

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОРОНЕЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Н. БУРДЕНКО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ПРОКОПЕНКО МАРИЯ ВИКТОРОВНА

**ПРИМЕНЕНИЕ ФИТОПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ ЛЕГКОЙ ФОРМЫ
ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА**

3.1.7 - Стоматология

**ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Научный руководитель:
**д.м.н., профессор
СУЩЕНКО Андрей Валерьевич**

ВОРОНЕЖ – 2021

СОДЕРЖАНИЕ

стр.

ВВЕДЕНИЕ	4
-----------------------	----------

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Проблемы классификации и этиопатогенеза.....	10
1.2 Клинические проявления и диагностика пародонтита.....	12
1.3. Современные подходы к лечению пародонтита.....	16
1.4. Фитотерапия в лечении заболеваний пародонта.....	24
1.5 Необходимость оптимизации терапевтического этапа лечения пародонтита легкой формы – «проблемная зона» современной пародонтологии.....	33

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика проведенного исследования.....	36
2.1.1. Организация и дизайн исследования.....	36
2.1.2. Материалы и методы исследования.....	43
2.2. Оценка антисептической эффективности изучаемых пародонтологических препаратов.....	46
2.3. Оценка противовоспалительной эффективности изучаемых препаратов.....	47
2.4. Оценка репаративной эффективности изучаемых препаратов.....	50
2.5. Методы индексной оценки пародонта.....	52
2.6. Органолептическая оценка изучаемых препаратов.....	56
2.7. Оценка ситуационной доступности изучаемых препаратов	57
2.8. Методы статистического анализа полученных результатов.....	58

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВОЙ СТАДИИ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	69
3.1.1. Результаты исследования клинической эффективности изучаемых препаратов при пародонтите легкой степени.....	69

3.1.1.1. Результаты исследования антисептической активности.....	69
3.1.1.2. Результаты исследования противовоспалительной активности.....	72
3.1.1.3. Результаты исследования репаративной активности.....	77
3.1.1.4. Результаты индексной оценки пародонта.....	81
3.1.1.5. Результаты исследования осложнений.....	93
3.1.1.6. Результаты оценки интегрального показателя клинической эффективности изучаемых препаратов при пародонтите легкой степени.....	96
3.1.2. Результаты исследования эффективности изучаемых препаратов при пародонтите легкой степени по дополнительным условиям применения....	97
3.1.2.1. Результаты исследования органолептических качеств.....	97
3.1.2.3. Результаты исследования ситуационной доступности.....	99
3.1.3. Результаты оценки интегрального показателя комплексной эффективности изучаемых препаратов при пародонтите легкой степени.....	100
3.2. РЕЗУЛЬТАТЫ ВТОРОЙ СТАДИИ ИССЛЕДОВАНИЯ (сравнительный анализ эффективности традиционного подхода и оптимизированной программы лечения пародонтита легкой степени)	102
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	110
ВЫВОДЫ	120
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	121
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	122
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	123
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	124

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы.

Хронические воспалительные поражения пародонта продолжают занимать ведущие позиции в структуре современной стоматологической патологии (Янушевич О.О., Дмитриева Л.А., 2018; Papapanou P.N., M. Sanz, 2018; Гажва С.И., 2016). Оптимально спланированный и реализованный терапевтический этап является залогом успешности комплексного лечения (Леус П.А., Юдина Н.А., 2015; Олейник О.И., 2015; Борисова Э.Г., 2018; Успенская О.А., 2020). При этом особое значение имеет пародонтит легкой степени, что обусловлено следующими причинами: максимальной встречаемостью среди других пародонтитов в популяции, наименьшей выраженностью и тяжестью клинических проявлений и, в связи с этим, несвоевременной диагностикой заболевания (Shaju J., 2012; Большедворская Н.Е., 2016; Цепов Л.М., 2019). Все эти факторы приводят к отсутствию стойкой ремиссии после проведенного лечения пародонтита и дальнейшему прогрессированию в более тяжелые формы, что способствует развитию значительного количества осложнений, сенсibilизации организма, ухудшает качество жизни пациентов и способствует социальной дезадаптации (Жулев Е. Н., 2016).

При логическом анализе потенциальных причин недостаточной эффективности «традиционного подхода» терапевтического этапа лечения пародонтита легкой степени обращают на себя внимание следующие:

- 1) использование препарата хлоргексидина биглюконата в качестве «золотого стандарта» антисептика не всегда обеспечивает надлежащий уровень эффективности;
- 2) применение альтернативных синтетических препаратов также не решило обозначенную проблему;
- 3) получающие в последние годы все больший уровень популярности фитопрепараты (Абдурахманова С.А., 2019) показали значительный уровень результативности, но также не решили проблему до конца.

Сложившаяся ситуация обозначила объективно существующую «проблемную зону» в индустрии коррекции заболеваний пародонта – необходимость совершенствования терапевтического этапа лечения пародонтита легкой степени (Гажва С.И., 2014; Аверьянов С.В., 2017).

Степень разработанности темы исследования.

Проведенный анализ научных исследований по данной теме показал, что в настоящее время, традиционный подход, включающий применение синтетических антисептиков для лечения хронического генерализованного пародонтита легкой формы, имеет недостаточную клиническую эффективность, ряд осложнений при использовании, дискомфорт применения для пациентов.

В последнее время значительную популярность набирают многокомпонентные препараты растительного происхождения, которые обладают хорошим уровнем противовоспалительной и репаративной активности. Однако недостаточно изучена их интегральная статистическая оценка эффективности, целесообразность и реальное место в составе лечения хронического генерализованного пародонтита легкой формы.

Для достижения лучших клинически и статистически значимых результатов лечения хронического генерализованного пародонтита легкой формы возникла необходимость разработки оптимизированной комплексной терапевтической программы. Все это определило актуальность и значимость настоящей исследовательской работы для практического здравоохранения.

Цель исследования: повышение эффективности терапевтического этапа лечения хронического генерализованного пародонтита легкой формы с включением в его состав фитопрепаратов.

Задачи исследования:

1. Провести анализ эффективности традиционного подхода к лечению хронического генерализованного пародонтита легкой степени тяжести и выявить его недостатки.

2. Провести сравнение антисептических и противовоспалительных свойств синтетических и фитопрепаратов оральных антисептиков в терапии хронического генерализованного пародонтита легкой степени тяжести.

3. Дать оценку репаративным свойствам и дополнительным условиям применения синтетических и фитопрепаратов оральных антисептиков при лечении хронического генерализованного пародонтита легкой степени тяжести.

4. Разработать эффективную программу лечения хронического генерализованного пародонтита легкой степени тяжести (с включением фитопрепаратов) с учетом недостатков традиционного подхода.

Научная новизна.

