (n=45) ( $p < 0,001$ ).

Через 6 месяцев после проведенного комплексного эндодонтического лечения показатели оптической денситометрии также статистически различались от показателей контрольной группы пациентов ( $p < 0,05$ ) за исключением показателей жевательной группы зубов нижней челюсти ( $p > 0,05$ ). Анализ результатов лечения первой подгруппы показал, что у 42 (91,3 %) пациентов было полное восстановление костной ткани в очаге деструкции и показатели оптической плотности приближались к среднему значению нормы,

у 4 (8,7%) пациентов наблюдалось частичное восстановление структуры костной ткани.

Через 12 месяцев после лечения показатели денситометрии первой подгруппы статистически не отличались от показателей контрольной группы, у 45 (97,8%) пациентов, денситометрические показатели у исследуемых групп зубов соответствовали среднему значению нормы ( $p>0,1$ ) и только у 1 (2,2%) пациента наблюдалось неполное восстановление структуры костной ткани.

На рисунке 14 представлены результаты измерения оптической плотности в очаге деструкции первой подгруппы ( $n=46$ ) пациентов до и после лечения через 6 и 12 месяцев.

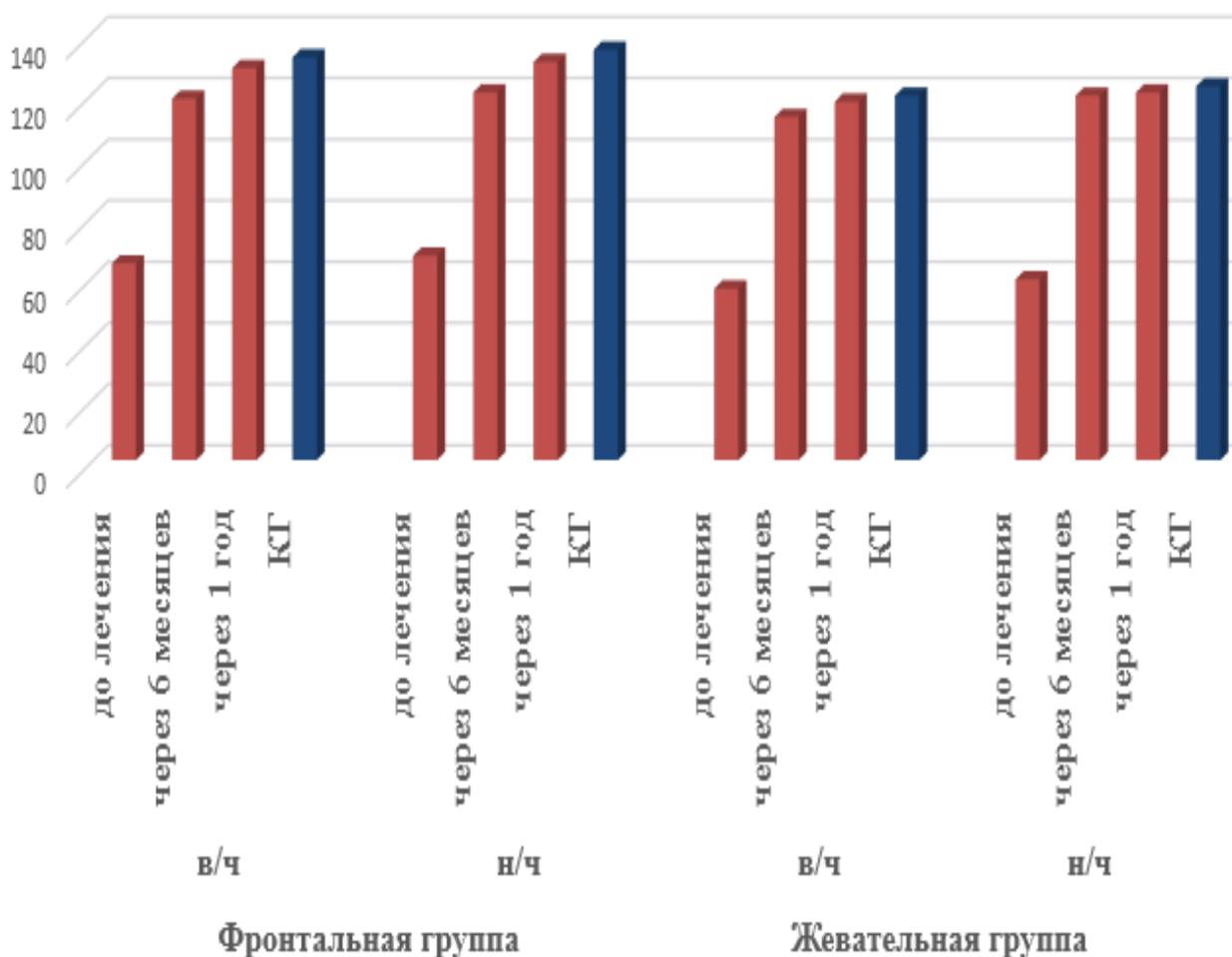


Рисунок 14 - Результаты измерения оптической плотности в очаге деструкции у пациентов первой подгруппы, проводимых до и после лечения, через 6 и 12 месяцев.

В таблице 8 представлены средние показатели оптической плотности в очаге деструкции у второй подгруппы пациентов до и после лечения по данным радиовизиографии,  $M \pm m$ .

Таблица 8 - Средние показатели оптической плотности в очаге деструкции у второй подгруппы пациентов (n=46) до и после лечения по данным радиовизиографии,  $M \pm m$  (у.е.)

Группы зубов		Данные денситометрии						
		Контрольная группа (n=45)	Вторая подгруппа (n=46)					
			До лечения		Через 6 мес.		Через 12 мес.	
			Тест Вальда-Вольфовица	Тест Манна-Уитни	Тест Вальда-Вольфовица	Тест Манна-Уитни	Тест Вальда-Вольфовица	Тест Манна-Уитни
Z-статистика (p-уровень)								
Ф р о н т. гр.	в/ч	131,5±3,7	62,4±4,8***		92,7±4,3***		98,4±4,1***	
			-4,568 p=0,000	4,721 p=0,000	-4,221 p=0,000	4,568 p=0,000	-4,101 p=0,000	4,245 p=0,000
	н/ч	134,0±2,6	65,8±4,2***		90,4±3,3***		100,3±3,6***	
			-4,4038 p=0,000	4,722 p=0,000	-4,224 p=0,000	4,802 p=0,000	-4,102 p=0,000	4,221 p=0,000
Ж е в а т. гр.	в/ч	119,0±3,4	53,4±4,3***		85,1±3,7***		97,4±3,9***	
			-4,633 p=0,000	4,699 p=0,000	-4,558 p=0,000	4,103 p=0,000	-3,554 p=0,000	3,899 p=0,000
	н/ч	122,0±2,7	58,4±4,9***		91,6±3,1***		101,0±2,9***	
			-4,565 p=0,000	4,701 p=0,000	-4,223 p=0,000	4,129 p=0,000	-3,658 p=0,000	3,978 p=0,000

\*\*\* – отличие достоверно по сравнению с показателями контрольной группы ( $p < 0,001$ ).

По данным таблицы 8 показатели денситометрии второй подгруппы пациентов (n=46) проводимые до начала лечения, статистически значимо отличались от показателей денситометрии контрольной группы пациентов (n=45) ( $p < 0,001$ ).

Через 6 и 12 месяцев после проведенного стандартного эндодонтического лечения отмечено, что в очаге деструкции происходило частичное восстановление структуры костной ткани, выявлено статистически значимое различие с показателями контрольной группы пациентов ( $p < 0,01$ ). Через 6 месяцев анализ результатов лечения показал у 32 (69,6 %) пациентов наблюдалось полное восстановление костной ткани, у 14 (30,4%) пациентов наблюдалось частичное восстановление структуры костной ткани.

Через 12 месяцев восстановление костной ткани в очаге деструкции отмечалось у 36 (78,3 %) пациентов, частичное восстановление структуры костной ткани наблюдалось у 10 (21,7 %) пациентов.

По результатам рентгенологических исследований денситометрические показатели второй подгруппы пациентов после проведенного стандартного эндодонтического лечения через 6 и 12 месяцев не достигли денситометрических показателей нормы контрольной группы пациентов, и были меньше в 1,2-1,4 раза.

На рисунке 15 представлены результаты измерения оптической плотности в очаге деструкции второй подгруппы (n=46) пациентов до и после лечения через 6 и 12 месяцев.

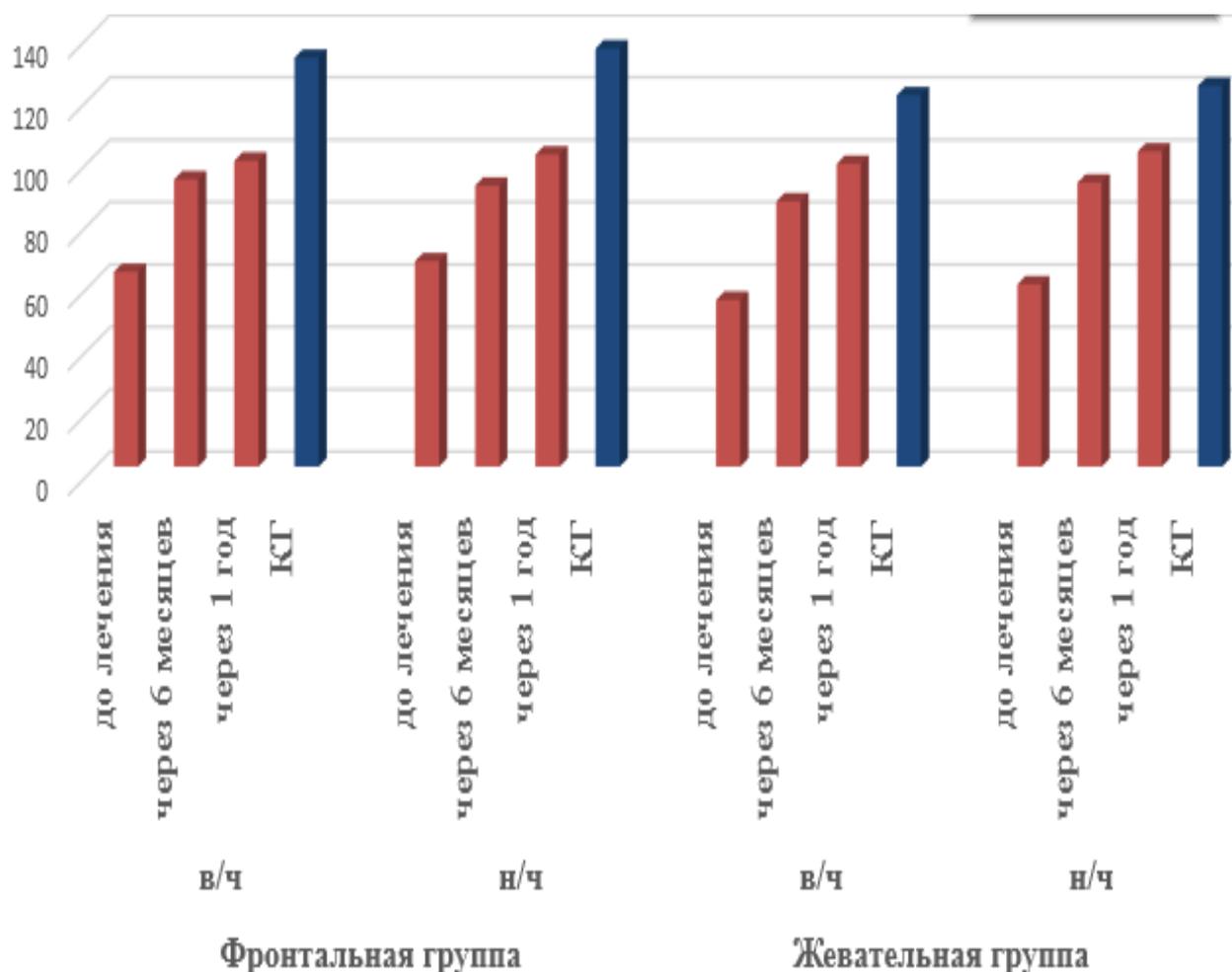


Рисунок 15 - Результаты измерения оптической плотности в очаге деструкции второй подгруппы пациентов до и после лечения через 6 и 12 месяцев.

В таблице 9 представлена сравнительная оценка результатов денситометрического метода исследования пациентов первой и второй подгруппы до и после лечения. Сравнение исследуемых групп подтверждалось проведенными непараметрическими тестами Вальда-Вольфовица и Манна-Уитни.

Таблица 9 - Средние показатели оптической плотности в очаге деструкции у первой и второй подгруппы пациентов до и после лечения по данным радиовизиографии,  $M \pm m$  (у.е.)

Группы зубов		Данные денситометрии					
		До лечения		Через 6 мес.		Через 12 мес.	
		И подгр.	II подгр.	И подгр.	II подгр.	И подгр.	II подгр.
		Тест Вальда-Вольфовица	Тест Манна-Уитни	Тест Вальда-Вольфовица	Тест Манна-Уитни	Тест Вальда-Вольфовица	Тест Манна-Уитни
		Z-статистика (p-уровень)					
Ф р о н т. г р.	в/ч	64,2±3,8	62,4±4,8	118±3,5***	92,7±4,3***	128,0±3,5***	98,4±4,1***
		-0,669 p=0,801	0,489 p=0,625	-4,015 p=0,000	4,015 p=0,000	-3,165 p=0,000	4,013 p=0,000
	н/ч	66,7±4,0	65,8±4,2	120±3,7***	90,4±3,3***	130,6±2,4***	100,3±3,6***
		-0,466 p=0,891	0,468 p=0,702	-4,113 p=0,000	4,154 p=0,000	-3,146 p=0,000	4,015 p=0,000
Ж е в а т. г р.	в/ч	56,0±4,1	53,4±4,3	112,8±3,1***	85,1±3,7***	117,5±3,3***	97,4±3,9***
		-0,899 p=0,644	0,532 p=0,645	-4,541 p=0,000	4,487 p=0,000	-3,045 p=0,000	3,278 p=0,000
	н/ч	59,4±3,9	58,4±4,9	119,6±3,6	91,6±3,1***	120,0±2,6***	101,0±2,9***
		-0,433 p=0,885	0,454 p=0,693	-4,458*** p=0,000	4,584 p=0,000	-3,002 p=0,000	3,014 p=0,000

\*\*\* – отличие достоверно по сравнению с показателями контрольной группы ( $p < 0,001$ ).

Мониторинг результатов денситометрии после лечения обследуемых групп пациентов показал изменения числовых значений плотности костной ткани в сторону увеличения, то есть приближения к параметрам нормы. Однако показатели денситометрии первой и второй подгрупп пациентов через 6 и 12 месяцев после лечения имеют несколько различную плотность костной ткани ( $p < 0,001$ ). В первой подгруппе отмечается наиболее положительная динамика регенерации костной ткани в очаге деструкции, так уже через 6 месяцев показатели денситометрии для жевательной группы зубов нижней челюсти были в пределах нормы и больше в 1,5 раза показателей второй подгруппы ( $p < 0,001$ ).

Через 12 месяцев после лечения при измерении оптической плотности костной ткани в первой и во второй подгруппе пациентов также наблюдается значительная разница денситометрических показателей. По данным

денситометрии во второй подгруппе пациентов показатели снижены в 1,2 раза по сравнению с первой подгруппой пациентов, что указывает на более эффективное лечение пациентов по разработанной схеме эндодонтического лечения.

На рисунке 16 представлены результаты измерения оптической плотности в очаге деструкции первой (n=46) и второй (n=46) подгруппы пациентов до и после лечения через 6 и 12 месяцев.

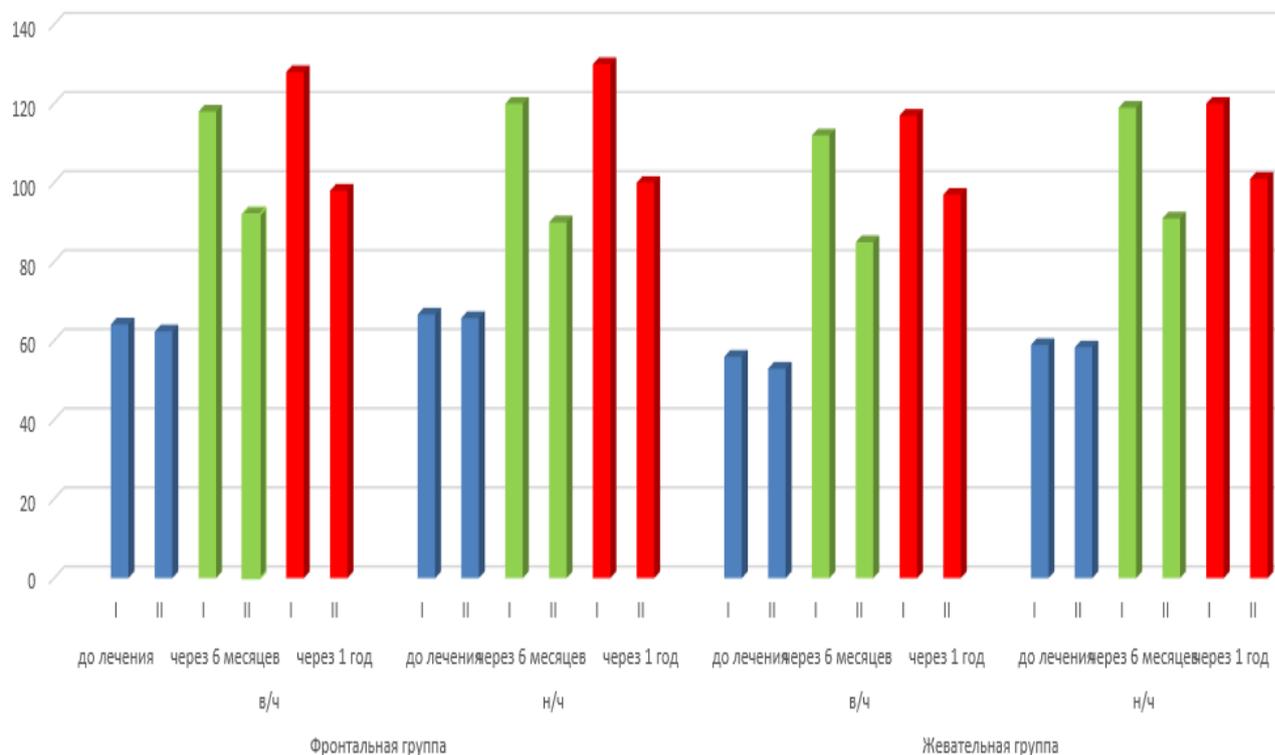


Рисунок 16 - Результаты измерения оптической плотности в очаге деструкции первой и второй подгруппы пациентов до и после лечения через 6 и 12 месяцев.

### Клинический пример №1

Пациент С., 35 лет обратился в стоматологическую клинику с жалобами на периодически возникающие ноющие боли при накусывании на зуб 4.5. Из анамнеза заболевания: зуб 4.5 был ранее лечен по поводу кариеса.

Объективно: Конфигурация лица не изменена. Регионарные лимфатические узлы не пальпируются. На жевательной поверхности зуба 4.5 пломба сохранена. Перкуссия и пальпация по переходной складке безболезненны. Реакция на температурный раздражитель отрицательна. ЭОД более 100 мкА.

Проведение рентгенологического исследования выявило наличие пломбировочного материала на жевательной поверхности коронки зуба 4.5 не сообщающегося с полостью зуба. Корневой канал прослеживается на всем протяжении, не запломбирован. В апикальной части корня зуба 4.5 визуализируется очаг деструкции костной ткани округлой формы с четкими границами, ровными контурами, диаметром 4-6 мм. Оптическая плотность в очаге деструкции снижена в среднем более чем в 2,5 раза (Рисунок 17).

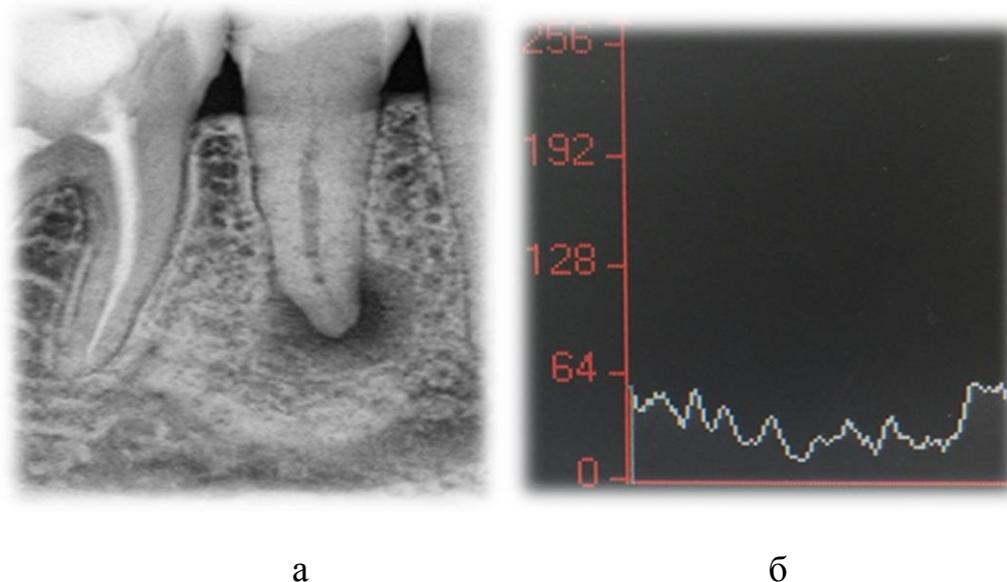


Рисунок 17 - Радиовизиография (а) и оптическая денситометрия очага деструкции (б) зуба 4.5 до начала лечения.

Дентальная компьютерная томография зуба 4.5 до начала лечения представлена на рисунке 18.



Рисунок 18 - Дентальная компьютерная томография зуба 4.5 до начала лечения.

Был поставлен диагноз: 4.5 - хронический апикальный периодонтит. К 04.5 (МКБ-С).

После получения от пациента информированного согласия было принято решение о проведении эндодонтического лечения.

Лечение зуба 4.5: Пациенту было проведено комплексное эндодонтическое лечение по разработанной нами схеме.

В первое посещение эндодонтическое лечение включало адекватную анестезию, изоляцию рабочего поля при помощи коффердама, препарирование и раскрытие полости зуба, создание доступа к устью корневого канала. Проводилось удаление некротического распада тканей пульпы, механическая обработка корневого канала машинным инструментом системы «Reciproc» (VDW, Германия), медикаментозная обработка 3 % раствором гипохлорита натрия и 17 % раствором ЭДТА с ультразвуковой активацией до определения визуально чистого раствора ирриганта. После, высушивали корневой канал и вводили пасту для временного пломбирования на основе гидроокиси кальция («Каласепт») до полного его заполнения под временную повязку, на 3-ое суток.

Далее, во второе посещение проводили трансканальный электрофорез 1% раствором диметилсульфоксида, №4, в течение 4-х дней ежедневно. После каждой физиотерапевтической процедуры в корневой канал вводили extempore пасту из препарата аминодигидрофталазиндиона натрия («Галавит») и геля на основе нанодисперсного гидроксиапола («Трапес-гель»), 1:1, под рентгенологическим контролем.

Слизистую оболочку десны в области проекции верхушки корня облучали диодным излучением лазеро-терапевтического стоматологического аппарата АЛСТ-01 «ОПТОДАН» с применением магнитной насадки с экспозицией 5 мин №4.

Через семь дней после окончания физиотерапевтического лечения корневой канал пломбировали приготовленной лечебной смесью extempore на 14 дней, далее было проведено постоянное пломбирование корневого канала с выведением лечебной пасты extempore в периапикальные ткани, с постановкой постоянной пломбы (Рисунок 19).



Рисунок 19 - Контрольная радиовизиография зуба 4.5 после эндодонтического лечения.

В течение двух недель после проведенного лечения наблюдалась положительная динамика. Пациент жалоб не предъявлял. Перкуссия безболезненна. В ранние сроки при замене лечебной смеси осложнения не отмечались. Приготовленная паста *extempore* не вызывала раздражения в периапикальных тканях.

Через месяц клиническая картина свидетельствовала об отсутствии осложнений после проведенного эндодонтического лечения. Отмечался процесс восстановления костной ткани в очаге деструкции.

Через 6 месяцев клиническая картина была без патологических изменений, жалобы отсутствовали. Слизистая оболочка и десна были бледно-розового цвета, при пальпации – плотными и безболезненными. Перкуссия зуба безболезненна. Проведение рентгенологического исследования и измерение оптической денситометрии выявило восстановление костной ткани и увеличение показателей оптической плотности до 125 у.е., в месте прежнего дефекта (Рисунок 20).

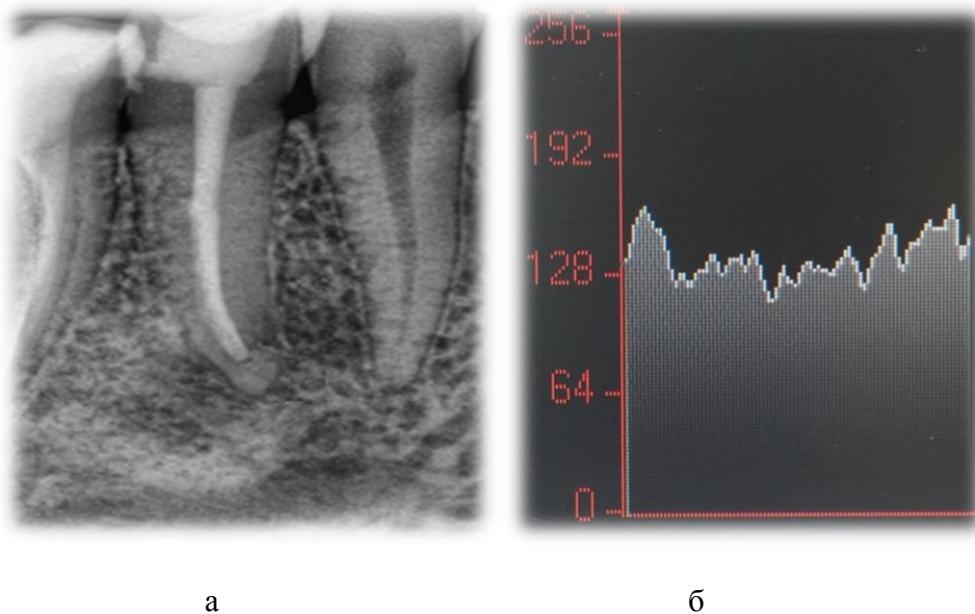


Рисунок 20 - Радиовизиография (а) и оптическая денситометрия периапикальной области (б) зуба 4.5 через 6 месяцев после лечения.

Через 12 месяцев жалобы отсутствовали, клиническая картина без патологических изменений, рентгенологически отмечалась полная редукция очага деструкции (Рисунок 21, 22). Денситометрия показала увеличение оптической плотности до нормальных показателей, 125-130 у.е.

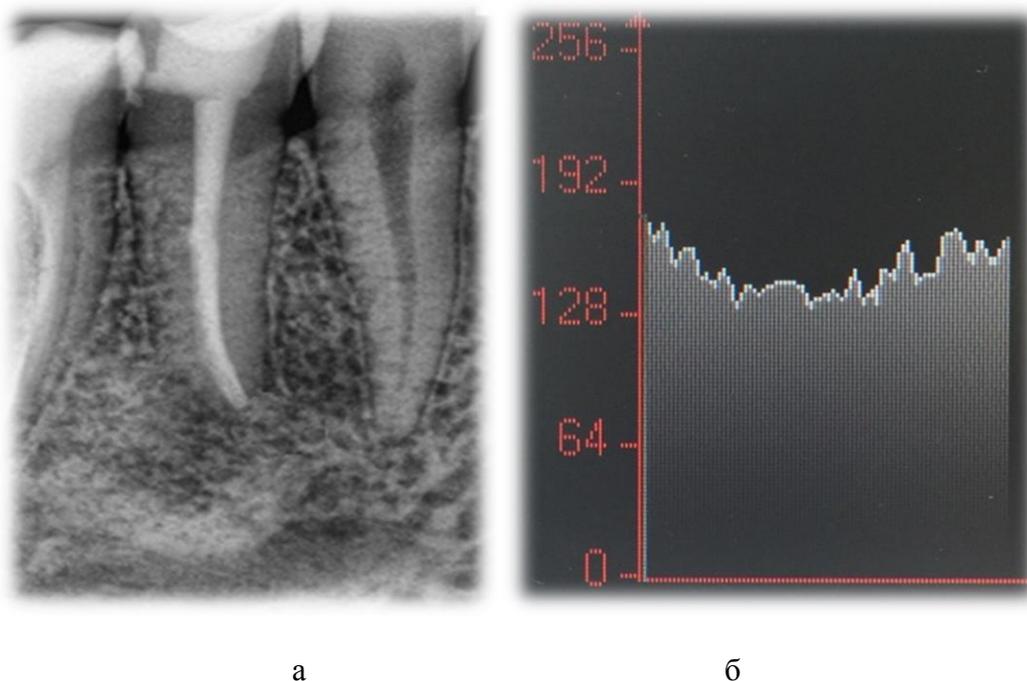


Рисунок 21 - Радиовизиография (а) и оптическая денситометрия (б) зуба 4.5 через 12 месяцев после лечения.

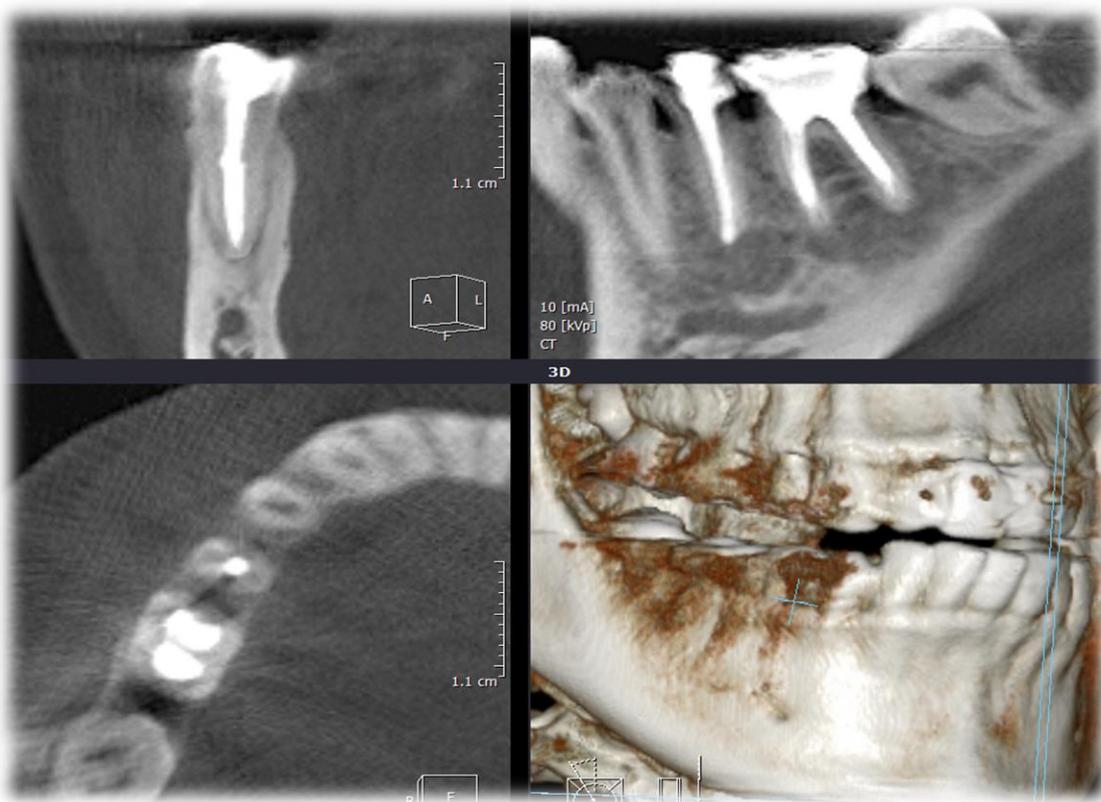
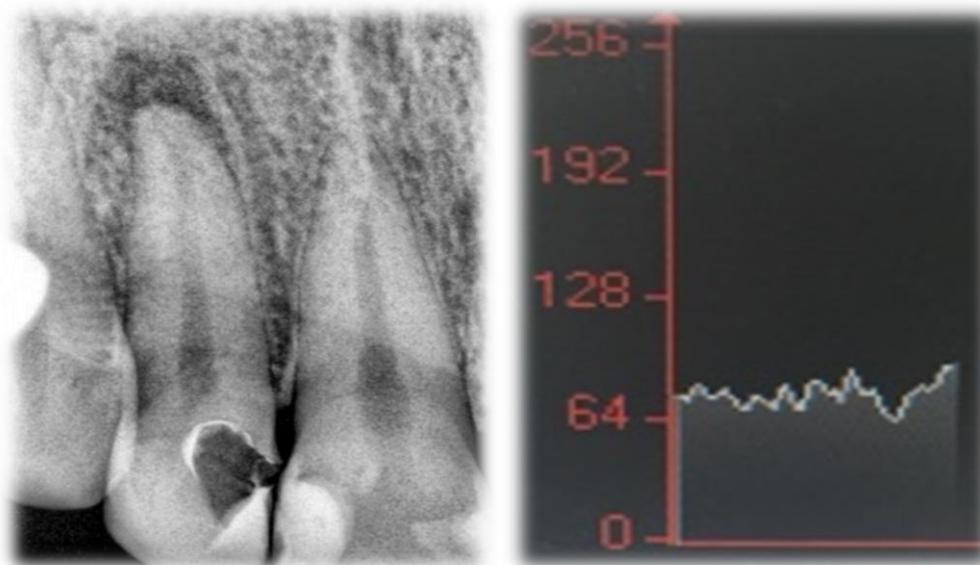


Рисунок 22 - Дентальная компьютерная томография зуба 4.5 через 12 месяцев после лечения.

II. Пациент М., 28 лет, обратился в стоматологическую клинику с жалобами на эстетическую неудовлетворенность зуба 1.2 (дисколорит коронковой части зуба). Из анамнеза заболевания: зуб 1.2 был ранее лечен по поводу кариеса более 6 лет назад.

Объективно: Конфигурация лица не изменена. Регионарные лимфатические узлы не пальпируются. На медиальной поверхности зуба 1.2 глубокая кариозная полость с пигментированным дентином, пломба частично сохранена. Перкуссия, зондирование и пальпация по переходной складке безболезненны. Реакция на температурный раздражитель отрицательна. ЭОД более 100 мкА.

Проведение рентгенологического исследования выявило наличие на медиальной поверхности коронки зуба 1.2 дефекта твердых тканей, сообщающегося с полостью зуба. Корневой канал прослеживается на всем протяжении, не запломбирован. В апикальной части корня зуба 1.2 визуализируется очаг деструкции костной ткани округлой формы с четкими границами, ровными контурами, диаметром 5-7 мм. Оптическая плотность в очаге деструкции снижена в среднем более чем в 2 раза (Рисунок 23).



а

б

Рисунок 23 - Радиовизиография (а) и оптическая денситометрия в очаге деструкции (б) зуба 1.2 до начала лечения.

Был поставлен диагноз: 1.2 - хронический апикальный периодонтит. К 04.5 (МКБ-С).

После получения от пациента информированного согласия было принято решение о проведении эндодонтического лечения.

Пациенту было проведено комплексное эндодонтическое лечение зуба 1.2 по разработанной нами схеме (Рисунок 24).



Рисунок 24 - Контрольная радиовизиография зуба 1.2 после эндодонтического лечения.

Рентгенологическое исследование и денситометрия через 6 и 12 месяцев показало полное восстановление костной ткани и увеличение оптической плотности до нормальных показателей 125-130 у.е. (Рисунок 25, 26).

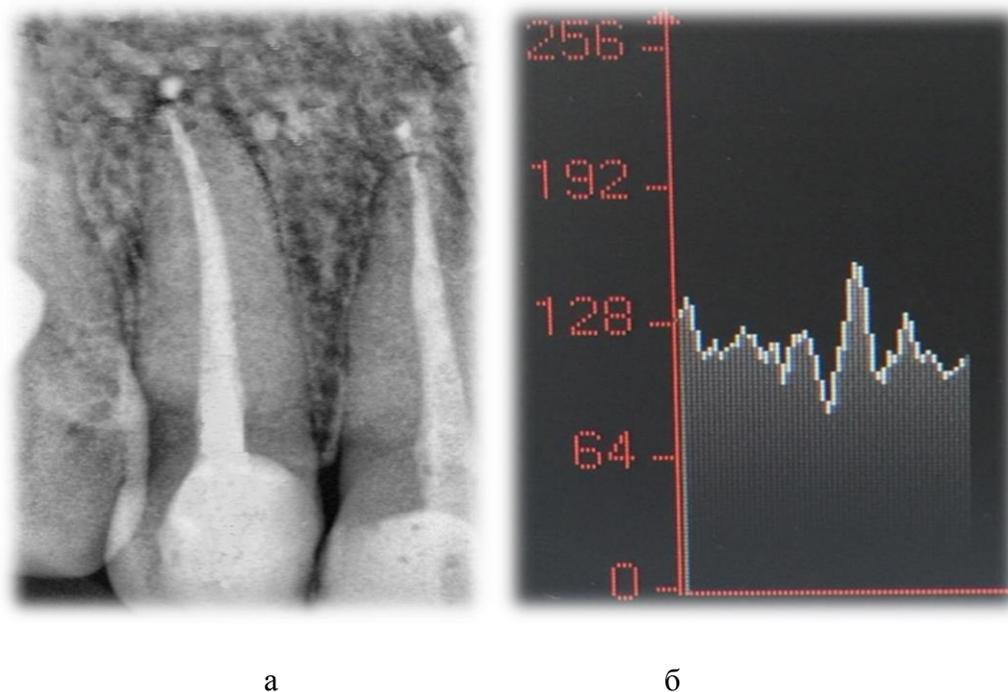


Рисунок 25 - Радиовизиография (а) и оптическая денситометрия в периапикальной области (б) зуба 1.2 через 6 месяцев после лечения.

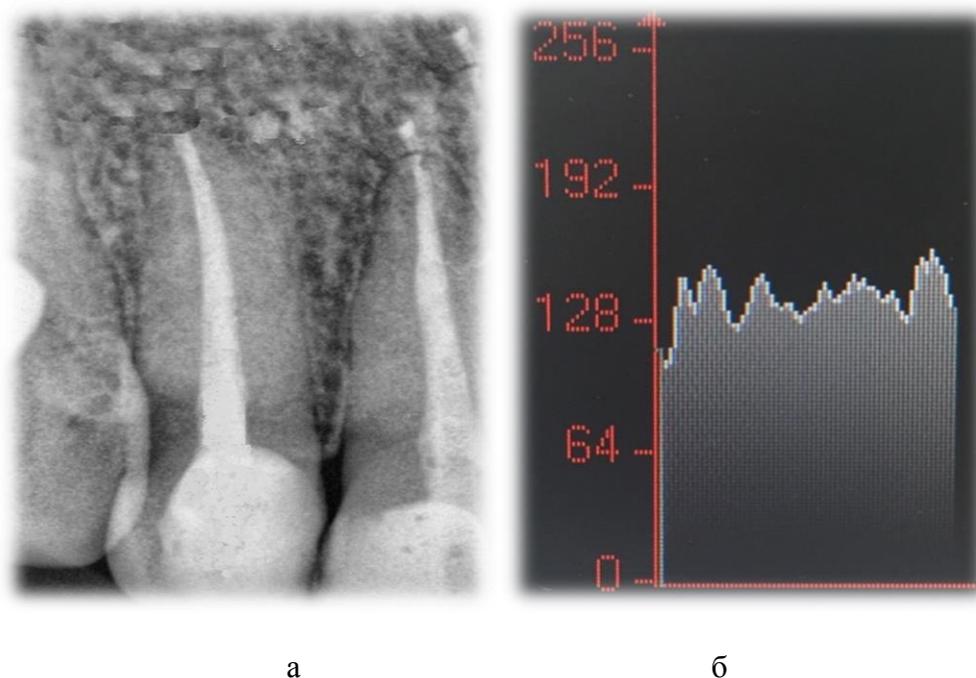


Рисунок 26 - Радиовизиография (а) и оптическая денситометрия в периапикальной области (б) зуба 1.2 через 12 месяцев после лечения.

По результатам лечения через 6 и 12 месяцев так же наблюдалась положительная динамика, клиническая картина была без патологических изменений. Пациент жалоб не предъявлял. Слизистая оболочка и десна были бледно-розового цвета, при пальпации – плотными и безболезненными. Перкуссия зуба безболезненна. В ранние сроки при замене лечебной смеси осложнения не отмечались. Приготовленная паста extempore не вызывала раздражения в периапикальных тканях.

Таким образом, продемонстрированные клинические случаи отмечают качественное выполнение эндодонтической работы и эффективность проводимой терапии. Оптимизирована диагностика и лечение зубов 4.5, 2.2 до полного восстановления костной структуры в периапикальной области.

### **Клинический пример №2**

Пациент К., 31 год, обратился в стоматологическую клинику с целью профилактического осмотра. Имелись жалобы на эстетическую неудовлетворенность зуба 1.2 (дисколорит коронковой части зуба) и дефект пломбы. Из анамнеза заболевания: зуб 1.2 был лечен 2 года назад по поводу кариеса.

Объективно: конфигурация лица не изменена. Регионарные лимфатические узлы не пальпируются. На медиальной поверхности зуба 1.2 кариозная полость с пигментированным дентином, пломба частично сохранена. Перкуссия, зондирование и пальпация по переходной складке безболезненны. Реакция на температурный раздражитель отрицательна. ЭОД более 100 мкА.

Проведение рентгенологического исследования выявило наличие на медиальной поверхности коронки зуба 1.2 дефекта твердых тканей, не сообщающегося с полостью зуба. Корневой канал прослеживается на всем протяжении, не запломбирован. В апикальной части корня зуба 1.2 визуализируется очаг деструкции костной ткани округлой формы с четкими границами, ровными контурами, диаметром 6-8 мм.

Оптическая плотность в очаге деструкции снижена в среднем более чем в 2,5 раза (Рисунок 27).

Был поставлен диагноз: 1.2 - хронический апикальный периодонтит. К 04.5 (МКБ-С).