1. Впервые разработаны и изучены интегральные показатели эффективности синтетических и фитопрепаратов оральных антисептиков при лечении ХГПЛС.

2. Впервые составлена комплексная характеристика изучаемых пародонтологических препаратов согласно рейтинговой оценке при лечении ХГПЛС.

3. Получено научно-практическое обоснование по выбору оптимальных пародонтологических антисептиков и их использования.

4. Разработана усовершенствованная комплексная программа терапевтического этапа лечения ХГПЛС, имеющая высокий уровень эффективности.

Теоретическая и практическая значимость исследования.

За счет комбинации фитопрепарата и синтетического антисептика достигнуто повышение клинической эффективности лечения ХГПЛС, сокращены сроки лечения и снижено количество осложнений.

Новая оптимизированная программа ХГПЛС показала высокую экономическую эффективность использования.

Результаты исследования внедрены в практическую работу БУЗ ВО ВСП №5, БУЗ ВО ВДСП №1, БУЗ ВО ВДСП №2, АУЗ ВО ВСП №7 г.Воронежа и кафедры госпитальной стоматологии ВГМУ им Н.Н.Бурденко.

Научные положения, выносимые на защиту.

1. Традиционный подход с использованием хлоргексидина биглюконата в терапевтическом лечении ХГПЛС не является оптимальным и имеет ряд существенных недостатков в виде недостаточной клинической эффективности, развитию осложнений и неудовлетворенностью пациентов комфортностью использования.

2. Внедрение новой оптимизированной программы лечения ХГПЛС позволило достичь большей клинической эффективности в виде уменьшения сроков купирования патологического процесса в пародонте и минимизации развития осложнений.

3. На основании проведенных исследований фитопрепараты оральных антисептиков обладают максимальной противовоспалительной и репаративной активностью, а синтетические – наибольшим уровнем антисептической активности и экономической доступности.

Степень достоверности и апробации результатов.

Степень достоверности определяется достаточным количеством обследованных пациентов (600 человек), объемом исследований, использование современного исследовательского оборудования. Анализ полученных результатов проводили с помощью методов вариационной статистики, используя W-критерия Шапиро-Уилка и параметрический t-критерий Стьюдента для несвязанных выборок. Материалы диссертации доложены на III Международной научно-практической конференции «Новые задачи современной медицины» (Санкт-Петербург, 2014), 4-м Глобальном эстетическом конгрессе (Москва, 2015), XXIV научно-практической конференции «Научный форум: Медицина, биология и химия» (Москва, июнь 2019).

Работа апробирована на совместном расширенном межкафедральном заседании кафедр пропедевтической стоматологии, кафедры подготовки кадров высшей квалификации в стоматологии, госпитальной стоматологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России протокол № 12 от 16.06.2021г.

Внедрение результатов исследования. Результаты проведенных исследований применяются в работе БУЗ ВО «Воронежская стоматологическая поликлиника № 5», Стоматологической поликлиники ФГБОУ ВО Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко Министерства здравоохранения РФ, БУЗ ВО «Воронежская детская стоматологическая поликлиника № 1», БУЗ ВО «Воронежская детская стоматологическая поликлиника № 2», АУЗ ВО «Воронежская клиническая стоматологическая поликлиника №7, а также используются в учебном процессе на кафедре госпитальной стоматологии ВГМУ им. Н.Н.Бурденко. Оформлено 5 актов внедрения (4 – в практическое здравоохранение, 1 – в учебный процесс).

Публикации. По теме диссертационного исследования соискателем опубликованы 7 научных работ, из которых 3 в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Личный вклад автора в исследование. Автором осуществлена разработка дизайна диссертации, определены цель, задачи и структура исследования, методы его выполнения, получено информированное согласие пациентов на участие в исследовании, проведен сбор анамнеза, клинический осмотр, забор материала для лабораторных исследований, анализ компьютерной базы данных и медицинской документации больных, статистическая обработка материала, получены оригинальные научные результаты, сформулированы выводы, выносимые на защиту положения, составляющие новизну работы.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа состоит из следующих глав: «Введение» (включая рубрики «Цель исследования» и «Задачи исследования»), «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты собственных исследований», «Заключение» (включая рубрики «Выводы», «Практические рекомендации»), а также приложения и библиографического указателя («Литература»). Работа изложена на 151 страницах машинописного текста (принтер), иллюстрирована 16 таблицами и 24

рисунками. Библиографический указатель (глава «Литература») включает 243 источника, в том числе 194 отечественных и 49 иностранных.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. ПАРОДОНТИТ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Распространённость хронических заболеваний пародонта и трудности их ранней диагностики делают лечение воспалительных заболеваний пародонта особенно актуальной и сложной проблемой в стоматологии. В настоящее время хронические заболевания пародонта занимают второе место среди стоматологических заболеваний и широко распространены среди всех категорий населения независимо от возраста, места жительства и пола (Velden U., 2005, Higashi Y., 2008). По данным ВОЗ только среди взрослого населения в различных возрастных группах воспалительными заболеваниями пародонта страдают от 80 до 100% всех обследованных пациентов. Ряд последних исследований выявил заметный рост частоты встречаемости у населения в возрасте от 20 до 35 лет (Вольф Г.Ф. с соавт., 2014). Исследования ВОЗ убедительно показывают, что заболевания пародонта дополнительно прогрессируют в странах, где состояние полости рта игнорируется или недостаточно обеспечивается надлежащими методами (Леус П.А., Юдина Н.А., 2015).

Этиология пародонтита. Выявление причин и факторов, влияющих на возникновение и развитие заболеваний пародонта, является важным звеном в построении дальнейшего плана лечения больного. В современной стоматологии пародонтит относят к инфекционному хроническому заболеванию, которое поражает мягкие ткани пародонта и постепенно приводит к разрушению костной ткани альвеолярного отростка (Лукиных Л.М., Жулев Е.Н., Чупрунова И.Н., 2000; E.D.Beltran-Aguilar T., 2000; Салихова М.М., 2002; Соловьева, А. М., 2005; Богданова В.О., Свирин В.В., Ардатская М.Д., 2009; Грудянов А.И., 2010).

Несмотря на то, что пародонтит является инфекционно-ассоциированным заболеванием, традиционные методологические подходы до настоящего времени не позволили сформировать единое мнение о его этиологии и патогенезе (Цепов Л.М., 2010). Многие исследователи считают единственной состоятельной

причиной пародонтита микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности, вызывающие местное воспаление (Царев В.Н. и др., 2008; Грудянов, 2009).