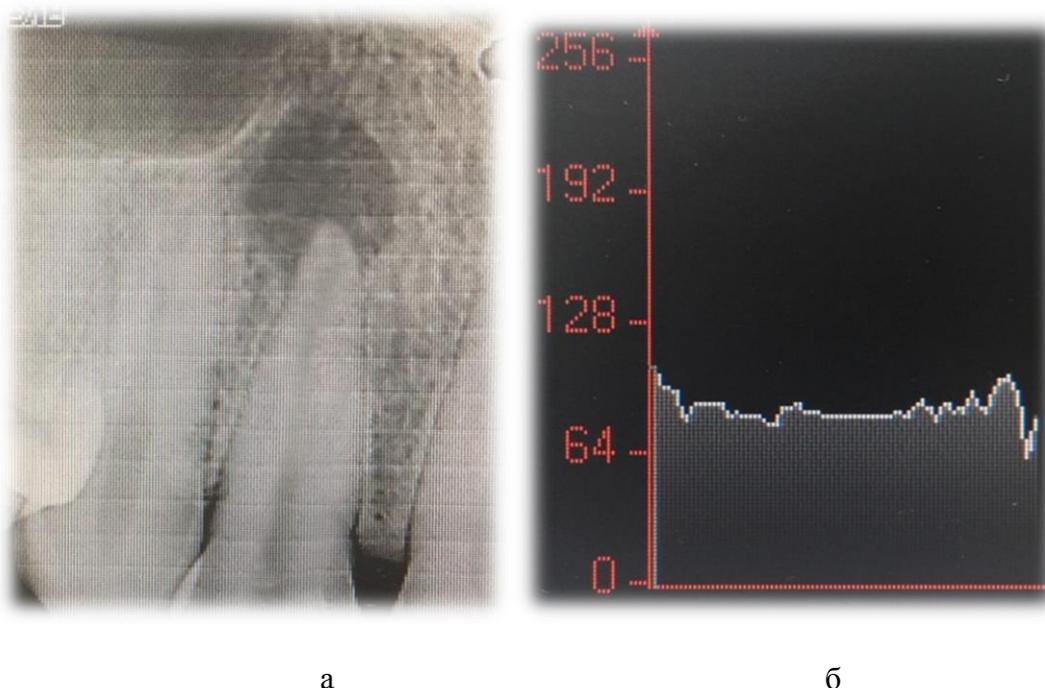


Рисунок 27 - Радиовизиография (а) и оптическая денситометрия в очаге деструкции костной ткани (б) зуба 1.2, до начала лечения.

После получения от пациента информированного согласия было принято решение о проведении эндодонтического лечения.

Лечение зуба 1.2: Пациенту было проведено стандартное эндодонтическое лечение.

В первое посещение эндодонтическое лечение включало адекватную анестезию, изоляцию рабочего поля при помощи коффердама, препарирование кариозной полости, раскрытие полости зуба, создание доступа к устью корневого канала. Проводилось удаление некротического распада тканей пульпы, механическая обработка корневого канала машинным инструментом системы «Reciproc» (VDW, Германия), медикаментозная обработка 3 % раствором гипохлорита натрия и 17 % раствором ЭДТА с ультразвуковой активацией до определения визуально чистого раствора ирриганта. Высушивали корневой канал и вводили пасту для временного пломбирования на основе гидроксида кальция («Каласепт») до полного его заполнения под временную повязку, на 14 дней.

После корневой канал и полость зуба пломбировали любым из общепринятых способов (Рисунок 28).



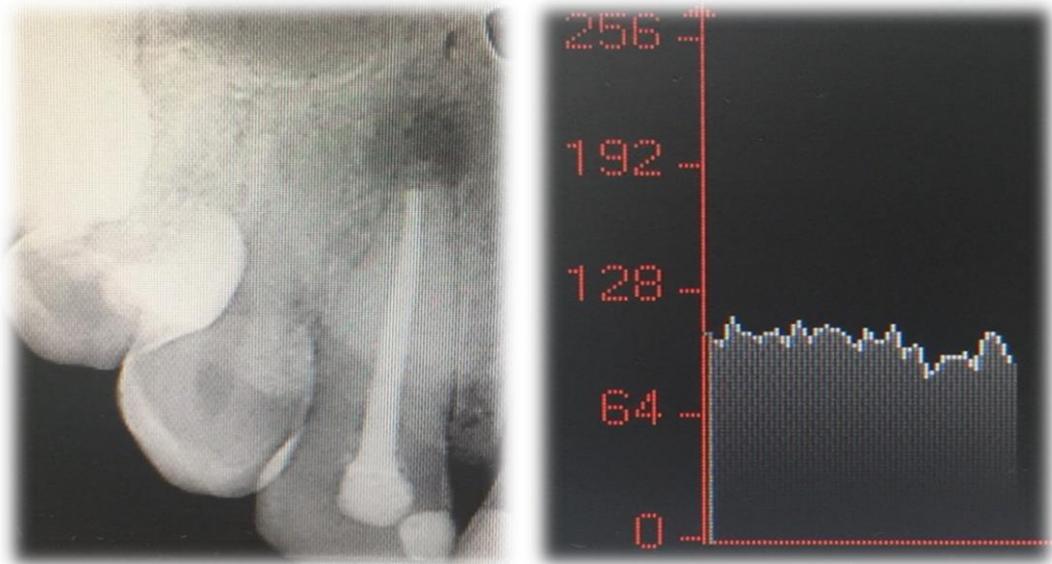
Рисунок 28 - Контрольная радиовизиография зуба 1.2 после эндодонтического лечения.

В течение двух недель после лечения пациент предъявлял жалобы на ноющие боли. Слизистая оболочка и десна были бледно-розового цвета, плотные, безболезненные при пальпации. Перкуссия болезненная.

Через месяц клиническая картина свидетельствовала об отсутствии осложнений после проведенного эндодонтического лечения. Зуб на перкуссию не реагировал. Рентгенологически восстановление костной ткани не отмечалось.

Через 6 месяцев пациент жалоб не предъявлял. Перкуссия безболезненна. Рентгенологически отмечалась редукция очага деструкции, менее чем на 1/2. Проведение оптической денситометрии выявило восстановление оптической плотности до 90 у.е. в месте прежнего дефекта (Рисунок 29).

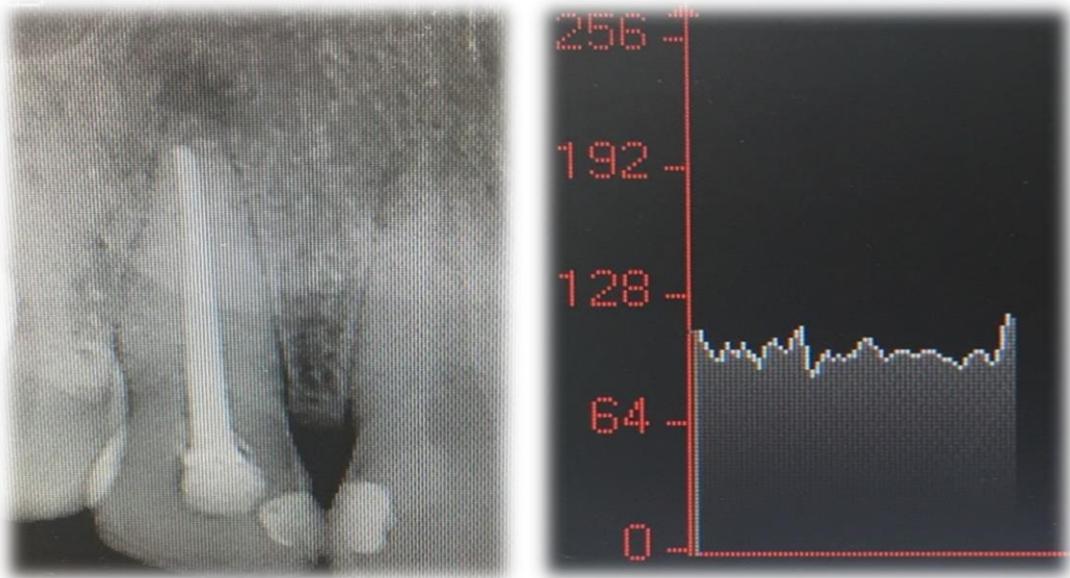
Через 12 месяцев жалобы отсутствовали, клиническая картина без патологических изменений, рентгенологически отмечалось восстановление костной ткани. Денситометрия показала увеличение оптической плотности до 100 у.е. (Рисунок 30).



а

б

Рисунок 29 - Радиовизиография (а) и оптическая денситометрия в периапикальной области (б) зуба 1.2 через 6 месяцев после лечения.



а

б

Рисунок 30 - Радиовизиография (а) и оптическая денситометрия (б) зуба 1.2 через 12 месяцев после лечения.

Таким образом, эндодонтическое лечение зуба 1.2 стандартным методом также показывает свою эффективность, однако, показатели оптической плотности не достигли значений нормы, что говорит о частичной минерализации костной ткани.

#### 4.3 Анализ результатов лечения исследуемых пациентов с помощью микробиологического метода исследования содержимого корневых каналов

На следующем этапе проведения микробиологического исследования у пациентов с ХАП изучена микрофлора содержимого корневых каналов после лечения. В зависимости от исходного содержания микробной флоры в корневых каналах было проведено сопоставление результатов лечения первой и второй подгрупп пациентов, пролеченных комплексным эндодонтическим (I-ая подгруппа пациентов) и стандартным эндодонтическим методами лечением (II-ая подгруппа пациентов).

Количественный и качественный состав микрофлоры содержимого корневых каналов у первой и второй подгруппы пациентов до и после лечения на этапе перед постоянным пломбированием корневых каналов представлены в таблице 10 и на рисунке 31. Сравнение исследуемых групп до и после лечения подтверждалось проведенными непараметрическими тестами Вальда-Вольфовица и Манна-Уитни (Таблица 11,12).

Полученные результаты выражали через десятичный логарифм (lg) числа колониеобразующих единиц (КОЕ).

По данным таблиц 10, 11 обсемененность корневых каналов у пациентов первой и второй подгруппы до лечения была в 100% случаев патогенной и условно-патогенной. Для обеих подгрупп средние показатели микрофлоры содержимого корневых каналов до проводимого лечения статистически значимо не отличались ( $p > 0,2$ ).

Таблица 10 - Средние показатели микрофлоры содержимого корневых каналов у первой и второй подгруппы пациентов ( $n=46$  и  $n=46$ ) до и после лечения,  $M \pm m$  (КОЕ/мл)

Сроки лечения	Первая подгруппа		Вторая подгруппа	
	Грамположительные кокки	Грамотрицательные кокки	Грамположительные кокки	Грамотрицательные кокки
До лечения	$17,5 \times 10^7$	$7,8 \times 10^8$	$17,3 \times 10^7$	$7,6 \times 10^8$
После лечения	$3,3 \times 10^7$	$2,1 \times 10^8$	$8,7 \times 10^7$	$5,7 \times 10^8$

Таблица 11 - Результаты тестов Вальда-Вольфовица и Мана-Уитни, для определения различий показателей микрофлоры содержимого корневых каналов у пациентов до и после лечения отдельно для каждой из подгрупп (n=46 и n=46)

Исследуемые бактерии	Первая подгруппа		Вторая подгруппа	
	Тест Вальда-Вольфовица	Тест Манна-Уитни	Тест Вальда-Вольфовица	Тест Манна-Уитни
	Z-статистика (p-уровень)			
Грамположительные кокки	5,588 <sup>***</sup> (p=0,000)	5,412 <sup>***</sup> (p=0,000)	3,992 <sup>***</sup> (p=0,000)	3,987 <sup>***</sup> (p=0,000)
Грамотрицательные кокки	4,355 <sup>***</sup> (p=0,000)	4,251 <sup>***</sup> (p=0,000)	2,985 <sup>*</sup> (p=0,049)	2,943 <sup>*</sup> (p=0,049)

\*\*\* – отличие – отличие достоверно до и после лечения для каждой из подгрупп ( $p < 0,001$ ); \* – отличие достоверно до и после лечения для каждой из подгрупп ( $p < 0,05$ ).

После проведенного эндодонтического лечения показатели микрофлоры содержимого корневых каналов у пациентов первой подгруппы были статистически значимо снижены по сравнению с показателями до проведения лечения ( $p < 0,01$ ). Количество грамположительных и грамотрицательных кокков уменьшилось на треть от первоначального количества, встречались лишь некоторые виды грамположительных и грамотрицательных кокков, в крайне малых количествах:  $3,3 \times 10^7$  -  $2,1 \times 10^8$  КОЕ/мл.

Во второй подгруппе пациентов показатели микрофлоры содержимого корневых каналов после проводимого лечения также были статистически снижены по сравнению с показателями до проведения лечения ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$ ). Количество грамположительных и грамотрицательных кокков уменьшилось в 1,3-1,9 раза от первоначального количества, средние показатели микрофлоры содержимого корневых каналов после лечения составили: грамположительные кокки -  $8,7 \times 10^7$  КОЕ/мл, грамотрицательные кокки -  $5,7 \times 10^8$  КОЕ/мл.

По данным таблицы 12 показатели микрофлоры содержимого корневых каналов в первой и во второй подгруппе пациентов после проводимого лечения имеют статистически значимые различия ( $p < 0,01$ ).

Таблица 12 - Результаты тестов Вальда-Вольфовица и Манна-Уитни, для определения различий показателей микрофлоры содержимого корневых каналов у пациентов первой и второй подгруппы (n=46 и n=46) до и после лечения

Исследуемые бактерии	До лечения		После лечения	
	Тест Вальда-Вольфовица	Тест Манна-Уитни	Тест Вальда-Вольфовица	Тест Манна-Уитни
	Z-статистика ( <i>p</i> -уровень)			
Грамположительные кокки	0,512 p=0,8312	0,512 p=0,8312	3,512 <sup>**</sup> p=0,008	3,622 <sup>**</sup> p=0,006
Грамотрицательные кокки	0,567 p=0,8216	0,567 p=0,8216	3,285 <sup>**</sup> p=0,009	3,445 <sup>**</sup> p=0,008

<sup>\*\*</sup> – отличие достоверно по сравнению с показателями первой и второй подгруппы до и после лечения ( $p < 0,01$ ).

Проводимое лечение в первой подгруппе пациентов по разработанной нами схеме эндодонтического лечения приводит к снижению роста грамположительных и грамотрицательных кокков более чем в 2 раза, до единичных жизнеспособных клеток, по сравнению со второй подгруппой пациентов, которым было проведено стандартное эндодонтическое лечение ( $p < 0,01$ ).

Во второй подгруппе пациентов после проведения стандартного способа лечения обнаруживается дисбаланс микробного содержимого в корневых каналах зубов, показатели не достигли значительного снижения признаков бактериального присутствия, сохраняются выявляемые виды грамположительных и грамотрицательных кокков в существенном количестве.

На рисунке 31 представлены результаты показателей микрофлоры содержимого корневых каналов у первой и второй подгруппы пациентов (n=46 и n=46) до и после лечения.

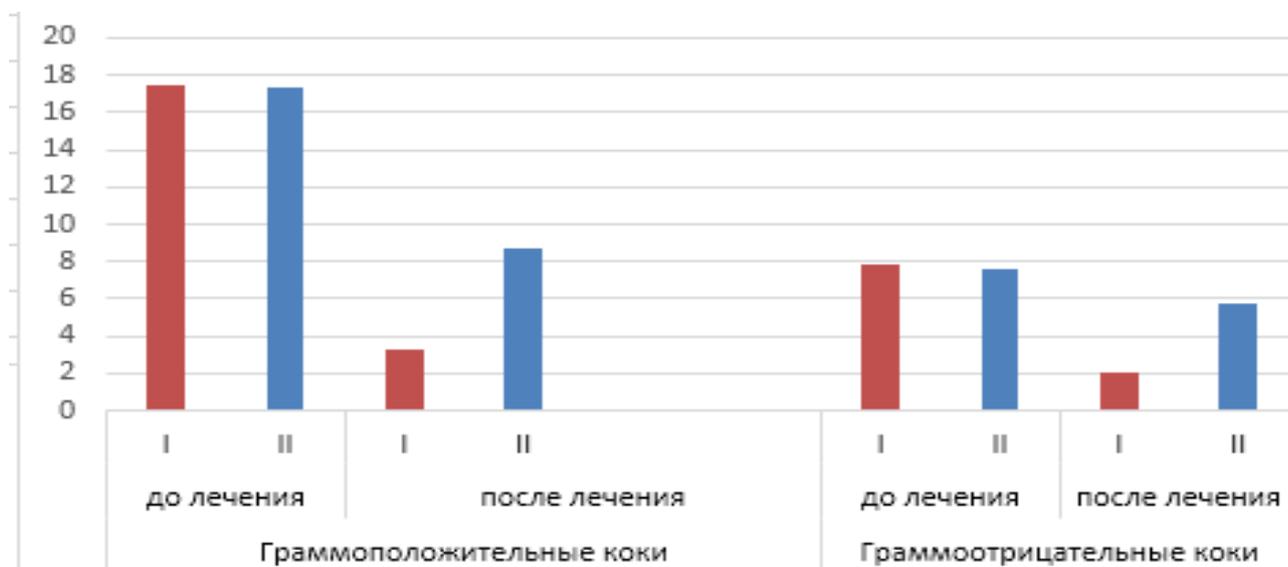


Рисунок 31 - Результаты микробиологического исследования микрофлоры содержимого корневых каналов у первой и второй подгруппы пациентов (n=46 и n=46) до и после лечения.

Таким образом, при лечении первой подгруппы пациентов по разработанной схеме комплексного эндодонтического лечения получено снижение количественных и качественных показателей микрофлоры содержимого корневых каналов зубов, достигнуто полное исчезновение признаков бактериального присутствия, что существенно отличается от показателей микрофлоры корневых каналов, во второй подгруппе пациентов. Применение разработанной схемы комплексного эндодонтического лечения позволяет обеспечить условия для поддержания хронического воспалительного процесса в корневых каналах, способствует появлению устойчивой тенденции к развитию резидентной микрофлоры, которая характерна для полости рта здорового человека.

#### 4.4 Анализ результатов иммунологического метода исследования ротовой жидкости

На этапе иммунологического исследования проводилось количественное изучение интерлейкинов IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$  в ротовой жидкости у 45 пациентов контрольной группы, полученные данные которых использовались в мониторинге лечения ХАП. Далее проводилось изучение содержания интерлейкинов в ротовой жидкости у пациентов первой и второй подгрупп до и после лечения перед пломбированием корневых каналов постоянным пломбировочным материалом.

Полученные показатели содержания интерлейкинов IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$  в ротовой жидкости у первой и второй подгруппы

представлены в таблицах 13, 14. Сравнение исследуемых подгрупп до и после лечения подтверждалось проведением непараметрических тестов Вальда-Вольфовица и Манна-Уитни (Таблица 15, 16, 17).

Результаты ИФА выражали в условных единицах - пг/мл.

Таблица 13 - Средние показатели содержания интерлейкинов в ротовой жидкости у первой подгруппы пациентов (n=46), M±m (пг/мл)

Интерлейкин	Контрольная группа (n=45)	Первая подгруппа	
		До лечения	После лечения
IL-Iα	3,8±0,8	13,9±0,6	5,3±0,7
IL-IV	3,5±0,7	14,8±1,2	6,7±0,9
IL-8	2,7±0,6	12,0±0,5	4,9±0,5
TNF-α	3,2±0,4	9,5±0,4	4,2±0,7

Таблица 14 - Результаты тестов Вальда-Вольфовица и Манна-Уитни, для определения различий показателей содержания интерлейкинов в ротовой жидкости у первой подгруппы пациентов (n=46) до и после лечения и по сравнению с контрольной группой (n=45)

Интерлейкины	Первая подгруппа		Первая подгруппа после лечения	Контрольная группа
	До лечения	После лечения		
	Тест Вальда-Вольфовица	Тест Манна-Уитни	Тест Вальда-Вольфовица	Тест Манна-Уитни
Z-статистика (p-уровень)				
IL-Iα	5,137*** p=0,000	5,147*** p=0,000	3,966*** p=0,007	3,851*** p=0,008
IL-IV	5,051*** p=0,000	5,061*** p=0,000	4,525*** p=0,000	4,585*** p=0,000
IL-8	5,000*** p=0,000	5,000*** p=0,000	4,333*** p=0,000	4,295*** p=0,000
TNF-α	4,798*** p=0,000	4,241*** p=0,000	2,478* p=0,048	2,296 p=0,051

\*\*\* – отличие достоверно при уровне значимости ( $p < 0,001$ ), \* – отличие достоверно при уровне значимости ( $p < 0,05$ ).

Согласно данным таблиц 13 и 14 в результате проведенного иммунологического исследования, показатели интерлейкинов IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$  в первой подгруппе пациентов ( $n=46$ ) до проведения лечения имеют статистически значимые различия при сравнении с контрольной группой пациентов ( $n=45$ ) ( $p<0,001$ ). У пациентов с ХАП до лечения отмечается статистическое значимое повышение исследуемых показателей интерлейкинов по сравнению с данными пациентов контрольной группы ( $p<0,001$ ).

Также выявлены статистически значимые различия показателей интерлейкинов IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$  полученные у пациентов первой подгруппы до и после лечения. Количественное содержание интерлейкинов в ротовой жидкости после лечения было меньше в 2 раза по сравнению с количеством интерлейкинов полученных до проводимого лечения ( $p<0,001$ ). Так, показатели интерлейкинов IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$  полученные после проводимого лечения были приближены к показателям контрольной группы пациентов и составили: IL-1 $\alpha$ -  $5,3\pm 0,7$ , IL-1 $\beta$ -  $6,7\pm 0,9$ , IL-8 -  $4,9\pm 0,5$ , TNF- $\alpha$  -  $4,2\pm 0,7$  пг/мл. Однако при проведении непараметрических тестов Вальда-Вольфовица и Манна-Уитни выявлено, что показатели интерлейкинов IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8 после лечения статистически значимо отличались от показателей контрольной группы ( $p<0,01$ ), за исключением содержания интерлейкина TNF- $\alpha$ , значение которого статистически значимо не отличалось от показателей в контрольной группе ( $p>0,05$ ).

Исходя из данных таблиц 15 и 16 в результате проведенного иммунологического исследования, показатели интерлейкинов IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$  во второй подгруппе пациентов ( $n=46$ ) до проведения лечения также имеют статистически значимые различия при сравнении с контрольной группой пациентов, отмечается статистическое значимое повышение исследуемых показателей интерлейкинов по сравнению с данными пациентов контрольной группы ( $n=45$ ) ( $p<0,001$ ).

Таблица 15 - Средние показатели содержания интерлейкинов в ротовой жидкости у второй подгруппы пациентов ( $n=46$ ),  $M\pm m$  (пг/мл)

Интерлейкин	Контрольная группа ( $n=45$ )	Вторая подгруппа	
		До лечения	После лечения
IL-1 $\alpha$	$3,8\pm 0,8$	$12,7\pm 0,6$	$10,5\pm 0,7$
IL-1 $\beta$	$3,5\pm 0,7$	$14,6\pm 0,2$	$8,8\pm 0,9$
IL-8	$2,7\pm 0,6$	$13,9\pm 0,4$	$9,9\pm 0,5$
TNF- $\alpha$	$3,2\pm 0,4$	$8,9\pm 0,4$	$7,6\pm 0,4$

Таблица 16 - Результаты тестов Вальда-Вольфовица и Манна-Уитни, для определения различий показателей содержания интерлейкинов в ротовой жидкости у второй подгруппы пациентов (n=46) до и после лечения и по сравнению с контрольной группой (n=45)

Интерлейкины	Вторая подгруппа		Вторая подгруппа после лечения	Контрольная группа
	До лечения	После лечения		
	Тест Вальда-Вольфовица	Тест Манна-Уитни	Тест Вальда-Вольфовица	Тест Манна-Уитни
	Z-статистика (p-уровень)			
IL-I $\alpha$	3,785* (p=0,021)	3,625* (p=0,028)	5,122*** (p=0,000)	5,104*** (p=0,000)
IL-I $\beta$	4,958*** (p=0,000)	4,978*** (p=0,000)	5,001*** (p=0,000)	5,112*** (p=0,000)
IL-8	3,885** (p=0,002)	3,965*** (p=0,001)	5,124*** (p=0,000)	5,096 (p=0,000)
TNF- $\alpha$	3,112* (p=0,041)	2,658* (p=0,049)	3,212** (p=0,007)	3,195** (p=0,008)

\*\*\* - отличие достоверно при уровне значимости (p<0,001), \*\* - отличие достоверно при уровне значимости (p<0,01), \* - отличие достоверно при уровне значимости (p<0,05).

В результате проведения непараметрических тестов Вальда-Вольфовица и Манна-Уитни тестирующей гипотезу об отсутствии различий, выявлены статистически значимые различия показателей интерлейкинов IL-I $\alpha$ , IL-I $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$  полученные у пациентов второй подгруппы до и после лечения. Количественное содержание интерлейкинов в ротовой жидкости после лечения было меньше в 1,2-1,7 раза по сравнению с количеством интерлейкинов полученных до проводимого лечения (p<0,05).

Показатели интерлейкинов IL-I $\alpha$ , IL-I $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$  полученные после проводимого лечения также статистически значимо отличались от нормальных показателей контрольной группы пациентов и составили: IL-I $\alpha$ - 10,5 $\pm$ 0,7, IL-I $\beta$ - 8,8 $\pm$ 0,9, IL-8 - 9,9 $\pm$ 0,5, TNF- $\alpha$  - 7,6 $\pm$ 0,4 пг/мл (p<0,01).

Таблица 17 - Результаты тестов Вальда-Вольфовица и Манна-Уитни, для определения различий показателей содержания интерлейкинов в ротовой жидкости у первой (n=46) и второй подгруппы пациентов (n=46) после лечения

Интерлейкины	Первая подгруппа	Вторая подгруппа
	Тест Вальда-Вольфовица	Тест Манна-Уитни
	Z-статистика (p-уровень)	
IL-Iα	5,3±0,7***	10,5±0,7***
	4,851 (p=0,000)	5,002 (p=0,000)
IL-Iβ	6,7±0,9*	8,8±0,9*
	2,899 (p=0,018)	2,854 (p=0,018)
IL-8	4,9±0,5***	9,9±0,5***
	3,896 (p=0,000)	3,895 (p=0,000)
TNF-α	4,2±0,7**	7,6±0,4**
	3,568 (p=0,002)	3,584 (p=0,002)

\*\*\* - отличие достоверно при уровне значимости (p<0,001), \*\* - отличие достоверно при уровне значимости (p<0,01), \* - отличие достоверно при уровне значимости (p<0,05).

Согласно данным таблицы 17, в результате проведения непараметрических тестов Вальда-Вольфовица и Манна-Уитни при сравнение показателей интерлейкинов IL-Iα, IL-Iβ, IL-8, TNF-α в первой и во второй подгруппах пациентов полученные после проводимого лечения отмечается статистически значимые различия (p<0,05). Показатели содержания интерлейкинов во второй подгруппе пациентов были больше в 1,3-1,9 раза, чем показатели в первой подгруппе.

На рисунках 32-35 представлены показатели содержания интерлейкинов IL-Iα, IL-Iβ, IL-8, TNF-α в ротовой жидкости у первой и второй подгруппы пациентов до и после лечения в сравнении с контрольной группой пациентов.

Из рисунков видно, что полученные данные уровней провоспалительных цитокинов (IL-Iα, IL-Iβ, IL-8, TNF-α) в первой подгруппе пациентов пролеченные комплексным эндодонтическим методом, свидетельствуют о наиболее эффективном способе лечения по сравнению со стандартным методом во второй подгруппе пациентов. Показатели первой подгруппы после лечения были приближены к нормальным показателям контрольной группы, и статистически отличались от показателей второй подгруппы, что указывало на более благоприятный исход лечения первой подгруппы.

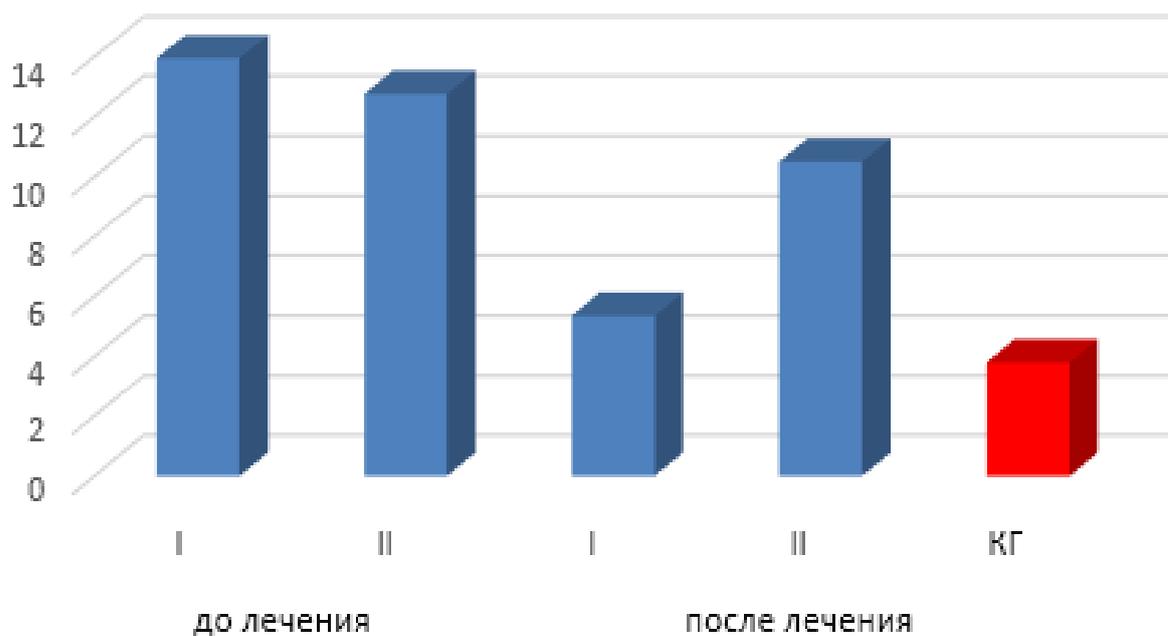


Рисунок 32 - Показатели содержания интерлейкина IL-1α в ротовой жидкости у первой и второй подгруппы пациентов до и после лечения в сравнении с контрольной группой пациентов.

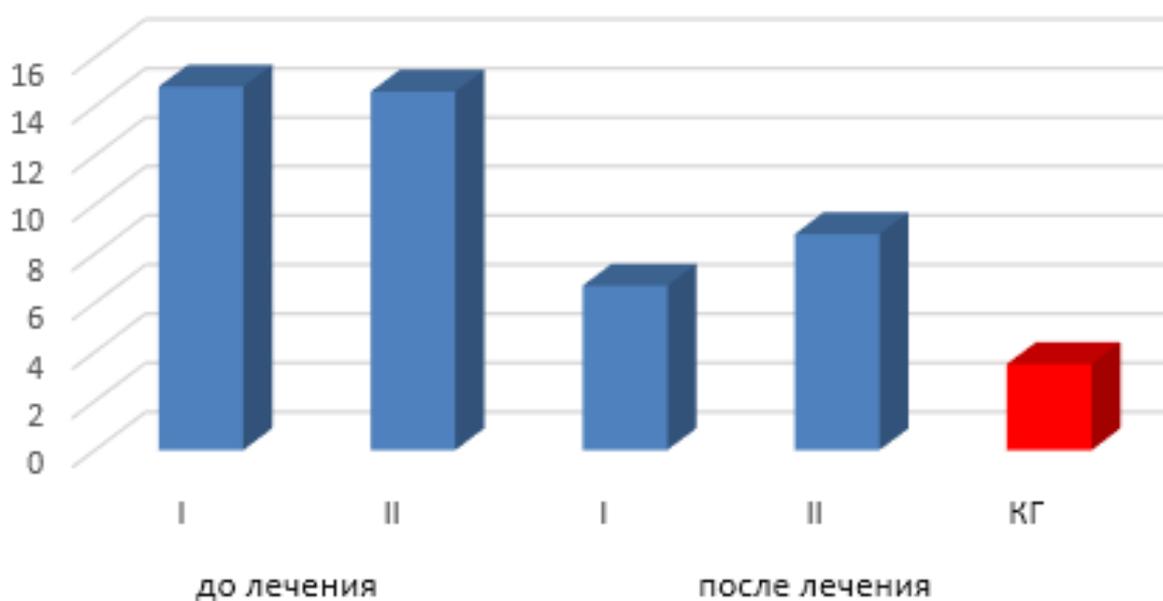


Рисунок 33 - Показатели содержания интерлейкина IL-1β в ротовой жидкости у первой и второй подгруппы пациентов до и после лечения в сравнении с контрольной группой пациентов.

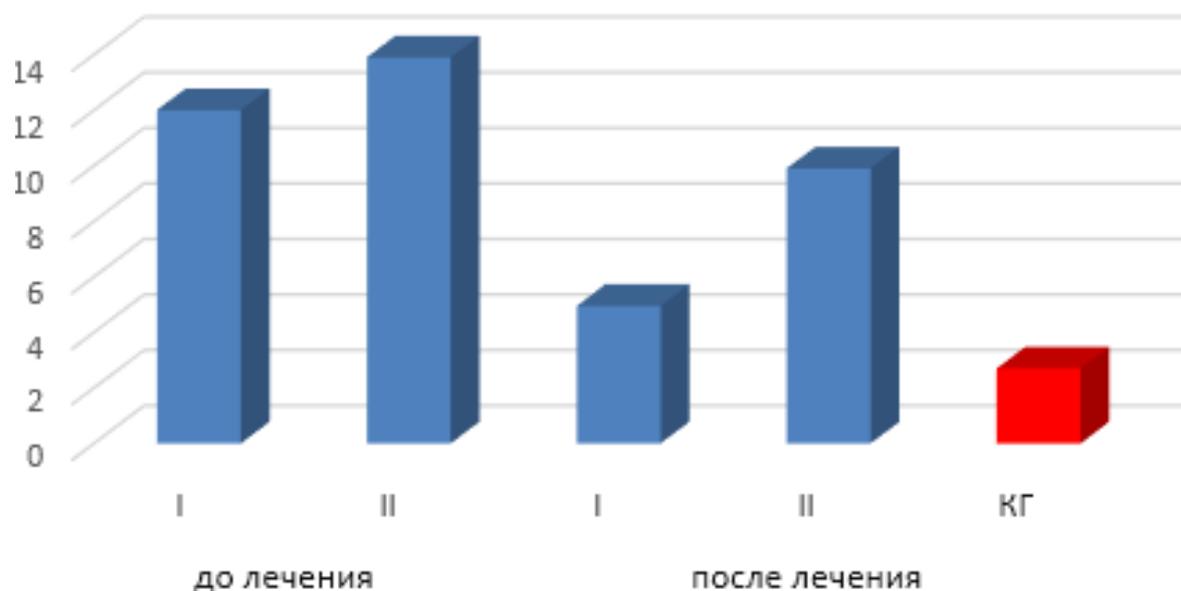


Рисунок 34 - Показатели содержания интерлейкина IL-8 в ротовой жидкости у первой и второй подгруппы пациентов до и после лечения в сравнении с контрольной группой пациентов.

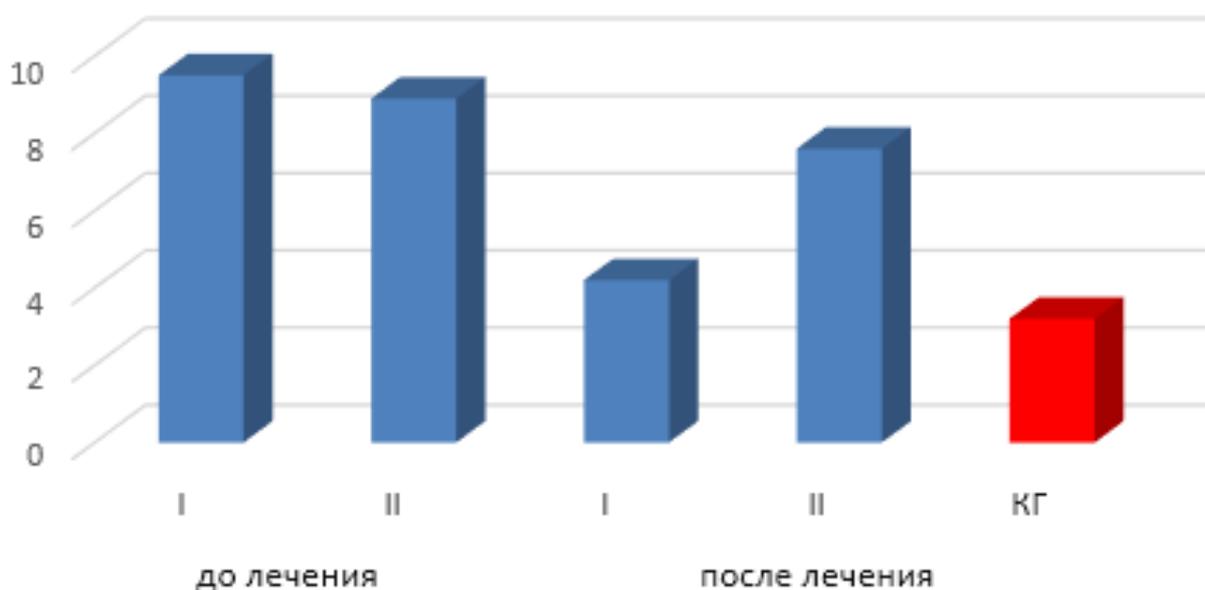


Рисунок 35 - Показатели содержания интерлейкина TNF-α в ротовой жидкости у первой и второй подгруппы пациентов до и после лечения в сравнении с контрольной группой пациентов.

Таким образом, результаты иммунологического исследования при ХАП целесообразно использовать в целях прогнозирования и оценки эффективности проводимого лечения. Нами была установлена связь между иммунологическими показателями полости рта и эффективностью проводимого

лечения у исследуемых групп пациентов. Повышение концентрации провоспалительных цитокинов - интерлейкинов в ротовой жидкости свидетельствует о наличии воспалительных процессах в периодонтальных тканях, стимулирующих активность и дифференциацию остеокластов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одной из важных проблем стоматологии является лечение хронического апикального периодонтита зубов. Это связано со значительной распространенностью данного заболевания и большим процентом осложнений при лечении, которые могут привести к длительной нетрудоспособности человека, ухудшая качество жизни больного.

Наибольшую потенциальную опасность для организма человека представляют деструктивные формы хронического апикального периодонтита, поскольку длительное воспаление тканей периодонта является наиболее частой причиной потери зубов и формирования очагов одонтогенной инфекции, что может привести к возникновению воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области.

Основным источником инфекции при развитии пульпита и периодонтита являются патогенные микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности, происходящие из системы корневых каналов.

В основе патогенеза хронического апикального периодонтита лежит развитие локализованного воспалительного ответа, что сопровождается клеточной инфильтрацией и выбросом медиаторов воспалительной реакции. Пульповая камера является труднодоступным местом для иммунной системы, вследствие чего она часто становится резервуаром инфекционного процесса.

При хроническом апикальном периодонтите наблюдается сенсibilизация организма, изменение иммунологической реактивности с формированием вторичного иммунодефицита, нарушение состояния местного иммунитета, что оказывает значительное влияние на течение патологического процесса, эффективность проводимой терапии и результаты лечения, а также на риск развития осложнений и рецидива.

Лечение хронического периодонтита направлено на санацию корневых каналов, удаление патогенной микрофлоры, активацию процессов регенерации в периапикальной области и качественную obturацию для предупреждения реинфекции системы корневых каналов и тканей периодонта.

Учитывая, что патогенные микроорганизмы в системе корневых каналов недоступны действию системных антимикробных препаратов, механизмам иммунной защиты, необходимость своевременного эндодонтического лечения не вызывает сомнения. Наше исследование было обусловлено использованием в диагностике и лечении хронического апикального периодонтита современного лабораторного оборудования, новых компьютерных технологий, которые позволяют повысить уровень диагностики заболевания, разработать

критерии нормы и патологии, а также обосновывает индивидуальный подход к тактике ведения пациентов с данным заболеванием.

Целью нашей работы было повышение эффективности диагностики и лечения пациентов с хроническим апикальным периодонтитом зубов.

Диссертационная работа выполнена по плану научных исследований Башкирского Государственного Медицинского Университета на кафедре терапевтической стоматологии с курсом ИДПО (зав. д.м.н., проф. Герасимова Л.П.).

Всего было обследовано 92 пациента с хроническим апикальным периодонтитом зубов в возрасте от 25 до 35 лет. Критериями включения пациентов в исследуемую группу считали: наличие информированного согласия на лечение, подтверждение диагноза хронический апикальный периодонтит с помощью основных и дополнительных методов диагностики, отсутствие эндодонтического вмешательства в анамнезе, состояние тканей пародонта в стадии ремиссии. Критериями исключения пациентов считали: наличие общесоматической патологии и аллергической отягощенности, беременность, облитерированные и искривлённые корневые каналы, перелом корня и подвижность зубов III степени, радикулярные кисты диаметром более 20 мм, резорбция цемента, ограниченное открывание рта, выраженная атрофия костной ткани.

В зависимости от проводимого эндодонтического лечения, а также для объективизации полученных результатов 92 пациента основной группы с хроническим апикальным периодонтитом были разделены на 2 равные подгруппы.

В 1 подгруппу, n=46 человека (50%) были включены больные с хроническим апикальным периодонтитом (K04.5) (МКБ-С, 1997), которым проведено лечение зубов по разработанной нами схеме комплексного эндодонтического лечения.

Во 2 подгруппу, n=46 человек (50%) с хроническим апикальным периодонтитом (K04.5) (МКБ-С, 1997), которым проведено лечение зубов с использованием стандартного метода эндодонтического лечения.

Обследование состояния больных по вопросу предполагаемого лечения проводилось по следующей схеме: клинические методы исследования, рентгенологические методы (прицельная радиовизиография, ортопантомография, денальная компьютерная томография, измерение оптической плотности костной ткани в периапикальной области методом денситометрии), микробиологическое исследование содержимого корневых каналов, иммунологическое исследование ротовой жидкости.

Контрольную группу составили  $n=45$  человек с санированной полостью рта, без заболеваний, связанных с осложненными формами кариеса зубов, с интактным пародонтом или в состоянии стойкой ремиссии и неотягощенные соматической патологией. Были проведены рентгенологические исследования с измерением оптической плотности костной ткани в периапикальной области методом денситометрии и иммунологическое исследование ротовой жидкости, для определения параметров нормы в виде прогностических критериев для оценки результата эндодонтического лечения. Рентгенологические исследования осуществлялись по ортодонтическим показаниям у 37 человек, и у 8 пациентов — с дисфункцией ВНЧС.

Исследуемые группы являлись сопоставимыми по половозрастному составу ( $p>0,05$ ).

Методика комплексного эндодонтического лечения включала в себя использование препарата аминодигидрофталазиндиона натрия («Галавит») и геля на основе нанодисперсного гидроксиапола («Трапекс-гель»), и введение 1% раствора диметилсульфоксида методом трансканального электрофореза аппаратом «Поток» (Россия). Аминодигидрофталазиндион натрия был позиционирован в качестве иммуномодулирующего и противовоспалительного средства, а гель на основе нанодисперсного гидроксиапола в качестве остеоиндуктивного средства. Препараты вводили в корневой канал в виде пасты, приготовленной extempore под временную повязку в процессе лечения.

Методика стандартного эндодонтического лечения включала временное пломбирование корневого канала пастой на основе гидроксида кальция («Каласепт») на 14 дней, после чего все корневые каналы и полость зуба пломбировали любым из общепринятых способов.

Клиническое обследование выявило, что из 92 обследованных пациентов 15 человек (16,3%) предъявляли жалобы на периодические боли в зубе, усиливающиеся при жевании, и на периодически образование свища в области причинных зубов, 30 человек (32,6%) на изменение цвета коронки зуба, 20 человек (21,7%) на выпадение пломб, 27 пациентов (29,3%) были направлены врачом-стоматологом-ортопедом для подготовки зубов под опорную конструкцию. В анамнезе у пациентов наблюдались случаи заболевания после лечения причинного зуба по поводу осложненного кариеса в течение нескольких лет.