Однако в настоящее время большинством исследователей принята иная – мультифакториальная – концепция этиопатогенеза заболеваний. Ее основой является положение о том, что вероятность развития воспаления пародонта определяется сразу 4-мя группами причин:

- 1) изменением системной иммунологической реактивности организма;
- 2) инволютивными изменениями со временем;
- 3) непосредственным влиянием микробной агрессии / инвазии с развитием соответствующей локальной реакцией тканей;
- 4) наличием факторов риска (Грудянов А.И., Овчинникова В.В., 2007; Ohlrich E.J., Cullinan M.P., Seymour G.J., 2009; Леус П.А., Юдина Н.А., 2015)

На современном этапе развития стоматологии идентифицированы микроорганизмы т.н. пародонтопатогенной группы. Основными из них являются: *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythensis*, *Campylobacter rectus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Treponema denticola*. *Porphyromonas gingivalis* и *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* обладают максимальными показателями вирулентности (Corbin A., Pitts B., Parker A., 2011).

Патогенез пародонтита. Несмотря на то, что в сфере экспериментальных исследований осуществляются всё новые и новые открытия, среди исследователей по-прежнему не существует единого мнения о генезисе и развитии патологического процесса в пародонте (Pace J.L., 2006, Kepschull M., Demmer R.T., 2010). Эта ситуация делает вопрос о выборе и обосновании применения тех или иных методов лечения особенно актуальным на уровне конкретной стоматологической практики (Лукиных Л.М., Жулев Е.Н., Чупрунова И.Н., 2005; Орехова Л.Ю. 2007; Кучумова Е.Д. и др., 2008; Леонтьев А.А., 2009). Рядом исследователей были разработаны многофакторные модели инициирования и развития пародонтита. Наиболее известная из них учитывает влияние трёх основных причин (Цепов Л.М. и др., 2010, Романенко И.Г., Кекош

Е.А., 2016): микроорганизмов, внутренних реакций организма, факторов внешней среды. При этом собственно микробный фактор реализуется в полной мере только при ослаблении защитных реакций иммунной системы, на которые, в свою очередь, накладываются неблагоприятные факторы внешней среды (Bodet С., 2007, Рунова Г.С., Соловьева О.В., 2008; Vascones-Martinez A., 2009; Пашкова Г.С. с соавт., 2010).

Особое значение имеет вовлечение в патологический процесс костных структур. Из всех тканей пародонта с метаболической точки зрения костная ткань является достаточно активной, т.к. в ней постоянно происходят циклическая перестройка, чередование процессов остеорезорбции и остеοформирования. Различные формы пародонтита приводят к характерной деструкции всех тканей пародонта, включая пародонтальные волокна, альвеолярную кость и корневой цемент. Активизация остеорезорбционных клеток (остеокластов) при пародонтите происходит при скоплении пародонтопатогенных бактерий и большого количества иммунокомпетентных клеток (нейтрофилов, моноцитов, макрофагов, лимфоцитов). При эксцессивной активизации остеокластов превалирует резорбция стенок альвеолы. Резорбция корневого цемента происходит позднее, причем это было обнаружено, что она начинается от эпителиальной выстилки десневой борозды в апикальном направлении приблизительно на 0,5-1 мм (Дмитриева Л.А. с соавт., 2007).

1.2 Современные методы диагностики пародонтита.

Современная диагностика пародонтита включает базисный и дополнительный комплекс обследования. Базисный комплекс обследования согласно клиническим рекомендациям Стоматологической ассоциации России обязательно включает (Янушевич О.О. с соавт., 2013):

- клиническую диагностику пародонтального статуса: сбор анамнестических данных, осмотр (простая и расширенная стоматоскопия) с описательной и индексной оценкой пародонтального статуса;

- рентгенологическую диагностику.

Дополнительный комплекс обследования может включать различные лабораторные (микробиологические, цитологические, биохимические, генетические) и ультразвуковые обследования.

Изучение анамнеза позволяет выявить основные этиологические и патогенетические звенья заболевания. Клинический осмотр позволяет оценить состояние полости рта выявить факторы риска поражения пародонта. Определяют глубину преддверия, уровень прикрепления уздечек, состояние языка, наличие и выраженность тяжей слизистой, прикус, состояние твердых тканей (кариозные и некариозные поражения, нависающие края пломб и др), подвижность зубов, наличие протезов. Особое внимание уделяется состоянию десны – цвету, тургору, наличию зубных отложений, кровоточивости, рельефу десневого края.

Степень тяжести пародонтита определяется в основном тремя ведущими симптомами – глубиной пародонтального кармана, степенью резорбции костной ткани и, как следствие, патологической подвижностью зубов. Эти признаки принимаются за основу при постановке диагноза и составлении плана лечения.

Неудовлетворительное гигиеническое состояние полости рта является одним из ключевых факторов в развитии воспалительного процесса в тканях пародонта. Определение гигиенических индексов позволяет объективно оценить уровень гигиены и эффективность ухода за полостью рта, выявить наличие зубных отложений (Цепов Л.М., 2009, Николаев А.И., 2013). Индексная оценка пародонтологического статуса показывает распространенность и деструкцию в тканях пародонта. Среди достаточно большого количества валидизированных пародонтальных индексов наибольшее распространение и признание клиницистов получили индекс гигиены полости рта ОНI-S (Green, Vermillion, 1960), папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс РМА (Massler M. и Schour D. (1948) в модификации Parma C. (1960)), пародонтальный индекс PI (Rüssel, 1956), индекс нуждаемости в лечении заболеваний пародонта СРITN (ВОЗ, 1978) и комплексный пародонтальный индекс ММСИ (1987).

Особое значение в уточняющей диагностике заболеваний пародонта имеют рентгенологические методики. На сегодняшний день наиболее популярными являются ортопантомография и конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ). КЛКТ позволяют достичь максимальной детализации в изучении тканей пародонта как на уровне зубочелюстной системы в целом, так и в любом ее отдельно взятом локусе (Ружило-Калиновска И., Ружило Т.-К., 2012). Рентгенологическими проявлениями пародонтита являются снижение интенсивности твердых тканей, снижение ширины и целостности компактных пластинок альвеол, высоты межальвеолярных перегородок, изменение окружающей зубы костной ткани (остеопороз, остеосклероз, остеодеструкция).

В клинической пародонтологии получили также широкое распространение методы гистологических исследований. Преимуществом этих методов является возможность выявить скрытые клинически, но диагностируемые на клеточно-тканевом уровне патологические процессы в пародонте, тем самым получив гораздо более детальную характеристику состояния эпителиального пласта и достаточно высокую точность оценки эффективности применения тех или иных методов (Куклина Е.А., 2000; Олейник О.И., 2010).