При осмотре в области исследуемых зубов отмечали гиперемию и отечность десны у 15 человек (16,3%), изменение цвета коронковой части зуба и нарушение целостности коронок зубов у всех исследуемых пациентов, подвижность зубов I-II степени у 19 человек (20,6%), безболезненность при зондировании и перкуссии, ЭОД составляла 100 мкА и более.

При рентгенологическом исследовании у всех пациентов были обнаружены зубы с очагами деструкции в периапикальной области: у 51 пациента (55,4%) очаг деструкции костной ткани в области апекса был с нечеткими контурами, контуры очага напоминали языки пламени, что соответствовало диагностическим критериям хронического «гранулирующего периодонтита»; у 41 пациента (44,6%) рентгенологически определялся очаг деструкции костной ткани в области апекса с ровными четкими контурами, что подтверждало диагноз «хронический гранулематозный периодонтит».

С помощью метода денситометрии определены параметры нормы оптической плотности костной ткани в периапикальной области фронтальных и жевательных групп интактных зубов верхней и нижней челюсти, которые использовались в мониторинге лечения хронического апикального периодонтита. Для этого нами было обследовано 45 человек контрольной группы. Проведенные денситометрические исследования позволили выявить, что плотность костной ткани на верхней челюсти и на нижней челюсти в различных сегментах имеют различную плотность ( $p < 0,05$ ). Большая плотность кости определяется во фронтальном отделе верхней и нижней челюсти, что объясняется анатомическим строением. Среднее значение оптической денситометрии по данным радиовизиографии фронтальной группы зубов верхней и нижней челюсти составило:  $131,5 \pm 3,7$  и  $134,0 \pm 2,6$  у.е., денситометрия жевательной группы зубов верхней и нижней челюсти составила:  $119,0 \pm 3,4$  и  $122,0 \pm 7,7$  у.е. Полученные показатели оптической плотности костной ткани интактных зубов в периапикальной области у пациентов контрольной группы были приняты нами за показатели нормы.

На следующем этапе рентгенологического исследования, проводилось измерение оптической плотности в очаге деструкции до лечения у основной группы пациентов с хроническим апикальным периодонтитом, отмечается статистическое значимое снижение исследуемых показателей оптической плотности по сравнению с данными пациентов контрольной группы ( $p < 0,001$ ). Средние показатели измерения оптической денситометрии в очаге деструкции по данным радиовизиографии в основной группе пациентов были меньше показателей контрольной группы: в области фронтальной группы зубов верхней челюсти показатели снижены на  $68,2 \pm 4,0$  у.е, на нижней челюсти - на  $67,7 \pm 3,3$  у.е., в области жевательной группы зубов на верхней челюсти на -  $64,3 \pm 3,8$  у.е., на - нижней челюсти  $63,3 \pm 3,5$  у.е. ( $p < 0,001$ ).

На первом этапе микробиологического метода исследования проводилось изучение микрофлоры содержимого корневых каналов у основной группы пациентов с хроническим апикальным периодонтитом до лечения. Микробиологическое исследование включало в себя бактериологический и

микроскопический методы, которые проводились по стандартным типологическим способам. Из посева содержимого корневых каналов зубов у пациентов были исследованы микроскопически колонии патогенной и условно-патогенной микрофлоры, представляющие собой монокультуры и ассоциации нескольких видов грамположительных и грамотрицательных кокков. В результате проведенного микробиологического исследования у основной группы пациентов, были получены следующие данные о содержимом корневых каналов до лечебных мероприятий: грамположительные кокки составили  $17,4 \times 10^7$  КОЕ/мл, грамотрицательные кокки  $7,7 \times 10^8$  КОЕ/мл.

На первом этапе иммунологического метода исследования проводилось изучение содержания провоспалительных цитокинов (интерлейкинов): IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$  в ротовой жидкости у 45 исследуемых пациентов контрольной группы. Целью исследования явилось количественное определение содержания интерлейкинов в ротовой жидкости, данные которых, использовались в мониторинге лечения хронического апикального периодонтита. В результате проведенного иммунологического исследования у пациентов контрольной группы, были получены данные о содержании интерлейкинов в ротовой жидкости: среднее содержание провоспалительных цитокинов составило: IL-1 $\alpha$  –  $3,8 \pm 0,8$  пг/мл, IL-1 $\beta$  -  $3,5 \pm 0,7$  пг/мл, IL-8 -  $2,7 \pm 0,6$  пг/мл, TNF- $\alpha$  было  $3,2 \pm 0,4$  пг/мл. Эти данные были приняты нами за показатели нормы.

На следующем этапе иммунологического метода исследования проводилось изучение содержания интерлейкинов IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$  в ротовой жидкости у основной группы пациентов с хроническим апикальным периодонтитом до лечебных мероприятий. Согласно проведенному иммунологическому исследованию, показатели интерлейкинов в основной группе пациентов имеют статистически значимые различия при сравнении с контрольной группой ( $p < 0,001$ ). У пациентов с хроническим апикальным периодонтитом отмечается статистически значимое повышение исследуемых показателей интерлейкинов по сравнению с данными пациентов контрольной группы ( $p < 0,001$ ). Содержание интерлейкинов в основной группе пациентов было больше, чем их содержание в контрольной группе: на IL-1 $\alpha$  –  $9,5 \pm 0,7$  пг/мл, IL-1 $\beta$  -  $11,2 \pm 0,7$  пг/мл, IL-8 –  $10,2 \pm 0,5$  пг/мл, TNF- $\alpha$  -  $6,0 \pm 0,4$  пг/мл ( $p < 0,001$ ).

Проведенный сравнительный анализ результатов лечения исследуемых пациентов с помощью клинического метода исследования показал, что наиболее благоприятная динамика состояния полости рта наблюдалась у первой подгруппы пациентов по сравнению со второй подгруппой, различия по критериям результатов лечения в сравниваемых группах являются

статистически значимыми ( $p < 0,01$ ). Нами была выявлена зависимость эффективности лечения хронического апикального периодонтита от выбора метода и средств лечения. Отмечена достоверная положительная динамика лечения первой подгруппы пациентов, которым было проведено лечение по разработанной нами схеме по сравнению со второй подгруппой пациентов, получивших стандартное эндодонтическое лечение. Через 12 месяцев у пациентов первой подгруппы эффективность лечения составила 97,8% случаев, на рентгенологическом снимке которых отмечалась конусная обработка корневых каналов, гомогенная obturация каналов пломбировочными материалами, отсутствие новых деструктивных изменений и восстановление структуры костной ткани в области очагов деструкции. Предложенный метод лечения зубов с хроническим апикальным периодонтитом по разработанной нами схеме комплексного эндодонтического лечения, способствует уменьшению воспалительных проявлений в сроки до 2 недель.

Сравнительный анализ результатов лечения исследуемых пациентов с помощью денситометрического метода исследования показал, изменения числовых значений плотности костной ткани в сторону увеличения, то есть приближения к параметрам нормы. Однако показатели денситометрии первой и второй подгруппы пациентов через 6 и 12 месяцев после лечения имеют несколько различную плотность костной ткани ( $p < 0,001$ ). В первой подгруппе отмечается наиболее положительная динамика регенерации костной ткани в очаге деструкции, так уже через 6 месяцев показатели денситометрии для жевательной группы зубов нижней челюсти были в пределах нормы и больше в 1,5 раза показателей второй подгруппы ( $p < 0,001$ ). Через 12 месяцев после лечения при измерении оптической плотности костной ткани в первой и во второй подгруппе пациентов также наблюдается значительная разница денситометрических показателей. По данным денситометрии во второй подгруппе пациентов показатели снижены в 1,2 раза по сравнению с первой подгруппой пациентов, что указывает на более эффективное лечение пациентов по разработанной схеме эндодонтического лечения.

При анализе микробиологического метода исследования после проведенного эндодонтического лечения показатели микрофлоры содержимого корневых каналов у пациентов первой подгруппы были статистически значимо снижены по сравнению с показателями до проведения лечения ( $p < 0,01$ ). Количество грамположительных и грамотрицательных кокков уменьшилось на треть от первоначального количества, встречались лишь некоторые виды грамположительных и грамотрицательных кокков, в крайне малых количествах:  $3,3 \times 10^7$  -  $2,1 \times 10^8$  КОЕ/мл.

Во второй подгруппе пациентов показатели микрофлоры содержимого корневых каналов после проводимого лечения также были статистически снижены по сравнению с показателями до проводимого лечения ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$ ). Количество грамположительных и грамотрицательных кокков уменьшилось в 1,3-1,9 раза от первоначального количества, средние показатели микрофлоры содержимого корневых каналов после лечения составили: грамположительные кокки -  $8,7 \times 10^7$  КОЕ/мл, грамотрицательные кокки -  $5,7 \times 10^8$  КОЕ/мл.

Проводимое лечение в первой подгруппе пациентов по разработанной нами схеме эндодонтического лечения приводит к снижению роста грамположительных и грамотрицательных кокков более чем в 2 раза, до единичных жизнеспособных клеток, по сравнению со второй подгруппой пациентов, которым было проведено стандартное эндодонтическое лечение ( $p < 0,01$ ). Во второй подгруппе пациентов после проведения стандартного способа лечения обнаруживается дисбаланс микробного содержимого в корневых каналах зубов, показатели не достигли значительного снижения признаков бактериального присутствия, сохраняются выявляемые виды грамположительных и грамотрицательных кокков в существенном количестве.

Таким образом, при лечении первой подгруппы пациентов по разработанной схеме комплексного эндодонтического лечения получено снижение количественных и качественных показателей микрофлоры содержимого корневых каналов зубов, достигнуто полное исчезновение признаков бактериального присутствия, что существенно отличается от показателей микрофлоры корневых каналов, во второй подгруппе пациентов.

При анализе иммунологического метода исследования ротовой жидкости, выявлены статистически значимые различия показателей интерлейкинов IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$  полученные у пациентов первой подгруппы до и после лечения. Количественное содержание интерлейкинов в ротовой жидкости после лечения было меньше в 2 раза по сравнению с количеством интерлейкинов полученных до проводимого лечения ( $p < 0,001$ ). Так, показатели интерлейкинов полученные после проводимого лечения были приближены к показателям контрольной группы пациентов и составили: IL-1 $\alpha$ -  $5,3 \pm 0,7$  пг/мл, IL-1 $\beta$ -  $6,7 \pm 0,9$  пг/мл, IL-8 -  $4,9 \pm 0,5$  пг/мл, TNF- $\alpha$  -  $4,2 \pm 0,7$  пг/мл. Однако показатели интерлейкинов IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8 после лечения статистически значимо отличались от показателей контрольной группы ( $p < 0,01$ ), за исключением содержания интерлейкина TNF- $\alpha$ , значение которого статистически значимо не отличалось ( $p > 0,05$ ).

Выявлены статистически значимые различия показателей интерлейкинов IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$  полученные у пациентов второй подгруппы до и после лечения. Количественное содержание интерлейкинов в ротовой жидкости после лечения было меньше в 1,2-1,7 раза по сравнению с количеством интерлейкинов полученных до проводимого лечения ( $p < 0,05$ ). Показатели интерлейкинов полученные после проводимого лечения также статистически значимо отличались от нормальных показателей контрольной группы пациентов и составили: IL-1 $\alpha$  -  $10,5 \pm 0,7$  пг/мл, IL-1 $\beta$  -  $8,8 \pm 0,9$  пг/мл, IL-8 -  $9,9 \pm 0,5$  пг/мл, TNF- $\alpha$  -  $7,6 \pm 0,4$  пг/мл ( $p < 0,01$ ).

При сравнение показателей интерлейкинов IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$  в первой и во второй подгруппе пациентов полученные после проводимого лечения отмечается статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ). Показатели содержания интерлейкинов во второй подгруппе пациентов были больше в 1,3-1,9 раза, чем показатели в первой подгруппе.

Полученные данные уровней провоспалительных цитокинов - интерлейкинов в первой подгруппе пациентов пролеченные комплексным эндодонтическим методом, свидетельствуют о наиболее эффективном способе лечения по сравнению со стандартным методом во второй подгруппе пациентов. Показатели первой подгруппы после лечения были приближены к нормальным показателям контрольной группы, и статистически отличались от показателей второй подгруппы, что указывало на более благоприятный исход лечения первой подгруппы.

## ВЫВОДЫ

1. Проведенные клинико-рентгенологические исследования у 92 обследованных пациентов с хроническим апикальным периодонтитом выявили отсутствие жалоб у 77 человек (83,7%), гиперемию слизистой оболочки в области проекции верхушки корня причинного зуба у 15 человек (16,3%), подвижность зубов I-II степени у 19 человек (20,6%), изменение цвета коронковой части зуба и нарушение целостности коронок зубов у всех исследуемых пациентов. В результате рентгенологического исследования у всех пациентов были обнаружены зубы с очагами деструкции в периапикальной области: у 51 пациента (55,4%), рентгенологическая картина соответствовало хроническому гранулирующему периодонтиту, у 41 пациента (44,6%) хроническому гранулематозному периодонтиту.

2. Показатели нормы оптической плотности костной ткани в периапикальной области у здоровых пациентов во фронтальной группе зубов верхней и нижней челюсти составили:  $131,5 \pm 3,7$  и  $134,0 \pm 2,6$  у.е., в жевательной группе зубов верхней и нижней челюсти составили:  $119,0 \pm 3,4$  и  $122,0 \pm 2,7$  у.е. соответственно. Показатели оптической плотности тканей в очаге деструкции у пациентов с хроническим апикальным периодонтитом были снижены в 2-2,5 раза по сравнению с данными контрольной группы ( $p < 0,001$ ).

3. В результате проведенного микробиологического исследования пациентов с хроническим апикальным периодонтитом, в содержимом корневых каналов до лечения выявлена патогенная и условно-патогенная микрофлора, в которой грамположительные кокки составили  $17,4 \times 10^7$  КОЕ/мл, грамотрицательные кокки  $7,7 \times 10^8$  КОЕ/мл.

4. В результате иммунологического исследования у пациентов контрольной группы, были получены показатели нормального содержания провоспалительных цитокинов в ротовой жидкости: IL-I $\alpha$  –  $3,8 \pm 0,8$  пг/мл, IL-I $\beta$  –  $3,5 \pm 0,7$  пг/мл, IL-8 –  $2,7 \pm 0,6$  пг/мл, TNF- $\alpha$  было  $3,2 \pm 0,4$  пг/мл. Иммунологическое исследование ротовой жидкости у пациентов с хроническим апикальным периодонтитом показало статистическое значимое повышение исследуемых показателей провоспалительных цитокинов IL-I $\alpha$ , IL-I $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$ , которые были увеличены в 3-4 раза по сравнению с данными контрольной группы ( $p < 0,001$ ).

5. Разработана схема комплексного эндодонтического лечения хронического апикального периодонтита. Доказана его эффективность на основании данных клинического, рентгенологического, денситометрического, микробиологического и иммунологического методов исследования.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В комплексном обследовании пациентов с хроническим апикальным периодонтитом рекомендовано проведение радиовизиографии с измерением оптической плотности костной ткани в периапикальной области, что позволяет оценить репаративные процессы в тканях периодонта и объективно оценить результаты эндодонтического лечения.

2. Для оценки эффективности и выбора эндодонтического лечения при хроническом апикальном периодонтите рекомендовано микробиологическое изучение бактериального содержимого корневых каналов зубов.

3. Для получения информации о характере течения патологического процесса при хроническом апикальном периодонтите необходимо изучение цитокинового профиля и проведение иммунологического исследования с определением уровней интерлейкинов IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$  в ротовой жидкости.

4. Для лечения пациентов с хроническим апикальным периодонтитом рекомендовано применение разработанной схемы комплексного эндодонтического лечения с использованием трансканального электрофореза 1% раствором диметилсульфоксида и приготовленной extempore лечебной пасты из препарата аминодигидрофталазиндиона натрия («Галавит») и геля на основе нанодисперсного гидроксиапола («Трапекс-гель»), способствующего регрессу патологического очага деструкции и построению новой костной ткани.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИДПО - институт дополнительного профессионального образования

ФГБОУ ВО БГМУ - федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет»

АП – апикальный периодонтит

ХАП – хронический апикальный периодонтит

СКК – система корневых каналов

ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота

sIg – секреторный иммуноглобулин

Ig – иммуноглобулин

CD – кластер дифференцировки

IL – интерлейкин

TNF – фактор некроза опухоли

PG – простогландин

RANK, RANKL – лиганд-рецепторная система

OPN – остеопонтин

OPG – остеопротегерин

NFF-kB – ядерный фактор каппа-би

ОПТГ – ортопантомограмма

КЛКТ – конусно-лучевая компьютерная томография

НК – натуральный киллер

ОТПК – обогащенная тромбоцитами аутоплазма крови

МКБ-С - международная классификация стоматологических болезней

Ig - десятичный логарифм

КОЕ – колониеобразующая единица

ЭОД – электроодонтодиагностика

ИФА - иммуноферментный анализ

пг/мл – пикограмм/миллилитр

у.е. – условная единица

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамчик, А.А. Анализ интерлейкинов при хроническом апикальном периодонтите / А.А. Адамчик, Н.И. Быкова // Аллергология и иммунология. - 2016. - Т. 17, № 4. - С. 239-241.
2. Адамчик, А.А. Клиническое обоснование к использованию лечебной пасты для временного пломбирования каналов корней зубов при лечении деструктивных форм хронического периодонтита / А.А. Адамчик // Эндодонтия today. - 2016. - № 1. - С. 17-20.
3. Адамчик, А.А. Сравнительная характеристика препаратов для временного пломбирования корневых каналов при лечении апикального периодонтита / А.А. Адамчик // Здоровье и образование в 21 веке. - 2016. - Т. 18, № 2. - С. 120-124.
4. Аксенова, Т.В. Особенности формирования индивидуального плана восстановительного лечения и календаря диспансеризации пациентов с хроническим апикальным периодонтитом / Т.В. Аксенова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2014. - № 2. - С. 19-25.
5. Алексеева, Е.С. Клинико-лабораторное обоснование применения иммуномодулирующих препаратов в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонтита : автореф. дис. канд. мед. наук : 14.00.21 : 14.00.36 / Алексеева Е.С. – СПб., 2007. – 17 с.
6. Анализ причин преждевременного удаления временных моляров у детей / В.А. Андреева, Г.В. Бинцаровская, З.Р. Валеева, Я.И. Тимчук // Доклады БГУИР. - 2016. - № 7 (101). - С. 368-370.
7. Анализ степени активности течения хронического верхушечного периодонтита с использованием комплексного апикального индекса / Л.А. Дегтярёва, Л.Х. Дурягина, В.П. Седых [и др.] // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. - 2015. - Т. 5, № 2 (18). - С. 25-28.
8. Анаэробная микрофлора эндодонта при хроническом апикальном периодонтите / В.Л. Кукушкин, А.А. Дутова, Е.А. Кукушкина, М.В. Смирницкая // Эндодонтия today. - 2017. - № 1. - С. 13-15.
9. Атежанов, Д.О. Состояние оказания стоматологической помощи детям в условиях частной стоматологической поликлиники / Д.О. Атежанов // Известия вузов Кыргызстана. – 2017. - № 1. - С. 52-55.
10. Аутоиммунные реакции ротовой полости у больных с периодонтитом / Л.Ю. Орехова, Т.В. Кудрявцева, М.Я. Левин, В.А. Осипова // Медицинская иммунология. – 2003. – Т. 5, № 3: Материалы VII научной конференции «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге». – С. 314–315.
11. Афанютин, А.П. Dens invaginatus как порок развития зуба. Пример

- диагностической картины на основе клинического случая, лечение / А.П. Афанютин // Эндодонтия today. - 2017. - № 4. - С. 31-34.
12. Бажиков, С.С. Обоснование выбора материалов для временного пломбирования корневых каналов при лечении апикального периодонтита / С.С. Бажиков // Университетская медицина Урала. - 2017. - № 2. - С. 10-13.
13. Байков, Д.Э. Компьютерная томография в оценке анатомических вариантов строения костных структур основания черепа / Д.Э. Байков, Ф.Ф. Муфазалов, Л.П. Герасимова // Медицинская визуализация. - 2006. – № 1. – С. 45 – 49.
14. Байтус, Н.А. Синтетические остеопластические препараты на основе гидроксипатита в стоматологии / Н.А. Байтус // Вестник ВГМУ. - 2014. - № 3. - С. 29-34.
15. Барышникова, М.А. Иммуномодулирующая активность сублингвальной формы галавита / М.А. Барышникова, А.М. Карамзин, Н.К. Ахматова // Лекарственная терапия. - 2007. - Т. 6, № 2. - С. 55-58.
16. Березин, К.А. Иммуногистохимические показатели эффективности назначения кальцийсодержащих препаратов при лечении апикальных форм периодонтита / К.А. Березин, Е.Ю. Старцева, С.Л. Блашкова // Современные проблемы науки и образования. - 2015. - № 3. – С. 114.
17. Березин, К.А. Иммунологические аспекты заболеваний апикального периодонтита / К.А. Березин // Фундаментальные исследования. - 2014. - № 10. - С. 1609-1611.
18. Биопленка в эндодонтии. Часть I. Свойства и методы изучения (обзор литературы) / В.А. Румянцев, Е.Г. Родионова, А.В. Некрасов [и др.] // Эндодонтия today. - 2018. - № 1. - С. 17-21.
19. Болячин, А.В. Основные принципы и методики ирригации системы корневого канала в эндодонтии / А.В. Болячин // Клиническая эндодонтия. — 2008. – № 1-2. — С. 15-19.
20. Булгакова, А.И. Обоснование местного применения иммуномодулирующих препаратов при комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита : автореф. дис. канд. мед. наук : 14.00.21 / Булгакова Альбина Ирековна. – М., 2004. – 29 с.
21. Бурков, И.В. Эффективность препарата галавит при внутримышечном введении у детей старше 6 лет с гнойными хирургическими заболеваниями / И.В. Бурков, А.Д. Царегородцев, С.И. Коренькова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. – № 1. - С. 78-82.
22. Вавина, Е.П. Современный взгляд на основные аспекты успешного эндодонтического лечения / Е.П. Вавина, И.В. Корецкая, Н.В. Чиркова // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. - 2015. - № 62. - С. 3-

8.

23. Весна, Е.А. Клініко-рентгенологічні аспекти діагностики хронічного апікального періодонтиту / Е.А. Весна // Вісник стоматології. - 2017. - № 3. - С. 43-48.

24. Весна, Е.А. Порівняльний аналіз програмного забезпечення, що використовується для інтерпретації результатів конусно-променевого комп'ютерного дослідження при хронічному апікальному періодонтиті / Е.А. Весна // Вісник стоматології. - 2018. - № 1. - С. 58-69.

25. Веткова, К.В. Фагоцитарная активность лейкоцитов при хронических формах апикального периодонтита / К.В. Веткова, М.А. Борисенко, А.В. Чекина // Омский научный вестник. – 2014. - № 1 (128). - С. 14-17.

26. Влияние галавита на функционально-морфологическое состояние почек, перекисное окисление липидов и антиоксидантную систему при нефропатическом типе генерализованного амилоидоза / А.Т. Беликова, В.Б. Брин, Т.В. Закс, К.М. Козырев // Кубанский научный медицинский вестник. - 2012. - Т. 3, № 132. - С. 30-36.

27. Возрастные особенности распространенности хронических периапикальных очагов одонтогенной инфекции у взрослых людей / А.К. Иорданишвили, А.Г. Слугина, Д.В. Балин, А.А. Сериков // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье. - 2015. - № 2. - С. 23-28.

28. Волкова, Т.Н. Анализ эффективности аппаратных методов лечения деструктивных форм периодонтита / Т.Н. Волкова, Е.В. Жданова, А.В. Брагин // Проблемы стоматологии. — 2011. — № 4. — С. 32-34.

29. Гаврилюк, В.П. Фармакологическая коррекция галавитом иммунных нарушений при аппендикулярном перитоните у детей / В.П. Гаврилюк // Фармация. - 2012. - № 22 (141). - С. 70-73.

30. Гажва, С.И. Анализ клинико-иммунологического статуса полости рта у пациентов с хронически генерализованным пародонтитом легкой и средней степеней тяжести при использовании антибактериальных средств / С.И. Гажва, А.И. Воронина, О.В. Шкаредная // Стоматология. – 2010. – № 3. – С. 30–33.

31. Гаража, Н.Н. Цитоэнзимохимическая оценка препарата Галавит в терапии хронического генерализованного пародонтита / Н.Н. Гаража, Ю.Н. Майборода, Т.В. Маркина // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2011. - № 4. – С. 21–24.

32. Гарипов, Р.М. Острый деструктивный панкреатит: иммунологические аспекты в диагностике и лечении / Р.М. Гарипов, З.Р. Гайсина // Медицинский вестник Башкортостана. – 2010. - № 4. - С. 55-60.

33. Гатина, Э.Н. Современные возможности ирригации корневых каналов / Э.Н. Гатина, Г.Р. Егорова, Ю.В. Фазылова // Молодой ученый. — 2015. — №

11. — С. 631-635.

34. Герасимова, Л.П. Диагностика и комплексное лечение хронического апикального периодонтита в стадии обострения / Л.П. Герасимова, С.М. Алетдинова // Эндодонтия today. - 2014. - № 1. - С. 6-9.

35. Гизингер, О. Клинико-иммунологическое обоснование применения иммуномодулятора галавит в терапии микст-инфекций генитального тракта / О. Гизингер, Ю. Нефедьева // Врач. - 2015. - № 1. - С. 40-42.

36. Гизингер, О. Фармакологическая коррекция локальных иммунных нарушений у больных с кандидозно-микоплазменной инфекцией урогенитального тракта / О. Гизингер // Врач. - 2014. - № 11. - С. 60-63.

37. Глаголева, Я.В. Моделирование и прогнозирование заболеваемости и исходов терапии острого периодонтита у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 03.01.09 / Глаголева Яна Владимировна. – Курск, 2015. – 20 с.

38. Горбунова, И.Л. Обоснование выбора препарата для антисептической обработки канала при лечении хронического гранулирующего периодонтита / И.Л. Горбунова, О.К. Федотова // Современные проблемы науки и образования. - 2015. - № 4. - С. 303.

39. Горячев, Н.А. Консервативная эндодонтия: практическое руководство / Н.А. Горячев. - Казань: Медицина, 2002. – 138 с.

40. Гублер, Е.В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях / Е.В. Гублер, А.А. Генкин - Л.: Медицина, 1973. - 144 с.

41. Даниленко, Р. Препарат галавит в комплексном лечении больных зооантропонозной трихофитией / Р. Даниленко, З. Хисматуллина, Ю. Медведев // Врач. – 2016. - № 7. – С. 56-59.

42. Демьяненко, С.А. Лечение апикального периодонтита с применением обогащенной тромбоцитами плазмы крови / С.А. Демьяненко, Ю.В. Тофан // Эндодонтия today. - 2017. - № 4. - С. 43-46.

43. Днестранский, В.И. Особенности местного иммунитета при разных способах лечения хронического деструктивного периодонтита / В.И. Днестранский // Світ медицини та біології. - 2015. - № 2 (50). - С. 29-35.

44. Довлетханова, Э.Р. Эффективность и приемлемость иммуномодуляторов в лечении хронических цервицитов / Э.Р. Довлетханова // Медицинский совет. - 2013. - № 6. – С. 42-44.

45. Донцов, В.И. Галавит — новый иммуномодулятор с биоактивирующим и регенерирующим эффектом / В.И. Донцов, А.А. Подколзин // Ежегодник Национального геронтологического центра. — 2001. — Вып. 4 — С. 70–80.

46. Ермишина, В.И. Результаты применения иммуномодулирующего

препарата «галавит» при осложненном хроническом пиелонефрите и мочекаменной болезни / В.И. Ермишина, Н.И. Казеко, С.А. Осколков // Онкология. - 2015. - Т. 17, № 3. - С. 65-67.

47. Ефективність використання остеопластичного матеріалу трапекс-гелю при лікуванні хронічного гранулюючого та гранульоматозного періодонтитів / Л.М. Лобач, М.А. Шундрік, І.М. Ткаченко, І.Я. Марченко // ВІСНИК ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». - 2015. - Т. 15, вып. 2 (50). - С. 62-65.

48. Замулин, Д.О. Анализ эффективности комбинации дерината, юнидокс-солютаба и тыквеола при лечении обострения хронического гранулирующего периодонтита у детей / Д.О. Замулин // Вестник новых медицинских технологий, электронный журнал. – 2017. – № 4. DOI: 10.12737/article\_59e760абас81b5.98465471.

49. Иванченко, О.Н. Результаты 10-летнего ретроспективного анализа лечения хронического периодонтита / О.Н. Иванченко, С.В. Зубов // Российский стоматологический журнал. - 2015. - № 6. - С. 21-23.

50. Изменения иммунологических показателей у больных немелкоклеточным раком легкого при применении иммуномодулятора галавит / Л.З. Вельшер, З.Р. Габуня, Т.И. Гришина [и др.] // Вопросы онкологии. - 2009. - Т. 55, № 1. - С. 51-55.

51. Иммунные и оксидантные нарушения в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта / А.Л. Локтионов, А.И. Конопля, М.А. Лунев, А.В. Караулов // Иммунология. - 2015. – Т. 36, № 5. - С. 319—28.

52. Иммунные нарушения на системном и локальном уровнях при хроническом периодонтите, взаимосвязь с оксидантными изменениями / Д.Д. Голдобин, А.Л. Локтионов, Н.А. Быстрова [и др.] // Иммунология. - 2017. - № 38 (1). - С. 35-39.

53. Иммунологическая коррекция препаратом галавит больных колоректальным раком / В.М. Ананьев, В.М. Кулушев, О.В. Короткова [и др.] // Клиническая биотерапия. - 2006. - Т. 5, № 2. - С. 81-84.

54. Иммуномодуляторы в современной биотерапии рака (на примере препарата галавит) / Г.П. Генс, Л.И. Коробкова, Т.И. Гришина, Л.З. Вельшер // Вестник российского фонда фундаментальных исследований. - 2002. - № 4 (30). - С. 83-92.

55. Исаков, С.В. Современный подход к лечению хронических форм периодонтитов / С.В. Исаков, Т.И. Исакова // Вестник проблем биологии и медицины. - 2014. - Т. 1, № 2 (107). - С. 160-164.

56. Исследование состава микрофлоры периапикальных тканей при обострении хронического периодонтита / Н.Э. Будзинский, О.Н. Игнатиади,

А.В. Арутюнов, Э.А. Дыгов // Кубанский научный медицинский вестник. - 2015. - № 1. - С. 28-31.

57. Казарина, Л.Н. Влияние иммунокорректирующей терапии на ионный и цитокиновый профиль ротовой жидкости пациентов с непереносимостью металлических сплавов в полости рта / Л.Н. Казарина, Е.В. Серхель, А.Е. Пурсанова // Здоровье и образование в XXI веке. - 2017. - Т. 19, № 10. - С. 94-97.

58. Казеко, Л.А. Гидроксид кальция: вчера, сегодня, завтра / Л.А. Казеко, И.Н. Федорова // Современная ортопедическая стоматология. – 2016. – № 25. – С. 10–15.

59. Караммаева, М.Р. Влияние ультразвука на твердые ткани зуба (электронно-микроскопическое исследование) / М.Р. Караммаева // Эндодонтия Today. - 2014. - № 2. - С. 25-27.

60. Кетлинский, С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2008. - 552 с.

61. Клинико-экспериментальное обоснование к использованию лечебных паст, содержащих холина салицилат и хондроитин сульфат для лечения хронического периодонтита / А.В. Арутюнов, С.В. Сирак, Е.В. Щетинин, Н.И. Быкова // Эндодонтия today. - 2015. - № 1. - С. 15-18.

62. Клинические аспекты применения озонотерапии при лечении осложнений кариеса / Л.Н. Максимовская, М.А. Куприна, Д.Э. Каллагова, Ф.С. Косаковский // Эндодонтия Today. - 2015. - № 1. - С. 32-37.

63. Клинический опыт терапии хронического апикального периодонтита / В.Р. Шашмурина, И.В. Купреева, Л.И. Девликанова [и др.] // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. - Т. 17, № 1. - С. 160-166.

64. Ключникова, М.О. Применение медицинского озона в клинике терапевтической стоматологии. Вопросы. Гипотезы. Ответы. Наука XII века / М.О. Ключникова, О.Н. Ключникова. – Краснодар, 2014. - 316 с.

65. Ковальов, В. Використання "Трапекс-гелю" для лікування деструктивних форм періодонтитів / В. Ковальов, Л.М. Лобач, Л. Ляшенко // Український стоматологічний альманах. - 2013. - № 5. - С. 24-25.

66. Колчанова, Н.Э. Роль микрофлоры и ее способность формировать биопленку в патогенезе хронического периодонтита / Н.Э. Колчанова // Вестник ВГМУ. – 2017. – Т. 16, № 5. – С. 127-135.

67. Колчанова, Н.Э. Уровень бета-1-дефензина, бапна-амидазной и эластазной активности ротовой жидкости у пациентов с хроническим периодонтитом / Н.Э. Колчанова, В.К. Окулич, А.Г. Денисенко // Вестник

ВГМУ. - 2016. - Т. 15, № 2. - С. 102-109.

68. Колчанова, Н.Э. Устойчивость матрикса моно- и многокомпонентной биопленок, образованных микрофлорой периодонтального кармана в статических и динамических условиях среды *in vitro* и их антибиотикорезистентность / Н.Э. Колчанова // Вестник ВГМУ. – 2017. – Т. 16, № 5. – С. 136-144.

69. Консервативные методы лечения деструктивных форм периодонтита (обзор литературы) / М.А. Курманалина, Р.М. Ураз, А.А. Скагерс, Я. Лочс // Медицинский журнал Западного Казахстана. - 2017. - № 2 (54). - С. 18-25.

70. Корнеева, М.В. Дефицит железа как фактор риска стоматологических заболеваний / М.В. Корнеева, Е.В. Жданова, Е.В. Дзюба // Медицинская наука и образование Урала. - 2015. - № 3. - С. 74-77.

71. Коррекция системных иммунометаболических нарушений при хроническом гранулирующем периодонтите в стадии обострения / Д.Д. Голдобин, А.Л. Локтионов, А.И. Лазарев, Н.А. Конопля // Фундаментальные исследования. - 2015. - № 1. - С. 2038-2042.

72. Крайнов, С.В. Гемисекция в геронтостоматологии / С.В. Крайнов, А.Н. Попова, И.В. Линченко // Инновационная наука. - 2015. - № 10, Ч. 1. - С. 206-207.

73. Крикун, Е.В. Диодный лазер в стоматологической практике / Е.В. Крикун, С.Л. Блашкова // Казанский медицинский журнал. - 2017. - Т. 98, № 6. - С. 1023-1028.

74. Куликова, Т.Ю. Галавит в комплексной терапии больных с астеническими расстройствами / Т.Ю. Куликова, О.И. Гурина // Российский психиатрический журнал. - 2006. - № 6. - С. 75—81.

75. Куратов, И.А. Клинико-рентгенологическая оценка эффективности лечения апикального периодонтита с применением авторской методики вакуумно-струйной ирригации корневых каналов / И.А. Куратов, М.О. Нагаева // Терапевтическая стоматология. - 2016. - Т. 12, № 1. - С. 31–37.

76. Лазерная доплеровская флоуметрия при заболеваниях слизистой полости рта / Ю.А. Македонова, С.В. Поройский, И.В. Фирсов, Ю.М. Федотова // Волгоградский научно–медицинский журнал. – 2016. - № 1. – С. 51-54.

77. Латышева, Т.В. Вторичные иммунодефициты. Возможности использования отечественного иммуномодулятора галавит / Т.В. Латышева, Н.Х. Сетдикова, К.С. Манько // Цитокины и воспаление. - 2005. - Т. 4, № 3. - С. 95-99.

78. Ленев, В.Н. Использование остеопластических материалов в стоматологии / В.Н. Ленев, Ф.М. Лайпанова // Научный альманах. - 2016. - № 5-3. - С. 292-297.

79. Лукиных, Л.М. Апикальный периодонтит / Л.М. Лукиных. - Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2016. – 174 с.
80. Лукиных, Л.М. Чувствительность к антимикробным препаратам микроорганизмов, ассоциированных с биопленками корневых каналов / Л.М. Лукиных, А.С. Кокунова, Н.В. Тиунова // Эндодонтия Today. - 2013. - №1. - С. 67–70.
81. Луцкая, И.К. Диагностика и лечение зуба при хроническом периапикальном периодонтите со свищом / И.К. Луцкая // Эндодонтия today. - 2018. - № 1. – С. 66-70.
82. Майборода, Ю.Н. Оценка эффективности иммуномодулятора "галавит" при лечении обострившегося катарального гингивита / Ю.Н. Майборода, Т.В. Маркина, Э.В.Урясьева // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2012. - № 3 (27). - С. 25-28.
83. Макарова, М.С. Роль богатой тромбоцитами плазмы в репарации дефектов костной ткани / М.С. Макарова, И.Н. Пономарев // Хирургия. - 2015. - № 10. - С. 94-99.
84. Малышева, Э.А. Особенности использования лазера в современной стоматологии / Э.А. Малышева, Э.Р. Нарбекова // Bulletin of Medical Internet Conferences. – 2015. – Т. 5, № 11. - С. 1296.
85. Мамедова, Л.А. Комплексное лечение хронического апикального периодонтита / Л.А. Мамедова, О.И. Ефимович, Т.Н. Сиукаева // International Dental Review. - 2016. - № 1. – С. 12-15.
86. Мануйлова, Э.В. Анализ эффективности лечения хронического верхушечного периодонтита по результатам иммунологических исследований / Э.В. Мануйлова, В.Ф. Михальченко, А.Т. Яковлев // Вестник новых медицинских технологий. - 2013. - № 1. - С. 67.
87. Микробиологическая оценка эффективности ирригации корневых каналов в процессе лечения хронического апикального периодонтита / И.А. Куратов, Т.Х. Тимохина, М.О. Нагаева, Л.М. Куратова // Медицинская наука и образование Урала. - 2017. - № 4. - С. 60-64.
88. Микрофлора корневых каналов зубов в динамике лечения хронических форм апикального периодонтита / Л.А. Мозговая, И.И. Задорина, Л.П. Быкова [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т. 9, № 3. – С. 447-449.
89. Митронин, А.В. Зуб в зубе: диагностика и лечение / А.В. Митронин, И.М. Рабинович, И.В. Корнетова // Стоматология. - 2016. - Т. 95, № 6-2. - С. 17-18.
90. Митронин, А.В. Лазерные технологии в эндодонтическом лечении хронического апикального периодонтита: сравнительная оценка

антибактериальной эффективности / А.В. Митронин, Т.С. Беляева, А.А. Жекова // Эндодонтия Today. - 2016. - № 2. - С. 27–29.

91. Михайлова А.С. Лечение деструктивных форм хронического периодонтита с применением препарата «Metapex»/ А.С. Михайлова // Bulletin of Medical Internet Conferences. - 2015. – Т. 5, № 10. – С. 1206.

92. Михальченко, В.Ф. Динамика показателей местного иммунитета при лечении хронического периодонтита с применением кальцийсодержащих препаратов / В.Ф. Михальченко, Э.В. Мануйлова, А.Т. Яковлев // Вестник Волгоградского государственного университета. - 2012. - № 1. - С. 37–40

93. Мороз, П.В. Факторы риска возникновения и причины низкой эффективности лечения эндодонто-пародонтальных поражений / П.В. Мороз, А.К. Иорданишвили // Эндодонтия today. - 2018. - № 1. - С. 35-41.

94. Москвин, С.В. Основы лазерной терапии / С.В. Москвин, П.В. Мороз. - М.; Тверь: Триада, 2016. – Т. 1. - 896 с.

95. Нагаева, М.О. Влияние ретроградного пломбирования на проницаемость зоны резекции корня при хирургическом лечении апикального периодонтита / М.О. Нагаева, О.А. Кречкивская, М.Г. Курбанов // Университетская медицина Урала. - 2016. - Т. 2, № 5. - С. 33-35.

96. Некоторые эпидемиологические аспекты осложнений кариеса зубов / В.Л. Кукушкин, М.В. Смирницкая, Е.А. Кукушкина, В.Ю. Никулина // Эндодонтия today. - 2014. - № 1. - С. 3-5.

97. Новикова, И.А. Клинический опыт использования пасты на основе йодоформа и камфоры при лечении хронического апикального периодонтита / И.А. Новикова, И.А. Сохова // Эндодонтия today. - 2017. - № 3. - С. 54-57.

98. Новый подход к терапии хронического рецидивирующего афтозного стоматита (афтоз сеттона) с применением метода фотоактивируемой дезинфекции и иммуномодулятора галавит / В.Ф. Михальченко, И.В. Фирсова, Ю.М. Федотова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. - 2015. - № 6. - С. 180.

99. Овруцкий, Г.Д. Неоперативное лечение околокорневых кист челюстей / Г.Д. Овруцкий, Ю.Н. Лившиц, Л.М. Лукиных. - М.: Медицина, 2001. – 120 с.

100. Оптимизация терапии деструктивных форм хронического апикального периодонтита / О.А. Павлович, Л.А. Скорикова, Н.П. Баженова, Н.В. Лапина // Russian Journal of Dentistry. - 2017. – Т. 21, № 2. - С. 85-89.

101. Опыт применения вакуумно-струйной ирригации корневых каналов при лечении хронического апикального периодонтита / И.А. Куратов, М.О. Нагаева, А.В. Брагин, О.А. Куман // Медицинская наука и образование Урала. - 2015. - № 3. – С. 110-113.

102. Опыт применения ускоренного метода лечения апикального

периодонтита перед протезированием несъемными протезами / М.В. Липунова, Г.Л. Саввиди, К.Г. Саввиди [и др.] // Верхневолжский медицинский журнал. - 2014. - Т. 12, № 1. - С. 23-26.

103. Особенности интерлейкинового профиля при пародонтите у представителей коренного и славянского населения Республики Дагестан / С.А. Азизова, Г.Д. Ахмедов, С.Д. Арутюнов [и др.] // Вестник ДГМА. - 2012. - Т. 5, № 4. - С. 72-79.

104. Особенности общей и местной фагоцитарной реакции нейтрофилов у больных с хроническим апикальным периодонтитом / Л.Е. Леонова, В.Ф. Коломойцев, А.Ю. Черепанов, Г.А. Павлова // Пермский медицинский журнал. - 2012. - Т. 29, № 6. - С. 69-72.

105. Оценка влияния остеопластических материалов на регенерацию костной ткани после операции цистэктомии с одномоментной резекцией верхушки корня зуба с помощью компьютерной томографии / А.В. Капишников, А.Ю. Розенбаум, В.П. Тлустенко [и др.] // Эндодонтия today. - 2016. - № 1. - С. 17-20.

106. Оценка гемодинамики тканевого кровотока в периапикальных тканях после эндодонтического лечения периодонтита / Л.Б. Ярыгина, Е.К. Кречина, Ю.А. Винниченко [и др.] // Стоматология для всех. - 2018. - № 2. - С. 16-19.

107. Оценка иммунологического статуса больных немелкоклеточным раком легкого II—III стадии при применении иммуномодулятора галавит / Л.З. Вельшер, З.Р. Габуния, Л.И. Коробкова [и др.] // Вестник РУДН. Сер. Медицина. - 2009. - № 1. - С. 49-54.