Самым современным и информативным методом выявления условнопатогенных микроорганизмов является метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией результатов в режиме реального времени. Он позволяет установить видовой состав аэробных, факультативно-анаэробных и некоторых облигатно-анаэробных бактерий и дает представление о чувствительности выявленных микроорганизмов к антибиотикам. Метод ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени благодаря высокой чувствительности и специфичности позволяет проводить многофакторный количественный анализ условнопатогенной микрофлоры, что является принципиально новым подходом в диагностике воспалительных заболеваний пародонта. Кроме того, ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени при сохранении высокой технологичности позволяет полностью количественно

описать биоценоз пародонтального кармана в 95-98% случаев, степень выраженности пародонтита.

К дополнительным способам диагностики состояния тканей пародонта относятся функциональные методы – это вакуумная проба, реопародонтография и полярографическое исследование. При помощи этих методов достаточно точно оценивают состояние соединительной ткани, эпителиального пласта, сосудистого русла десны (Белоусов А.В., Якушенко С.В., Кухаренко Ю.В., 2007).

Один из самых популярных и доступных неинвазивных методов в пародонтологии для оценки регионарного кровотока – лазерная доплеровская флоуметрия. Он позволяет оценить общий уровень периферической перфузии, особенности состояния и регуляции кровотока в микроциркулярном русле (Жуматов У.Ж., Маматнозарова М.Ф., 2001; Киричук В.Ф., Широков В.Ю., Ерокина Н.Л., 2005).

Медико-социальная значимость пародонтита заключается в неизбежном развитии негативных последствий при крайне высокой распространенности заболевания. Начинаясь в молодом возрасте, пародонтит становится одной из основных причин утраты зубов у взрослого населения, что способствует ухудшению качества жизни. Кроме того пародонтит при отсутствии надлежащего лечения также способен инициировать хронический оральный сепсис, сахарный диабет (Lalla E., Parapanou P.N., 2011 R.T., Demmer, D.R.Jacobs, 2015), системный атеросклероз и ишемическую болезнь сердца (Stelzel M.,2003; Kebschull, 2010; бронхиты, пневмонии (Scannapieco F., A.No, 2001), хроническая обструктивная болезнь легких (Human J.J., Reid V.C., 2004), хроническая почечная недостаточность (Kshirsagar et al., 2005; Chen L.P. et al., 2011), ревматоидный артрит (Казарина Л.Н., Кондюрова Е.В., Вдовина Л.В., 2008; Ortiz P., Bissada N.F., 2009) остеопороз (Мухамеджанова Л.Р., 2005), онкопатологию (Fitzpatrick S.G., Katz J., 2010).

Это делает проблему лечения хронического генерализованного пародонтита, в том числе легкой степени тяжести, особенно актуальной на уровне современной стоматологии.

1.3 СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПАРОДОНТИТА

Современные принципы и технология лечения пародонтита в полном и структурированном виде представлены в «Клинических рекомендациях (протоколах лечения) при диагнозе «Пародонтит»», разработанных Московским Государственным медико-стоматологическим университетом им. А.И.Евдокимова Минздрава РФ (Янушевич О.О., Кузьмина Э.М., Максимовский Ю.М., Малый А.Ю., Дмитриева Л.А., Ревазова З.Э, Почтаренко В.А., Эктова А.И.) и Центральным научно-исследовательским институтом стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Минздрава РФ (Вагнер В.Д., Грудянов А.И., Смирнова Л.Е.) и утвержденных Решением Совета Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая Ассоциация России» 23 апреля 2013 года с изменениями и дополнениями на основании Постановления № 15 Совета Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая Ассоциация России» от 30 сентября 2014 года.

Принципы лечения пациентов с пародонтитом предусматривают одновременное решение следующих задач (Большедворская Н. Е., 2016):

- 1) купирование воспалительных процессов в пародонте;
- 2) предупреждение дальнейшего развития патологического процесса;
- 3) сохранение и восстановление функции зубочелюстной системы;
- 4) предупреждение развития общих и местных осложнений;
- 5) предупреждение негативного влияния на общее здоровье и качество жизни пациентов.

Лечение хронических форм пародонтита определяется степенью тяжести и особенностями клинического течения заболевания. В комплексной терапии пародонтита применяют следующие компоненты лечения: терапевтическое (немедикаментозное и медикаментозное), хирургическое, ортодонтическое, ортопедическое.

Местное лечение включает:

- 1) обучение гигиене полости рта с выбором средств индивидуальной профилактики (зубной пасты, щетки, флоссов);
- 2) лечение кариеса и его осложнений;

- 3) удаление пломб с нависающими краями с последующим созданием полноценных пломб;
- 4) снятие глубоко посаженных коронок с дальнейшим рациональным протезированием;
- 5) тщательное удаление наддесневых зубных отложений с обработкой пародонтальных карманов и слизистой полости рта растворами антисептиков;
- 6) устранение травматической окклюзии путем избирательного шлифования;
- 7) коррекцию патологии прикуса путем ортопедического или ортодонтического лечения;
- 8) местную медикаментозную терапию;
- 9) местную физиотерапию.

Общее лечение включает системное использование препаратов антимикробного, противовоспалительного действия. Оно направлено на усиление эффектов местного лечения.

Терапевтическое лечение пародонтита основано на применении фармакологических и физиотерапевтических методов и является базовым или начальным этапом комплексного лечения заболеваний пародонта. Оно направлено в первую очередь на устранение бактериальной биопленки и факторов, обеспечивающих ее аккумуляцию на зубе. Включает проведение профессиональной гигиены рта, обучение и контроль индивидуальной гигиены рта, удаление над- и поддесневых зубных отложений, коррекцию и устранение факторов, способствующих поддержанию воспалительных процессов в пародонте, таких как: нависающие края пломб, кариозные полости, клиновидные дефекты, устранение преждевременных контактов, проведение антимикробной и противовоспалительной терапии (Ковалевский А.М., 2010, Успенская, О. А., 2017).

Хирургическое лечение пародонтита направлено на ликвидацию очагов воспаления, которые не удалось устранить на этапах терапевтического лечения. Проведение плановых хирургических вмешательств недопустимо без предварительной терапевтической подготовки и тщательной оценки полученных результатов.

Ортодонтическое лечение пародонтита направлено на устранение зубочелюстных аномалий и вторичных деформаций зубных рядов, способствующих течению патологических процессов в пародонте.

Ортопедическое лечение пародонтита направлено на создание условий для функционирования зубочелюстной системы в компенсированном состоянии и восстановление ее нарушенных функций с целью регрессирования патологического процесса в пародонте. Это обеспечивается за счет восстановления целостности зубных рядов, изготовление съемных и / или несъемных шинирующих ортопедических конструкций. Положительным результатом лечения средних и тяжелых стадий пародонтита уже можно считать восстановление функционирования зубочелюстной системы до субкомпенсированного состояния и остановку патологического процесса на этом уровне.

Динамическое наблюдение проводят через 1, 2, 6 недель для контроля гигиены рта и определения пародонтологического статуса, затем каждые 6 месяцев.

В абсолютном большинстве случаев основу лечения пародонтитов составляет местное медикаментозное терапевтическое и хирургическое лечение. При этом необходимо отметить, что хирургическое лечение не выполняется без этапа предшествующего местного медикаментозного терапевтического лечения.

О современном местном медикаментозном терапевтическом лечении были получены следующие обзорные данные. Наиболее необходимыми и часто применяемыми группами препаратов являются антисептики, антибиотики и противовоспалительные средства. Также определенным уровнем применимости обладают иммуномодуляторы, антиоксиданты и озонотерапия (V.John, K. el Kholly, 2009).

Самой популярной группой препаратов для лечения являются антисептики. Это химические соединения, обладающие неселективной антимикробной активностью. Взаимодействуя с белками клеток микроорганизмов, вызывают их коагуляцию, блокируя жизнедеятельность микроорганизмов. При

анализе обзорных данных было установлено, что основными из них являются следующие:

- хлоргексидина биглюконат – органическое соединение, дихлорпроизводное бигуанидов; наиболее известный препарат из класса антисептиков широкого спектра действия; активен в отношении вегетативных форм грамотрицательных и грамположительных бактерий, а также дрожжей, дерматофитов и липофильных вирусов; а споры бактерий действует только при повышенной температуре; очищает и дезинфицирует кожу и слизистые, не вызывая их повреждения; применяется в виде 0,05%-го и 0,2%-го водных растворов.
- триклозан – хлорсодержащее производное фенола и неионогенных поверхностно-активных веществ; обладает высокими антибактериальными свойствами; изучение препарата показало его эффективность в предотвращении образования зубного налета и камня; он также может угнетать ряд провоспалительных медиаторов; применяется в виде растворов для полоскания с концентрацией 0,005-0,3%, входит в состав антибактериальных зубных паст;
- перекись водорода – мощный окислитель, продуцирует активные формы кислорода; за счет этого оказывает местное антисептическое, оксигенирующее и дезодорирующее действие на ткани; применяется в виде 3%-го раствора;
- диоксидин – 2,3-бис-(оксиметил) хиноксалина 1,4-ди-N-оксид; антибактериальный бактерицидный препарат широкого спектра действия; как антисептическое средство особенно эффективен в условиях тканевой гипоксии;
- диметилсульфоксид (димексид) – антисептическое и противовоспалительное средство для наружного применения; механизм действия связан с инактивацией гидроксильных радикалов и улучшением метаболических процессов в очаге воспаления, снижением скорости проведения возбуждающих импульсов в периферических нейронах; оказывает местноанестезирующее, местное противовоспалительное и противомикробное действие, обладает некоторой фибринолитической активностью; проникает через биологические мембраны, повышает их проницаемость для лекарственных веществ;

- мирамистин – относится к группе катионных детергентов; 0,01%-й раствор обладает выраженными антимикробными свойствами в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов, а также некоторых вирусов и простейших; относится к препаратам с низкой токсичностью, в бактерицидных концентрациях не оказывает негативного воздействия на организм.

Существуют множественные комбинированные препараты антисептиков между собой и спрепаратами других фармакологических групп. Наиболее известными примерами являются «Цидипол» (комбинация активных веществ «цимиаль + димексид» в полиэтиленгликоле), гель «Холисал» («противовоспалительное соединение холина салицилат + антисептик цеталкония хлорид») (Леонова Л.Е., 2008), гель «Метрогил-дента».

Многие компании-производители используют стабилизирующие добавки в составе комбинированных антисептических препаратов с целью повышения стойкости и устойчивости активного вещества на поверхности тканей. Примером такой добавки может служить натрия докузат – поверхностно-активное вещество в составе препарата «Элидрил». Оно длительно сохраняет стойкость хлоргексидина в концентрации 0,1% на слизистой.

Целью антибактериальной терапии является угнетение роста и размножения бактерий, задачей – уменьшение бактериальной нагрузки до уровня, приемлемого для организма при минимальном изменении нормальной микрофлоры. В пародонтологии существует как местная, так и системная антибактериальная терапия. Показаниями к местной антибактериальной терапии в пародонтологии являются: перодонтальный абсцесс десневого происхождения, сложность качественной механической обработки участка, глубокие пародонтальные карманы, хирургические вмешательства на ограниченном участке.

Показаниями к системной антибактериальной терапии в пародонтологии являются: агрессивные быстро прогрессирующие пародонтиты; значительный объем хирургического вмешательства, язвенно-некротический гингивит, тяжелые острые пародонтиты, устойчивые к базисному лечению пародонтиты.

Антибиотики представляют собой чрезвычайно обширную фармакологическую группу. По этой причине не представляется возможным изложить характеристики даже их основных представителей, применяемых в пародонтологии, в рамках одного обзора литературы. Тем не менее, при анализе данных авторитетных источников (Вольф Г.Ф. с соавт., 2008) возможно привести краткий список основных рекомендуемых антибиотиков по группам: пенициллины (амоксциллин; амоксициллин с клавулановой кислотой); тетрациклины (тетрациклин; доксициклин; миноциклин), фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин), макролиды (азитромицин, рокситромицин), линкосамиды (линкомицин, клиндамицин), нитроимидазолы (метронидазол), аминогликозиды (гентамицин). Средняя продолжительность местной антибактериальной терапии составляет 7-14 сут., системной – 8-21 сут.

Необходимо отметить, что обеспечение антимикробного лечения при пародонтите только за счет использования антибиотиков, как правило, не представляется возможным. Это обусловлено следующими проблемными факторами (Чепуркова О.А., Чеснокова М.Г., Недосеко В.Б., 2007; Зорина О.А., 2011).

1) появлению устойчивых к воздействию антибиотических препаратов форм микроорганизмов вследствие широкого и бесконтрольного использования антибиотиков;

2) частая агрессивность микроорганизмов пародонтальных карманов по отношению к макроорганизму при достаточной устойчивости к используемым в лечении антибиотикам;

3) создание нужной концентрации препарата на всем участке, подвергнутом лечению, и дальнейшее поддержание нужной концентрации препарата в течение необходимого времени; однако это оказывается практически невозможным из-за выделения слюны и десневой жидкости, которые постоянно снижают концентрацию лекарственных средств, следовательно, ослабляют или даже полностью прекращают их лечебное действие.

Именно поэтому всё чаще среди антимикробных препаратов в пародонтологии предпочитают использовать антисептики, так как к ним сопротивляемость патогенных микроорганизмов развивается медленнее. Побочные реакции также возникают намного реже (Максимовский Ю.М., 2010; Воронина А.И., 2011).