108. Оценка эффективности лечения деструктивных периодонтитов остеопластическим материалом Трапекс-гель / В.М. Дуров, А.В. Дурова, К.С. Десятниченко [и др.] // Стоматология. - 2011. - Т. 90, № 1. - С. 30-33.

109. Перегуд, Д.И. Влияние иммуномодулятора галавит на соматические последствия отмены хронического введения морфина / Д.И. Перегуд, М.В. Онуфриев, Л.Ф. Панченко // Наркология. - 2005. - № 8. - С. 32-37.

110. Повторное эндодонтическое лечение: в каких случаях нужно настоять на его проведении / А.В. Севбитов, А.С. Браго, Ю.Л. Васильев [и др.] // Эндодонтия today. - 2016. - № 2. - С. 30-32.

111. Применение акупунктуры в комплексном лечении больных хроническим верхушечным периодонтитом / Ю.А. Македонова, И.В. Фирсова, Н.Н. Триголос, И.В. Старикова // Эндодонтия today. - 2015. - № 1. - С. 10-13.

112. Применение конусно-лучевой компьютерной томографии в эндодонтии / Н.А. Саврасова, Ю.М. Мельниченко, С.Л. Кабак [и др.] // Стоматологический журнал. - 2014. - № 3. - С. 196-202.

113. Причины возникновения периодонтита. Современные средства терапии воспалительных заболеваний пародонта беременных женщин / В.В. Зорина, В.А. Ананьева, А.А. Ширшикова [и др.] // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. - 2016. - Т. 18, № 1. - С. 304-306.
114. Прогнозирование развития периапикального абсцесса хроническом периодонтите у детей по параметрам крови и клеточного иммунитета / Н.М. Агарков, П.В. Ткаченко, Д.О. Замулин [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. - 2018. – Т 63, № 1. – С. 31–34.
115. Радышевская, Т.Н. Комплексное лечение деструктивных форм хронического периодонтита / Т.Н. Радышевская, И.В. Линченко // Научный альманах. - 2016. - Т. 1, № 2 (15). - С. 404–406.
116. Разработка новой лекарственной формы галавита в виде сублингвальных таблеток / М.А. Барышникова, О.Л. Орлова, З.С. Шпрах [и др.] // Российский биотерапевтический журнал. - 2006. - Т. 5, № 1. - С. 86-90.
117. Розенбаум, А.Ю. Влияние режимов эрбий-хромового лазера на эффективность антибактериальной обработки корневого канала при хроническом апикальном периодонтите / А.Ю. Розенбаум, В.П. Глустенко, М.А. Постников // Эндодонтия today. - 2016. - № 3. - С. 15-18.
118. Розенбаум, А.Ю. Оценка эффективности использования остеопластического материала «коллапан» при операции резекции верхушки корня зуба на основании компьютерной томографии / А.Ю. Розенбаум, В.П. Глустенко, И.М. Федяев // Российский стоматологический журнал. - 2017. - Т. 21, № 5. - С. 259-261.
119. Розенбаум, А.Ю. Оценка эффективности обработки корневого канала 3% раствором гипохлорита натрия с последующей обработкой ультразвуком при хроническом апикальном периодонтите / А.Ю. Розенбаум, В.П. Глустенко, М.А. Постников // Эндодонтия today. - 2017. - № 4. - С. 58-61.
120. Самохина, В.И. Доказательный подход при выборе antimicrobных препаратов в практике детского стоматолога / В.И. Самохина // Эндодонтия today. - 2015. - № 2. - С. 12-18.
121. Самохина, В.И. Сравнительная характеристика микробной колонизации апикальной части корня зуба, находящегося в состоянии хронического воспаления / В.И. Самохина, О.В. Мацкиева, В.Д. Ландинова // Эндодонтия today. - 2015. - № 4. - С. 47-50.
122. Самохина, В.И. Эпидемиологические аспекты стоматологического здоровья детей 6-12 лет, проживающих в крупном административно-хозяйственном центре Западной Сибири / В.И. Самохина // Стоматология детского возраста и профилактика. - 2014. - Т. 13, № 1. - С. 10–13.

123. Сараева, Н.Г. Ближайшие и отдаленные результаты остеогенного лечения хронического периодонтита / Н.Г. Сараева, Е.Н. Смагулова, А.Д. Сагатбаева // Science and world. - 2016. - Vol. II, № 3 (31). - P. 80-83.
124. Сахарук, Н.А. Оценка ближайших и отдалённых результатов эндодонтического лечения / Н.А. Сахарук, А.А. Веретенникова, Н.И. Зеков // Вестник ВГМУ. - 2015. - Т. 14, № 5. – С. 108-113.
125. Сидаш, Ю.В. Иммуногистохимическая оценка местного иммунитета при лечении хронического гранулирующего периодонтита / Ю.В. Сидаш // Морфология. – 2010. – Т. IV, № 1. – С. 47–53.
126. Смолина, А.А. Оценка организационных мероприятий, направленных на снижение заболеваемости детей кариесом / А.А. Смолина // Вестник новых медицинских технологий. - 2017. - Т. 24, № 2. - С. 172–177.
127. Современные аспекты патогенетической терапии рожи / Д.Р. Ахмедов, С.К. Билалова, С.А.Пашаева [и др.] // Инфекционные болезни. - 2014. - Т. 12, № 4. - С. 56–64.
128. Современные аспекты успешного эндодонтического лечения / Е.П. Вавина, И.В. Корецкая, Н.В. Чиркова, Ж.В. Вечеркина // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. - 2015. - № 62. - С. 3-8.
129. Соловьёва, Т.И. Диодные лазеры в медицинской практике / Т.И. Соловьёва, И.А. Аполихина // Инновации на основе информационных и коммуникационных технологий. - 2014. - № 1. - С. 628–631.
130. Сорокин, А.П. Диагностика и комплексное лечение хронических деструктивных форм инфекционного периодонтита: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.14 / Сорокин Александр Петрович. - Уфа, 2014. - 23 с.
131. Сорокин, А.П. Оптическая денситометрия периапикальной области по данным радиовизиографии и дентальной компьютерной томографии / А.П. Сорокин, Л.П. Герасимова // Практическая медицина. - 2013. - № 5 (74). - С. 150—153.
132. Состояние иммунологической реактивности и вегетативной регуляции у больных с хроническим верхушечным периодонтитом / Н.Н. Триголос, И.В. Фирсова, Ю.А. Македонова [и др.] // Эндодонтия today. - 2015. - № 3. - С. 25–27.
133. Сохов, С.Т. Лечение рецидивирующего афтозного стоматита. Часть 2. Комплексное лечение рецидивирующего афтозного стоматита с применением сублингвальных таблеток иммуномодулирующего препарата галавит / С.Т. Сохов, А.А. Цветкова, Л.А. Аксамит // Российская стоматология. - 2009. - Т. 2, № 2. - С. 56-60.
134. Сравнение качества различных методов ирригации корневых

каналов в процессе эндодонтического лечения / И.А. Беленова, Д.Ю. Харитонов, А.В. Сущенко [и др.] // Эндодонтия Today. — 2016. — № 2. — С. 3-7.

135. Сравнительная клинико-рентгенологическая и функциональная оценка регенерации альвеолярной кости в области лунок моляров в ближайшие сроки / Л.Е. Леонова, Г.А. Павлова, Р.Г. Першина [и др.] // Пермский медицинский журнал. - 2016. - Т. XXXIII, № 3. - С. 50-55.

136. Сравнительная характеристика методов лечения хронических периодонтитов с применением антибактериальной фотодинамической терапии (в одно посещение) и препарата Calasept / К.Г. Карakov, Э.Э. Хачатурян, Е.Г. Бабаян [и др.] // Медицинский вестник Северного кавказа. - 2015. – Т. 10, № 3. - С. 242-245.

137. Сравнительный анализ данных традиционной рентгенографии и дентальной конусно-лучевой компьютерной томографии при диагностике хронического гранулирующего периодонтита / О.Б. Селина, Д.В. Некрылов, О.Ю. Шалаев [и др.] // Российский стоматологический журнал. - 2016. – Т. 20, № 4. - С. 201–205.

138. Статистические аспекты изучения распространенности хронического апикального периодонтита у взрослого населения / К.А. Березин, А.Х. Греков, Э.М. Зарипова, Е.Ю. Старцева // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2-1. – С. 119.

139. Суфиярова, Р.М. Денситометрический метод исследования дентина зубов / Р.М. Суфиярова, Л.П. Герасимова // Фундаментальные исследования. - 2015. - № 1 (часть 8). - С. 1685—1688

140. Тарасенко, С.В. Лечение пациентов с периапикальными поражениями с помощью высокоинтенсивных лазеров и дентального микроскопа / С.В. Тарасенко, Р.Р. Пиямов // Медицинский альманах. - 2015. - № 3 (38). - С. 186-190

141. Тарасенко, С.В. Сочетанное применение эрбиевого и диодного лазеров под контролем операционного микроскопа при лечении пациентов с периапикальными поражениями / С.В. Тарасенко, Р.Р. Пиямов, Е.А. Морозова // Российский стоматологический журнал. - 2016. – Т. 20, № 5. - С. 277-281.

142. Терновой, С.К. Лучевая диагностика в стоматологии. Национальное руководство / С.К. Терновой, А.Ю. Васильев, А.П. Аржанцев. - М., 2010. - 288 с.

143. Успенская, О.А. Динамика показателей местного иммунитета полости рта у больных хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом и урогенитальной инфекцией / О.А. Успенская // Медицинский альманах. - 2015. - № 3 (38). – С. 196-198.

144. Успенская, О.А. Исследование иммунологических показателей ротовой жидкости при лечении хронического рецидивирующего афтозного стоматита / О.А. Успенская // Российский стоматологический журнал. - 2015. - № 3. – С.20-22.
145. Успенская, О.А. Клиническое обоснование эффективности применения атаракса и эплана в комплексном лечении хронического рецидивирующего афтозного стоматита, отягощенного урогенитальной патологией / О.А. Успенская // Аспирантский вестник Поволжья. - 2015. - № 1-2. - С. 188-190.
146. Успенская, О.А. Применение атаракса и эплана в комплексном лечении хронического рецидивирующего афтозного стоматита / О.А. Успенская // Universum: Медицина и фармакология. - 2015. - № 2 (15).
147. Факторы, обеспечивающие качественное эндодонтическое лечение / С.Н. Разумова, М.И. Тимохина, В.С. Булгаков, А.Е. Анурова // Здоровье и образование в XXI веке. - 2015. - Т. 17, № 2. - С. 35–36.
148. Федорова, Ф.М. Клинико-лабораторное обоснование повторного лечения хронических периодонтитов с применением метода депофореза: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21 / Федорова Ф.М. - Самара, 2006. - 24 с.
149. Федотова, Ю.М. Применение депофореза гидроокиси меди-кальция для лечения осложнений кариеса в зубах с непроходимыми и труднодоступными корневыми каналами / Ю.М. Федотова, А.Н. Демирова // Международный студенческий научный вестник. – 2016. – № 6.
150. Характеристика анаэробной микрофлоры корневых каналов при хроническом периодонтите / А.А. Баяхметова, Е.Н. Смагулова, Б.Б. Мангытаева, И.В. Баскаков // Наука и Мир. - 2015. - Т. 3, № 4 (20). - С. 81-84.
151. Царев, В.Н. Влияние современных эндодонтических технологий на обработку корневых каналов при лечении апикального периодонтита / В.Н. Царев, Л.М. Мамедова, Т.И. Сиукаева // Эндодонтия today. - 2016. - № 4. - С. 39-45.
152. Цырюльникова, А.А. Стоматологический статус студентов / А.А. Цырюльникова // Успехи современного естествознания. - 2014. - № 6. - С. 120-121.
153. Шайымбетова, А.Р. Клинико-рентгенологическое исследование лечения хронического периодонтита / А.Р. Шайымбетова // Вестник КРСУ. - 2017. - Т. 17, № 3. - С. 79-80.
154. Шайымбетова, А.Р. Лечение хронического верхушечного периодонтита (обзор литературы) / А.Р. Шайымбетова // Вестник КРСУ. - 2017. - Т. 17, № 7. - С. 84-87.

155. Шайымбетова, А.Р. Применение нанораствора золота при лечении хронического деструктивного апикального периодонтита / А.Р. Шайымбетова, И.М. Юлдашев, С.К. Сулайманкулова // Вестник КГМА им. И. К. Ахунбаева. - 2017. - № 6. - С. 153-156.
156. Шамборский, В.Н. Рациональные модели, алгоритмы диагностики и анализа лечения острого одонтогенного остеомиелита челюстей: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 03.01.09 / Шамборский Виктор Николаевич. – Курск, 2014. – 18 с.
157. Шевченко, Е.А. Изменение уровня секреторного иммуноглобулина а в ротовой жидкости при лечении хронического рецидивирующего афтозного стоматита на фоне урогенитальной инфекции у женщин разных возрастных групп / Е.А. Шевченко, О.А. Успенская, Е.А. Загребин // Современные проблемы науки и образования. - 2016. – № 5. – С. 141.
158. Шевченко, О.Л. Опыт применения современных препаратов для лечения пульпитов временных зубов у детей / О.Л. Шевченко, А.А. Антонова, Н.И. Соломенко // Эндодонтия today. - 2014. - № 3. - С. 20-22.
159. Экспериментальное обоснование комбинированного использования препаратов мексикор и галавит при распространенном перитоните / Е.Б. Артющкова, Ю.Ю. Блинков, О.Г. Фролова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. - 2017. - № 6. – С. 126.
160. Экспериментальное обоснование применения биополимерных пленок, содержащих препараты иммуномодулирующего и антибактериального действия, для лечения заболеваний пародонта / В.Н. Царев, Е.Н. Николаева, Д.С. Арутюнов [и др.] // Пародонтология. - 2010. - Т. 15, № 1 (54). - С. 57-60.
161. Экспериментальное обоснование применения инфракрасного лазерного света в эндодонтии / Л.А. Мозговая, Е.Ю. Косолапова, И.И. Задорина [и др.] // Пермский медицинский журнал. - 2017. - Т. 34, № 3. - С. 51-58.
162. Эпидемиология и диагностика хронического периодонтита у детей / Д.О. Замулин, Н.М. Агарков, И.С. Гонтарева, Я.В. Глаголева // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. - 2018. - Т. 41, № 1. - С. 64-76.
163. Эргешов, С.М. Применение препарата «Abscess remedy paste» в эндодонтии / С.М. Эргешов, П.Д. Абасканова, Н.У. Усенова // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. - 2017. - № 1. - С. 169-171
164. Эффективность временной obturации корневых каналов кальцийсодержащими пастами при хронических периодонтитах / Д.В. Михальченко, В.Ф. Михальченко, Э.В. Мануйлова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. - 2014. - № 6. – С. 1034.
165. Ярмова, Э.Н. Состояние тканей пародонта у беременных с

поздними токсикозами / Э.Н. Ярмова // Международный студенческий научный вестник. - 2015. - № 2. - С. 83-84.

166. A comparative clinical study to evaluate the healing of large periapical lesions using platelet-rich fibrin and hydroxyapatite / P. Monga [et al.] // *Endodontology*. - 2016. - Vol. 28, № 1. - P. 27.

167. Afkhami, F. Enterococcus faecalis elimination in root canals using silver nanoparticles, photodynamic therapy, diode laser, or laser-activated nanoparticles: An in vitro Study / F. Afkhami, S. Akbari, N. Chiniforush // *J. Endod.* - 2017. - Vol. 43, № 2. - P. 279–282.

168. Agrafioti, A. Reestablishing apical patency after obturation with Gutta-percha and two novel calcium silicate-based sealers / A. Agrafioti, A.D. Koursoumis, E.G. Kontakiotis // *Eur. J. Dent.* - 2015. - Vol. 9, № 4. - P. 457–461.

169. Analysis of tryptase-positive mast cells and immunoexpression of MMP-9 and MMP-13 in periapical lesions / A. Andrade, E.M. Santos, A.F. Carmo [et al.] // *Int. Endod. J.* - 2017. – Vol. 50. – P. 446–454.

170. Anders, H.J. Of Inflammasomes and Alarmins: IL-1 $\beta$  and IL-1 $\alpha$  in kidney disease / H.J. Anders // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2016. – Vol. 27. – P. 2564–2575.

171. Antagonistic effect of IL1 variants in periodontitis and external apical root resorption: Evidence from a literature review / S.A. Pereira, A. Melo, E. Resende [et al.] // *Arch. Oral Biol.* - 2018. - Vol. 95. - P. 195–201.

172. Antibiotic prescribing for endodontic therapies: a comparative survey between general dental practitioners and final year Bachelor of Dental Surgery students in Cardiff, UK / A.A. Al Masan, P.M.H. Dummer, D.J.J. Farnell, M.E. Vianna // *Int. Endod. J.* – 2018. – Vol. 51, № 7. – P. 717-728.

173. Antibiotic prescription for endodontic infections: a survey of Brazilian Endodontists / M.R. Bolfoni, F.G. Pappen, T. Pereira-Cenci, R.C. Jacinto // *Int. Endod. J.* - 2018. - Vol. 51. - P.148-156.

174. Antimicrobial susceptibility and characterization of virulence genes of Enterococcus faecalis isolates from teeth with failure of the endodontic treatment / M. Barbosa-Ribiero, A. De-Jesus-Soares, A.A. Zaia [et al.] // *J. Endod.* - 2016. - Vol. 42. - P. 1022-1028.

175. Area and 3-dimensional volumetric changes of periapical lesions after root canal treatments / W.G. Borden, X. Wang, M.K. Wu, H. Shemesh // *J. Endod.* – 2013. - Vol. 39, № 10. - P. 1245-1249.

176. Assessment of digital panoramic radiography's diagnostic value in angular bony lesions with 5 mm or deeper pocket depth in mandibular molars / B.V. Saberi, S. Nemati, M. Malekzadeh, A. Javanmard // *Dent. Res. J.* - 2017. - Vol. 14. - P. 32-36.

177. B-1a cells and plasma cells in periodontitis lesions / M. Donati, B. Liljenberg, N.U. Zitzmann, T. Berglundh // *J. Periodont. Res.* – 2009. – Vol. 44, № 5. – P. 683–688.
178. Bacteriareactive immune response may induce RANKL-expressing T cells in the mouse periapical bone loss lesion / M.J. Silva, M. Kajiya, E. Alshwaimi [et al.] // *J. Endod.* - 2012. - Vol. 38. - P. 346–350.
179. Biostimulation with diode laser positively regulates cementoblast functions, in vitro. / S.B. Bozkurt, E.E. Hakki, S.A. Kayis [et al.] // *Lasers Med. Sci.* - 2017. - Vol. 32, № 4. - P. 911–919.
180. Boyce, B.F. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling / B.F. Boyce, L. Xing // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2008. - Vol. 473, № 2. – P. 139-46.
181. Calcium Hydroxide Dressing Influences the Obturation of Simulated Lateral Canals / K.M. Jorge, R.F. de Carvalho, V.L. Vieira [et al.] // *J. Contemp. Dent. Pract.* - 2015. - Vol. 16, № 6. - P. 468–473.
182. Clinical and biochemical effects of diode laser as an adjunct to nonsurgical treatment of chronic periodontitis: a randomized, controlled clinical trial / M. Saglam, A. Kantarci, N. Dundar, S.S. Hakki // *Lasers Med. Sci.* – 2014. - Vol. 29, № 1. - P. 37–46. DOI: 10.1007/s10103-012-1230-0
183. Clinical and morphological substantiation of treatment of odontogenic cysts of the maxilla / S.V. Sirak, A.V. Arutyunov, E.V. Shchetinin [et al.] // *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.* - 2014. - Vol. 5, № 5. - P. 682-690.
184. Clinical influence of different intracanal medications on th1-type and th2-type cytokine responses in apical periodontitis / F.C. Martinho, G.G. Nascimento, F.R. Leite [et al.] // *J. Endod.* – 2015. - Vol. 41, № 2. - P. 169-75.
185. Combined photoablative and photodynamic diode laser therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a randomized split-mouth clinical trial / M. Giannelli, L. Formigli, L. Lorenzini, D. Bani // *J. Clin. Periodontol.* – 2012. - Vol. 39, № 10. – P. 962–970.
186. Comparative evaluation of immunohistochemistry, histopathology and conventional radiography in differentiating periapical lesions / P.A. Saraf, S. Kamat, R.S. Puranik [et al.] // *J. Conserv. Dent.* - 2014. - Vol. 17. – P. 164–168.
187. Correlation between clinical/radiographic features and inflammatory cytokine networks produced by macrophages stimulated with endodontic content / F.C. Martinho, W.M. Chiesa, F.R. Leite [et al.] // *J. Endod.* - 2012. - Vol. 38. - P. 740–745.
188. Correlation between the Periapical Index and Lesion Volume in Cone-beam Computed Tomography Images / E.M.M. Filho, A.M. Calisto, R.R. De Jesus Tavares [et al.] // *Iranian Endodont. J.* - 2018. - Vol. 13, № 2. - P. 155-158.