Значительное признание клиницистов получили комбинированные местные препараты антибиотиков с антисептиками (например, комбинация «метронидазол 1% + хлоргексидин 0,25%»). Примером ее реализации является хорошо известный гель «Метрогил-дента». Его применение у пациентов с воспалением пародонта различных степеней тяжести вызывает существенное уменьшение количества патогенных микроорганизмов в пародонтальных карманах, а также активирует систему клеточного иммунитета пародонта (Соловьева О.В., 2003; Сякин Р.Р., Николенко Л.В., 2006; Булкина Н.В., Островская Л.Ю., 2007; Казарина Л.Н., 2007; Рунова Г.С., Соловьева О.В., 2008; Шмидт, Д. В., 2009; Островский О.В., Rizzo A. et al., 2010; Успенская О.А., Качесова Е.С., 2017).

Примером комбинации антибиотиков с другими препаратами также является гель «Гиалудент № 2», в состав которого, помимо метронидазола и хлоргексидина, входит природный гликозаминогликан гиалуроновая кислота, действие которой снижает кровоточивость в 1,5-2 раза по сравнению с исходным состоянием и значительно (в 1,5 раза) увеличивает активность супероксиддисмутазы в слюне, что повышает ее антиоксидативный статус (Гусенов С.Г., 2005; Суфияров Р.Р., Ткаченко В.М., 2008).

Отдельного внимания заслуживают противовоспалительные средства. В качестве наиболее популярных противовоспалительных препаратов используются нестероидные противовоспалительные соединения (НПВС) (Рабинович И.М., Герчиков Л.Н., Банченко Г.В., 2000; Лемецкая Т.И., Багдасарова И.В., 2004; Schonfeld S.E., 2010). Противовоспалительный и анальгезирующий эффекты этих средств обеспечиваются за счет снижения продукции провоспалительных медиаторов класса простагландинов (циклических продуктов метаболизации арахидоновой кислоты) посредством угнетения активности

циклооксигеназы первого и второго типа. В пародонтологии из препаратов местных НПВС широко используется холина салицилат.

При лечении воспалений пародонта используются также протеолитические ферменты (террилитин, трипсин, химотрипсин), осуществляющие деструкцию пептидных связей молекул белка микробных клеток и тканевого детрита, а также способствующие расщеплению продуктов распада полипептидов. Они обеспечивают лизис нежизнеспособных тканей и снижают вязкость экссудата. Осуществляя гидролиз пептидных связей в молекулах белка, ферменты одновременно оказывают противоотечное и противовоспалительное действие. Чаще всего препараты этой группы используют для лечения абсцедирования и гноетечения из карманов (Островский О.В., Храмов В.А., Попова Т.А., 2010).

Склерозирующая терапия используется при глубине карманов 3-4 мм, для уменьшения отечности и разрыхленности края десны. Для поверхностного склерозирования используются 3% раствор хлоргексидина, 5% раствор сульфата меди, 25-50% раствор хлористого цинка, хлорофиллипт, мараславин и др. Для глубокого склерозирования тканей в пародонтологии применяют: 1% раствор проспидина, 10% раствор глюконата кальция, 40% раствор глюкозы, спирт, новэмбихин 0,1% и др.

Широкое распространение в современной практике лечения воспалений пародонта приобрели препараты витаминов. Так, витамины А и Е оказывают сильное стимулирующее воздействие на репаративные процессы; витамины С и Р стимулируют активность лейкоцитов, улучшают проницаемость тканей и сосудов, являются необходимым компонентом образования коллагена соединительной ткани и усиливают эффективность других препаратов (Усов Л.А., Усова Н.Ф., 2011).

Отдельное направление адьювантного лечения пародонтитов составляет коррекция местного иммунологического статуса. Установлены данные об успешном применении с этой целью иммуномодуляторов – лейкоцитарного интерферона, миелопида, полиоксидония (Булгакова А.И., 2008, А. Rizzo, 2010) и глюкозаминилмурамилдипептида («Ликопида») (Бачимова К.К., 2004; Бутюгин

И.А., Долгушин И.И., 2015), пробиотиков (Безрукова И.В., 2001; Волошина А.А., 2011), бактериальных лизатов штаммов возбудителей пародонтита на примере препарата «Имудон» (Кирсанов А.И., 2000; Безрукова И.В., 2001; Петрухина Н.Б., 2004; Волошина А.А., 2011), стимуляторов репаративных процессов с умеренной анаболизующей активностью (пентоксил, метилурацил).

1.4 Фитотерапия в лечении заболеваний пародонта.

В современной стоматологии кроме рассмотренных выше традиционных методов и средств лечения пародонтита все больший интерес вызывают методы лечения, оказывающие выраженный положительный эффект с минимумом побочных воздействий. Один из таких методов – фитотерапия (Никонов Г.К., Мануйлов Б.М., 2005). На сегодняшний день это направление бурно развивается и превратилась в доказательный метод лечения. Это связано с прорывом в научных исследованиях в области фитохимии, фармакогнозии, технологии лекарств, биохимии, с созданием уникальных лечебных препаратов, а также ее исключительно высокой социальной востребованностью (Горбатова Е.А., Ломецкая Т.Н., Мануйлов Б.М., 2000; Корсун В.Ф., 2010). В 2016 году в Москве на базе Российского университета дружбы народов, Российской академии естественных наук и Института восточной медицины РУДН состоялся уже IV Международный съезда фитотерапевтов и травников.

По данным Всемирной Организации Здравоохранения, примерно 80% населения нашей планеты до сих пор предпочитает лечиться растительными препаратами. В настоящее время в фитотерапевтических целях применяется более 23 000 растений – это около 7% всей земной флоры.

Наиболее важными преимуществами фитотерапии над традиционными методами лечения в пародонтологии являются:

- 1) комплексное воздействие на ткани пародонта: антисептическое, обезболивающее, бактерицидное и бактериостатическое, противовоспалительное, кератопластическое, противоотечное и т.д.; эта способность существует за счет

наличия в составе лекарственных средств растительного происхождения различных групп биологически активных веществ (Жуматов У.Ж., Маматнозарова М.Ф., 2001; Кражан И.А., Гаража Н.Н., 2001; Костюк А.Л., Чирков А.И., 2002; Куттубасова К.Б., 2002; Ревенок Б.А., Дикова И.Г., Алиева Л.Т., 2005);

2) возможность длительного применения (даже годами); это обусловлено тем, что: фитопрепараты низкотоксичны, их воздействие отличается мягкостью, редким возникновением аллергических реакций, к ним не развивается устойчивая адаптация микро- и макроорганизма;

3) приятные органолептические свойства;

4) стимуляция тканевой регенерации (Мельничук Г.М., 2002; Михайлова А.Б., Вавилова Т.П., Горбатова Е.А., 2009; Сирак С.В., Зекерьяева М.В., 2010; Nunn M.E., 2000);

5) положительное системное действие: фитопрепараты способствуют восстановлению нормальной микрофлоры кишечника, ликвидации дисбактериоза и нормализуют функционирование многих внутренних органов, улучшают общую иммунологическую реактивность организма.

Спектр растений используемых в современной стоматологии для лечения пародонтита достаточно широк. Наиболее активно используются лекарственные препараты на основе коры дуба, ромашки, календулы, шалфея, зверобоя, тысячелистника и др. (Олейник О.И. с соавт., Цетлина В., 2007).

Одним из таких препаратов является «Стоматофит» – комплексный препарат из 7 лекарственных растений. В состав препарата включены: корень аира, кора дуба, листья шалфея, арники трава, листья мяты перечной, цветки ромашки, трава тимьяна. «Стоматофит» помогает купировать воспаление, раздражение и отек слизистой, уменьшить кровоточивость десен и неприятный запах изо рта (Максимовский Ю.М., 2010).

Во многих странах проводятся исследования местной флоры на предмет выявления лекарственных свойств (da Costa, 2002). За рубежом для лечения заболеваний пародонта используются фитопрепараты, полученные из *Macleaya*

cordata, *Prunella vulgaris*, *Rabdosiarubescens*, *Salvadora Pérsica*, *Púnica granatum*, *Azadirachta indica*, *Lippia Sidoides*, *Acacia arabica* и *Garciniamangostana* (Shaju J., 2012).

Отечественными исследователями также обнаруживаются всё новые лекарственные свойства ряда растений, которые находят своё применение при лечении воспалений пародонта. В частности, была доказана эффективность при лечении пародонтита растительных препаратов из водорослей ламинарии и фикуса.

Использование в лечении воспалительных заболеваний пародонта препаратов (экстракта и масла) пихты позволяет купировать воспалительные процессы у 88,8% больных генерализованного пародонтита легкой формы, у 76,9% – средней формы (Вилкова М.Г., 2005; Ипатова Е.В., 2004; Косолапова Т.Н., 2006; Леонова Л.В., 2008). Хороший эффект при лечении рефрактерных форм генерализованного пародонтита был достигнут путем использования растительных иммуномодуляторов из черемухи (*Radus Grajana Maxim*) (Кречина Е.К., Ефремова Н.В., Маслова В.В., 2006).

Находят свое применение в отечественной пародонтологии препараты из ревеня тангутского. Экстракт ревеня снимает воспаление, оказывает вяжущее действие, а также обладает бактерицидным эффектом. Кроме того, в корневищах ревеня накапливаются полезные вещества – биофлавоноиды (рутин, кверцетин, гиперозид), пектины, антоцианы, фитостерины, глюкоза, крахмал, оксалат кальция, микроэлементы (марганец, железо, медь), а в листьях и цветах ревеня содержатся органические кислоты, витамин С, каротин.

Можно назвать ещё множество растений активно применяемых в современной пародонтологии: лагохимус опьяняющий, мята перечная, крапивы двудомная, облепиха, каратолин, каланхоэ, сок и линимент алоэ (Вилкова М.Г., 2005; Кохан С.Т., 2009).

В последнее десятилетие был выявлен целый ряд новых растений обладающих лечебными свойствами. Так, применение в препарате «Сангвиритрин» биологически активных веществ выделяемых из маклейи

сердцевидной и маклейи мелкоплодной позволяет оказывать ингибирующее воздействие на развитие грамположительных и грамотрицательных бактерий, дрожжеподобных и мицелиальных грибов (Вичканова С.А., 2002).

На основе использования лекарственных свойств растений создаётся большое количество различных препаратов. В современной медицинской литературе фитопрепараты обычно условно делятся на две основные категории.

К первой категории относят отвары и настои, экстракты, соки, настойки. Препараты из этой категории используются для полосканий, инстилляций, аппликаций, преимущественно в домашних условиях. К таким препаратам относится фитоконцентрат «Стоматофит». Он представляет собой комбинированное стоматологическое средство растительного происхождения. Его состав включает следующие растительные экстракты – корневищ аира, травы арники, коры дуба, листьев мяты перечной, цветов ромашки аптечной, травы тимьяна обыкновенного, листьев шалфея лекарственного. Основное фармакологическое действие – противовоспалительное. Препарат также обладает вяжущим и смягчающим действием. Кроме того, дубильные вещества и эфирные масла, содержащиеся в препарате, оказывают антисептическое (антибактериальное и противогрибковое действие) на слизистую. Тесты *in vitro* доказали, что эфирные масла шалфея и ромашки обладают бактерицидным действием в отношении грампозитивных и грамотрицательных бактерий, а также фунгицидным действием против *Candida albicans* (РЛС, 2018).

Во вторую категорию входят фитопасты, фитوماзи, фитопарафины, фитовзвеси. Препараты второй чаще применяют для аппликаций и смазываний преимущественно в условиях амбулаторных стоматологических организаций (Мартов В.Ю., Огороков А.Н., 2010). Наибольшее распространение получили комбинированные препараты.

Известно использование лекарственных плёнок типа «Диплен-дента», в состав которых входит большое количество лекарственных препаратов растительного приготовления, в частности масел: гвоздичного, льняного, кукурузного, облепихового или масла шиповника. Несмотря на то, что эти плёнки

относительно часто применяются после оперативных вмешательств на пародонте, их распространению в практике мешают такие факторы, как сложность использования и отсутствие пролонгированного воздействия на ткани пародонта (Бачимова К.К., 2004).

Аналогичным примером выступают растительные пластины «ЦМ». Они включают в состав только экологически чистые природные компоненты. Содержат экстракты зверобоя, шалфея, тысячелистника, витамины С и В, калий, кальций, натрий, магний, железо, цинк и др. Основой пластин является желатин. Пластины «ЦМ» оказывают противовоспалительное, детоксицирующее действие, стимулируют местный иммунитет, укрепляют сосуды микроциркуляторного русла и улучшают регенераторные и обменные процессы. Главной особенностью пластин «ЦМ», если сравнивать характер их действия с пленками «Диплен», является сохранение диффузионного газообмена и обеспечения диффузии компонентов ротовой жидкости (Шаламай Л.И., 2007; Шомуродова Б.С., Таирова У.Т., 2014).

Широкое применение в современной медицинской практике получил гель «Асепта» с 10%-м содержанием экстракта прополиса. Этот препарат обладает ярко выраженным противомикробным, противовоспалительным действием, стимулирует метаболизм и ускоряет регенерацию и эпителизацию (Грудянов А.И., Александровская И.Ю., Корзунина В.Ю., 2008). Некоторые отечественные авторы полагают, что пациентам с хроническим генерализованным пародонтитом средней тяжести гель «Асепта» следует вводить в пародонтальные карманы амбулаторно (Курякина Н.В., 2000; Грудянов А.И., Дмитриева Н.А., Овчинникова В.В., 2001).