189. Correlation of crevicular fluid and serum levels of retinol-binding protein 4 and leptin in chronic periodontitis and obesity / D. Kanoriya, A.R. Pradeep, A. Mallika [et al.] // *Clin. Oral Investig.* – 2017. – Vol. 21, № 7. – P. 2319-2325.
190. Cytokine gene expression profiles during initiation, progression and resolution of periodontitis / J.L. Ebersole, S. Kirakodu, M.J. Novak [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* - 2014. - Vol. 41. - P. 853–61.
191. Decker, E.M. Improvement of antibacterial efficacy through synergistic effect in photodynamic therapy based on thiazinium chromophores against planktonic and biofilm-associated periodonto pathogens / E.M. Decker, V. Bartha, C. von Ohle // *Photomed. Laser. Surg.* - 2017. - Vol. 35, № 4. - P. 195–205.
192. Detection and measurement of artificial periapical lesions by conebeam computed tomography / Y.H. Liang, L. Jiang, X.J. Gao [et al.] // *Int. Endod. J.* – 2014. - Vol. 47, № 4. - P. 332-338.
193. Dorasani, G. Clinical and radiographic evaluation of single-visit and multi-visit endodontic treatment of teeth with periapical pathology: An in vivo study / G. Dorasani, K. Madhusudhana, S.K. Chinni // *J. Conserv. Dent.* - 2013. - Vol. 16, № 6. - P. 484-488.
194. Effect of photodynamic therapy in combination with various irrigation protocols on an endodontic multispecies biofilm ex vivo / D. Hoedke, C. Enseleit, D. Gruner [et al.] // *Int. Endod. J.* – 2017. Mar. 9. [Epub ahead of print.]
195. Enterococcus faecalis: A resistant microbe in endodontics / R. Mallick, S. Mohanty, S. Behera [et al.] // *Int. J. Contemp. Dent. Med. Rev.* – 2014. - 2014.
196. Flemming, H.C. EPS – then and now / H.C. Flemming // *Microorganisms.* - 2016. - Vol. 4. - P. 41.
197. Gbadebo, S.O. Periapical pathology: comparison of clinical diagnosis and histopathological findings / S.O. Gbadebo, A.O. Akinyamoju, A.O. Sulaiman // *J. West Afr. Coll. Surg.* – 2014. - № 3. - P. 74–88.
198. Gene profiles during root canal treatment in experimental rat periapical lesions / Z.R. Martinez, K. Naruishi, K. Yamashiro [et al.] // *J. Endod.* - 2007. - Vol. 33. - P. 936–943.
199. Genetic predisposition to persistent apical periodontitis / J.M. Morsani, A. Aminoshariae, Y.W. Han [et al.] // *J. Endod.* - 2011. - Vol. 37. - P. 455–459.
200. Gerdes, K. Microbiology: Pumping persists / K. Gerdes, S. Semsey // *Nature.* - 2016. - Vol. 534. - P. 41-42.
201. Giardino, L. Анализ смачиваемости различных эндодонтических ирригантов на основе гипохлорита натрия / L. Giardino [et al.] // *Стоматолог-практик.* - 2014. — № 3. — С. 26–28.

202. Gomes, C. Increased Root Canal Endotoxin Levels are Associated with Chronic Apical Periodontitis, Increased Oxidative and Nitrosative Stress, Major Depression, Severity of Depression, and a Lowered Quality of Life / C. Gomes, F.C. Martinho, D.S. Barbosa // *Mol. Neurobiol.* - 2017. - Vol. 55, № 4. – P. 2814-2827.
203. Gusiyska, A. Four-year follow-up of the healing process in periapical lesions—a conservative approach in two cases / A. Gusiyska // *Int. J. Sci. Res.* - 2015. - Vol. 4, № 6. - P. 543-546
204. Host-bacterial interactions in post-treatment apical periodontitis: a metaproteome analysis / J.C. Provenzano, H.S. Antunes, F.R. Alves [et al.] // *J. Endod.* - 2016. - Vol. 42, № 6. - P. 880-885
205. IL-1 alpha and IL-1beta have different effects on formation and activity of large osteoclasts / D.P. Trebec-Reynolds, I. Voronov, J.N. Heersche, M.F. Manolson // *J. Cell Biochem.* - 2010. - Vol. 109. - P. 975–982.
206. IL-1 $\alpha$  and IL-1 $\beta$ -producing macrophages populate lung tumor lesions in mice / M. Terlizzi, C. Colarusso, A. Popolo [et al.] // *Oncotarget.* - 2016. - Vol. 7. - P. 58181–58192.
207. Immunohistochemical features of the granulation tissue structure in the primary and secondary apical periodontitis / P.I. Gritsenko, A.V. Samojlenko, I.S. Shpon'ka, O.V. Poslavska // *Морфологія.* - 2015. - Т. 9, № 1. - С. 13-19.
208. Immunohistochemical study of presence of T cells, B cells, and macrophages in periradicular lesions of primary teeth / M. Bolan, D.A. Lima, C.P. Figueiredo [et al.] // *J. Clin. Pediatr. Dent.* - 2008. - Vol. 32. – P. 287–293.
209. Incorporation of PLLA microfillers for mechanical reinforcement of calciumphosphate cement / A.G.B. Castro [et al.] // *J. Mechan. Behav. Biomed. Materials.* - 2017. - P. 286-294.
210. Increased interleukin 1 $\alpha$  and interleukin 1 $\beta$  expression is involved in the progression of periapical lesions in primary teeth / N.-Y. Yang, Y. Zhou, H.-Y. Zhao [et al.] // *BMC Oral Health.* - 2018. - Vol. 18. - P.124.
211. Influence of Cone-beam Computed Tomography on Endodontic Retreatment Strategies among General Dental Practitioners and Endodontists / G. Rodriguez, S. Patel, F. Duran-Sindreu [et al.] // *J. Endod.* - 2017. – Vol. 43, № 9. – P. 1433-1437.
212. Inhibitory effects of osteoprotegerin on osteoclast formation and function under serum-free conditions / Y.X. Fu, J.H. Gu, Y.R. Zhang [et al.] // *J. Vet. Sci.* - 2013. - Vol. 14, № 4. - P. 405-412.
213. Kaldalu, N. Persisters – as elusive as ever / N. Kaldalu, V. Hauryliuk, T. Tenson // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* - 2016. - Vol. 100. - P. 6545-6553.
214. Kearns, A.E. Receptor activator of nuclear factor XB ligand and

- osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease / A.E. Kearns, S.Khosla, P.J. Kostenuik // *Endocrine Rev.* – 2008. - Vol. 29, № 2. - P. 155-192.
215. Kim, J.H. Tooth discoloration of immature permanent incisor associated with triple antibiotic therapy: a case report / J.H. Kim // *J. Endodont.* - 2010. - Vol. 36, № 6. - P. 1086-1091.
216. Kohli, S.S. Effectiveness of piroxicam and ibuprofen premedication on orthodontic patients' pain experiences / S.S. Kohli, V.S. Kohli // *Angle Orthod.* – 2011. – Vol. 81, № 6. – P. 1097-102.
217. Kurtulus, I.W. Immunohistochemical analysis of the gingiva with periodontitis of type I plasminogen deficiency compared to gingiva with gingivitis and periodontitis and healthy gingival / I.W. Kurtulus, A.Y. Gökbuget, N.M. Christiansen // *Arch. Oral Biol.* - 2016. - Vol. 72. - P. 75–86.
218. Kusek, E.R. Five-year retrospective study of laser-assisted periodontal therapy / E.R. Kusek, A.J. Kusek, E.A. Kusek // *Gen. Dent.* - 2012. - Vol. 60, № 5. - P. 291-294.
219. Larsen, T. Dental biofilm infections – an update / T. Larsen, N.-E. Fiehn // *APMIS.* - 2017. - № 125. - P. 376–384.
220. Li, M. The efficacy of proanthocyanidins and secnidazole in the treatment of chronic periodontitis after scaling and root planing therapy / M. Li, R. Li, Q. Jin // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* - 2017. - Vol. 31, № 1. - P. 93–97.
221. Liang, Z.-Z. Transforming growth factor beta-1 expression in macrophages of human chronic periapical diseases / Z.-Z. Liang, J. Li, S.-G. Huang // *Genet. Mol. Res.* - 2017. - Vol. 16, № 1. - P. 1-11.
222. Lukić, A. Comparative immunohistochemical and quantitative analysis of inflammatory cells in symptomatic and asymptomatic chronic periapical lesions / A. Lukić, V. Danilović, R. Petrović // *Vojnosanit. Pregl.* – 2008. – Vol. 65, № 6. – P. 435-40.
223. Management of Cyst-like Periapical Lesions by Orthograde Decompression and Long-term Calcium Hydroxide / Chlorhexidine Intracanal Dressing: A Case Series / S.M. Santos Soares, M. Brito-Júnior, F.K. de Souza [et al.] // *J. Endodont.* - 2016. - Vol. 42, № 7. - P. 1135-114.
224. Metzger, Z. Apical periodontitis / Z. Metzger, I. Abramovitz, G. Bergenholtz // *Textbook of Endodontology.* - 2nd ed. - West Sussex: John Wiley & Sons, 2013. - P. 113-27.
225. Metzger, Z. Periapical lesion of endodontic origin / Z. Metzger, I. Abramovitz // *Ingle's endodontics.* - 6th ed. Singapore: McGraw-Hill Education, 2008. - P. 494-519.
226. Microbiology of endodontic disease / J. Baumgartner, J. Siqueira, C.

Sedgley, A. Kishen // Ingle's endodontics. – 6-th ed. - Singapore: McGraw-Hill Education, 2008. - P. 221-308.

227. Minimum bacterial concentration of East Java propolis to biofilm of enterococcus faecalis / T. Yuanita, J. Hutagalung, I. Widjiastuti [et al.] // 43th Apimondia Congress. - Kiev, 2013.

228. Mohammadi, Z. An update on the management of endodontic biofilms using root canal irrigants and medicaments / Z. Mohammadi, K.S. Mohammad, S. Shalavi // Iranian Endodont. J. - 2014. - Vol. 9, № 2.

229. Nibali, L. Radiographic morphology of intrabony defects in the first molars of patients with localized aggressive periodontitis: Comparison with health and chronic periodontitis / L. Nibali, P. Tomlins, A. Akcal // J. Periodont. Res. - 2018. – Vol. 53, № 4. – P. 582-588.

230. Orthopaedic trauma and emergency fracture management / T. White, S. Mackenzie, S.P. Gray, A.J. McRae's. - Elsevier Health Sciences, 2015.

231. Osteoclastic bone degradation and the role of different cysteine proteinases and matrix metalloproteinases: differences between calvaria and long bone / V. Everts, W. Korper, K.A. Hoeben [et al.] // J. Bone Miner. Res. - 2006. - Vol. 2, № 9. - P. 1399-408

232. Osteopontin Promotes Bone Destruction in Periapical Periodontitis by Activating the NF- $\kappa$ B Pathway / M. Donga, X. Yua, W. Chena [et al.] // Cell Physiol. Biochem. - 2018. - Vol. 49. - P. 884-898.

233. Outcome of primary root canal treatment: systematic review of the literature -- part 2. Influence of clinical factors / Y.L. Ng, V. Mann, S. Rahbaran [et al.] // Int. Endod. J. - 2008. - Vol. 41. - P. 26–31.

234. Oxidative stress in patients with endodontic pathologies / V. Vengerfeldt, R. Mändar, M. Saag [et al.] // J. Pain Res. - 2017. - Vol. 10. - P. 2031–2040.

235. Oxidative Stress in the Local and Systemic Events of Apical Periodontitis / P. Hernández-Ríos, P.J. Pussinen, R. Vernal, M. Hernández // Front. Physiol. - 2017. - Vol. 8. - P. 1-8.

236. Paterson, R.C. Toxicity to the pulp of a glass-ionomer cement / R.C. Paterson, A.A. Watts // Brit. Dent. J. - 2014. - Vol. 16. - P. 110-112.

237. Periapical fluid RANKL and IL-8 are differentially regulated in pulpitis and apical periodontitis / D.K. Rechenberg, N. Bostanci, M. Zehnder, G.N. Belibasakis // Cytokine. – 2014. – Vol. 69, № 1. – P. 116-9.

238. Periodontal disease in children and adolescents of Latin America / J.E. Botero, C.K. Rösing, A. Duque [et al.] // Periodontology. - 2015. - Vol. 67, № 1. - P. 34—57.

239. Pesevska, S. The effect of low-level diode laser on COX-2 gene

expression in chronic periodontitis patients / S. Pesevska, I. Gjorgoski, K. Ivanovski // *Lasers Med. Sci.* - 2017. - Vol. 32, № 7. - P. 1463–1468.

240. Photo-activated disinfection based on indocyanine green against cell viability and biofilm formation of *Porphyromonas gingivalis* / M. Pourhajibagher, N. Chiniforush, R. Ghorbanzadeh, A. Bahador // *Photo Diagn. Photo Ther.* - 2017. - Vol. 17, № 3. - P. 61–64.

241. Photodynamic therapy for endodontic disinfection / N.S. Soukos, P.S. Chen, J.T. Morris [et al.] // *J. Endod.* - 2006. - Vol. 32, № 10. - P. 979-984.

242. Polymorphisms of proinflammatory cytokine genes and the risk for acute suppurative or chronic nonsuppurative apical periodontitis in a Colombian population // M.P. Amaya, L. Criado, B. Blanco [et al.] // *Int. Endod. J.* - 2013. - Vol. 46, № 1. - P. 71–78.

243. Prefabricated 3d allogenic bone block in conjunction with stem cell-containing subepithelial connective tissue graft for horizontal alveolar bone augmentation: a case report as proof of clinical study principles / W.D. Grimm, M. Ploger, I. Schau [et al.] // *Med. News North Caucasus.* - 2014. - Vol. 9, № 2. - P. 175–178.

244. Preliminary molecular analysis of bacterial composition in periapical lesions with primary endodontic infections of deciduous teeth / J.J. Shang, Q.B. Yang, H.Y. Zhao [et al.] // *Chin. Med. J.* - 2013. - Vol. 126. - P. 3112–3117.

245. Prevalence of *Enterococcus faecalis* and *Porphyromonas gingivalis* in infected root canals and their susceptibility to endodontic treatment procedures: a molecular study / N. Stojanovic, J. Kronic, B. Popovic [et al.] // *Srp. Arh. Celok Lek.* - 2014. - Vol. 142, № 9-10.

246. Production of proinflammatory and immunoregulatory cytokines by inflammatory cells from periapical lesions in culture / D. Gazivoda, T. Dzopalic, B. Bozic [et al.] // *J. Oral Pathol. Med.* - 2009. - Vol. 38, № 7. - P. 605-611.

247. Progression of periapical cystic lesion after incomplete endodontic treatment / J.K. Huh, D.K. Yang, K.J. Jeon, S.J. Shin // *Restor. Dent. Endod.* - 2016. - Vol. 41, № 2. - P. 137-142.

248. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine expression in post-treatment apical periodontitis / N.N. Dessaune, M.T.M. Porpino, H.D.S. Antunes [et al.] // *J. Appl. Oral Sci.* - 2018. - Vol. 2, № 8. - P. 26.e20170455.

249. Pro-inflammatory cytokine levels in human apical periodontitis: correlation with clinical and histological findings / A. Jakovljevic, A. Knezevic, D. Karalic [et al.] // *Aust. Endod. J.* - 2015. - Vol. 41, № 2. - P. 72-7.

250. Pro-inflammatory cytokines induce suppressor of cytokine signaling-3 in human periodontal ligament cells / A. Fukushima, I.T. Kajiya, C. Shigeyama [et al.] // *J. Endod.* - 2010. - Vol. 36. - P. 1004–1008.

251. Retrovirus-Induced oxidative stress with neuroimmunodegeneration is suppressed by antioxidant treatment with a refined monosodium  $\alpha$ -luminol (galavit) / Y. Jiang, L.S. Virginia, Y. Mingshan [et al.] // *J. Virol.* – 2006. – Vol. 80, № 9. – P. 4557–4569.
252. Silva, L.J.M. Technical aspects involved in the removal of calcium hydroxide intracanal medication / L.J.M. Silva, R.R. Braga, O.F. Pessoa // *Clin. Labor. Res. Dent.* - 2014. - Vol. 20, № 2. - P. 96-105.
253. Simultaneous analysis of T helper subsets (Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, Tfh, Tr1 and Tregs) markers expression in periapical lesions reveals multiple cytokine clusters accountable for lesions activity and inactivity status / A.C. Araujo-Pires, C.F. Francisconi, C.C. Biguetti [et al.] // *J. Appl. Oral Sci.* - 2014. - Vol. 22, № 4. - P. 336-346.
254. Siqueira Jr., J.F. The distinctive features of the microflora associated with the different forms of apical periodontosis / J.F. Siqueira Jr., I.N. Roces // *J. Oral Microbiol.* - 2009. - № 1. - P. 402.
255. Siqueira, J.F. Molecular analysis of endodontic infections / J.F. Siqueira, I.N. Rôças // *Endodontic microbiology.* – 1-st ed. - North Carolina: Wiley-Blackwell, 2009. - P. 68-107.
256. Sullivan, M. The root of the problem: occurrence of typical and atypical periapical pathoses / M. Sullivan, G. Gallagher, V. Noonan // *J. Am. Dent. Assoc.* - 2016. - Vol. 147. – P. 646–649.
257. Sultana, M. An in vitro comparative study for assessment of apical sealing ability of Epiphany / AH Plus sealer with Resilon / gutta-percha root canal filling materials / M. Sultana, M.A. Musani, I.M. Ahmed // *J. Int. Soc. Prev. Commun. Dent.* - 2016. - Vol. 6, № 4. - P. 321–326.
258. Sun, H. Expression of interleukin-17F in human apical periodontitis lesion / H. Sun, S. Li // *Chung-Hua Kou Chiang i Hsueh Tsa Chih Ch.* - 2012. - Vol. 47, № 6. - P. 345–349.
259. Tang, Z. Clinical study of single-visit root canal treatment with a nickel-titanium (Ni-Ti) rotary instrument combined with different ultrasonic irrigation solutions for elderly patients with chronic apical periodontitis / Z. Tang, H. Wang, S. Jiang // *Biomed. Mater. Eng.* - 2015. - Vol. 26. - P. 318.
260. Tennert, C. Antimicrobial influence of different root canal filling techniques in experimentally infected human root canals / C. Tennert, T. Schurig, A. Al-Ahmad // *Quintessence Int.* - 2016. – Vol. 48, № 4. – P. 273-280.
261. The association of chronic apical periodontitis and endodontic therapy with atherosclerosis / J. Petersen, E.-M. Glaßl, P. Nasserri [et al.] // *Clin. Oral Invest.* - 2014. - Vol. 18. - P. 1813–1823.
262. The detection of periapical pathosis using digital periapical

radiography and cone beam computed tomography - part 2: a 1-year post-treatment follow-up / S. Patel, R. Wilson, A. Dawood [et al.] // *Int. Endod. J.* - 2012. - Vol. 45, № 8. - P. 711-723.

263. The effect of canal dryness on bond strength of bioceramic and epoxy-resin sealers after irrigation with sodium hypochlorite or chlorhexidine / H. Razmi, B. Bolhari, N.K. Dashti, M. Fazlyab // *Iran Endod. J.* - 2016. - Vol. 11, № 2. - P. 129–133.

264. The Effect of Gaseous Ozone in Infected Root Canal / N. Ajeti, T. Pustina-Krasniqi, S. Apostolska, E. Xhajanka // *J. Med. Sci.* - 2018. - Vol. 6, № 2. - P. 389-396.

265. The impact of a 940 nm diode laser with radial firing tip and bare end fiber tip on enterococcus faecalis in the root canal wall dentin of bovine teeth: An in vitro study / R. Schulte-Lünzum, N. Gutknecht, G. Conrads, R. Franzen // *Photomed Laser. Surg.* - 2017. - Vol. 35, № 7. – P. 357–363. DOI:10.1089/pho.2016.4249

266. The osteoclast: the pioneer of osteoimmunology / R. Faccio, Y. Choi, S.L. Teitelbaum, H. Takayanagi // *Osteoimmunology: Interactions of the Immune and Skeletal Systems.* - London: Academic Press, 2011. - P. 141-85

267. The recurrence of leprosy reactional episodes could be associated with oral chronic infections and expression of serum IL-1, TNF-alpha, IL-6, IFN-gamma and IL-10 / A.C. Motta, R.B. Furini, J.C. Simao [et al.] // *Braz. Dent. J.* - 2010. - Vol. 21. – P. 158–164.

268. The role of IL-6 on apical periodontitis: a systematic review / M.M. Azuma, R.O. Samuel, J.E. Gomes-Filho [et al.] // *Int. Endod. J.* - 2014. - Vol. 47, № 7. - P. 615-621.

269. The use of led radiation in prevention of dental diseases / H.C. Моисеева, Ю.А. Ипполитов, Д.А. Кунин [и др.] // *The EPMA Journal.* - 2016. - Т. 7, № 1. - С. 24.

270. Use of calcium-containing endodontic sealers as apical barrier in fluid-contaminated wide-open apices / C. Prati, F. Siboni, A. Polimeni [et al.] // *J. Appl. Biomater Funct. Mater.* - 2014. - Vol. 12, № 3. - P. 263–270.

271. Vasilev, Yu.L. Clinical and anatomical study of the mental chin in terms of increasing the effectiveness of local anesthesia / Yu.L. Vasilev, A.V. Sevbitov, V.V. Platonova // *Int. Dent. J.* - 2016. - Vol. 66, № 1. - P. 132.

272. Worldwide pattern of antibiotic prescription in endodontic Infections / J.J. Segura-Egea, J. Martín-Gonzalez, M. del C. Jimenez-Sanchez, I. Crespo-Gallardo // *Int. Dent. J.* - 2017. – Vol. 67, № 4. – P. 197-205.

273. Yuanita, T. Expression of Osteoprotegrin and Osteoclast Level in Chronic Apical Periodontitis Induced with East Java Propolis Extract / T. Yuanita, N.

Zubaidah, S. Kunarti // Iranian Endodont. J. - 2018. - Vol. 13, № 1. - P. 42-46.

274. Zhang, W. A retrospective study on molar furcation assessment via clinical detection, intraoral radiography and cone beam computed tomography / W. Zhang, K. Foss, B.-Y. Wang // BMC Oral Health. - 2018. - Vol. 18. - P. 75.

275. Zoto, F. The long term results in treatment of the Chronic Periapical Pathologies with “Calcium-Hydroxide-Propolis” Paste / F. Zoto, F. Zoto // Int. J. Educ. Sci. Technol. Innovat. Health Environm. - 2015. - Vol. 1. - P. 137-147.