Российский препарат в гелевой форме «Лесной бальзам» содержит сок листьев алоэ и отвар 5 лечебных трав. Гелевая консистенция позволяет оставаться препарату на деснах долгое время, продлевая лечебное воздействие. Обладает высокими органолептическими качествами. Препарат «Пародонтоцид» представляет собой стоматологический гель, содержащий активные вещества растительного происхождения – масло шалфея мускатного,

масло мяты, масло гвоздичное, аллантоин, тимол и фенилсалицилат. Предотвращает и устраняет симптомы воспаления полости рта, способствует ускорению регенерации поврежденной ткани десен и слизистой оболочки полости рта, ускоряет процесс заживления после хирургического вмешательства. Не нарушает естественную микрофлору полости рта. Легко и равномерно наносится на поверхность десны. Преимуществом геля является возможность локального нанесения на воспаленный участок (Борисова Э.Г., 2017).

Также существуют многочисленные комбинированные препараты растительных композиций с синтетическими агентами. Их типовыми примерами являются:

- «Листерин» – композиционный препарат, содержащий в составе фенолсодержащие эфирные масла, тимол, эвкалипт, ментол и метилсалицилат; обладает антисептическими и антибактериальными свойствами, способствует устранению зубного налета;
- «Тонзинал» – в состав входят экстракты зверобоя, шиповника, календулы, тысячелистника, солодового корня, а также морская соль, декаметоксин, лимонная кислота и лактоза; этот препарат предполагался как альтернатива раствору хлоргексидина и показал хорошую эффективность, как дезинфицирующее и противовоспалительное средство при борьбе с патогенной микрофлорой при воспалительных заболеваниях пародонта (Митронин А. с соавт., 2011);
- гель «Пародиум» – в качестве активных компонентов содержит хлоргексидина биглюконат (20 мг), экстракт корня пальчатого ревеня (200 мг) и формальдегид; имеет длительный антисептический, противоотечный и дезодорирующий эффект, слабое прижигающее действие и останавливает кровоточивость при воспалительном процессе (Кострюков Д.А., 2000; Салихова М.М., 2002; Рабинович И.М., 2008; Slade G. et al., 2007);

- лечебно-профилактический гель «Пиралвекс» – в состав входят глицерин, 95% этиловый спирт, натрийкарбоксиметилцеллюлоза, салициловая кислота, сухой экстракт ревеня, триэтаноламин, натрия сахаринат и дистиллированная вода; обладает выраженными противовоспалительными и антибактериальными свойствами; однако, обладает рядом недостатков, которые затрудняют его использование – имеет неприятный внешний вид, вкус и запах, а высокое содержание этилового спирта не позволяет использовать его для лечения заболеваний у детей; кроме того, данный импортный препарат не доступен широкому кругу покупателей;
- паста «Перидонтон» – содержит протеолитический фермент растительного происхождения папаин, антибиотик фрамицетин, бензоат натрия; оказывает эффективное некролитическое и бактериостатическое действие;
- гель «Пародонтоцид» – содержит растительную композицию, эвгенол, тимол и фенилсалицилат; помимо прямого антисептического действия предотвращает симптомы воспаления полости рта, снижает кровоточивость десен, защищает от кариеса, укрепляет эмаль зубов (Рабинович И.М., 2008).

Таким образом, фитотерапия является одним из перспективных направлений в современной стоматологии, так как фитопрепараты оказывают мягкое комплексное воздействие на организм в целом, не токсичны, не аллергичны, могут быть использованы во всех возрастных группах. Они эффективны в профилактике и при длительном лечении, а также могут явиться достойной альтернативой антибактериальным препаратам (Михайлова А.Б., Вавилова Т.П., Горбатова Е.А., 2009).

Как было сказано выше, оральные антисептики составляют основу медикаментозного лечения пародонтита (Клинические рекомендации Стоматологической ассоциации России, 2013, 2014). Тем не менее, несмотря на высокую эффективность современных оральных антисептиков, результаты их использования часто являются недостаточными. По всей видимости, это связано с относительным дефицитом противовоспалительного и репаративного действия

у препаратов этой группы. Помимо этого, продолжают иметь место случаи осложнений, таких как кандидоз, местная аллергия и атрофические изменения слизистой. Это детерминирует необходимость дальнейшего поиска в направлении новых антисептиков или создания рациональных комбинаций классических антисептиков между собой между собой или с препаратами альтернативных им фармакологических групп. В частности, среди последних обращают на себя внимание получившие в последнее время значительную популярность многокомпонентные препараты растительного происхождения (фитотерапевтические). Однако детализированных статистических исследований в этих направлениях до настоящего времени практически не проведено.

Хирургические методики направлены на ликвидацию очагов хронического воспаления, устранение пародонтальных карманов, приостановление деструкции и регенерацию тканей пародонта (Большедворская Н.Е., Казанкова Е.М., Белозерцева О.П., 2016).

Кюретаж определенно является наиболее часто выполняемой операцией при пародонтите. Основной задачей кюретажа является очистка пародонтального кармана от пораженного цемента и поддесневых отложений. Кюретаж представляет наиболее эффективную процедуру хирургического вмешательства, когда глубина пародонтального кармана составляет не более 4 мм. Наличие костных карманов, тонких десневых стенок, а также большого количества пародонтальных карманов глубиной > 5 мм с выраженной резорбцией костной ткани альвеолярных отростков, расценивается как противопоказание к применению кюретажа. В последнем случае проводят т.н. «лоскутные» операции. Их задачей является откидывание слизисто-надкостничных лоскутов со стороны полости рта с последующим этапом тщательной обработки корней зубов, десневой части лоскута и костного кармана с целью ликвидации зубного камня при сохранении щадящего отношения к костной ткани (Волошина А.А., 2011).

Из нелекарственных способов воздействия применяются также физиотерапевтические методы лечения. Наиболее распространёнными из них являются: ультразвуковая обработка, ультрафонофорез, гидроэлектрофорез,

дарсонвализация, лазеро- и магнитотерапия (Белоусов А.В., Якушенко С.В., Кухаренко Ю.В., 2007). Физиотерапия может применяться при различных формах и стадиях течения пародонтита (Борисова Э.Г., 2018, 2019, Ермолаева Л.А., Федотова Д.Ю., Рязникова А.Ю., 2014; Slade G., Spencer A., 2007).

Практика использования лазеротерапии убедительно демонстрирует сильное снижение количества патогенных микроорганизмов в пародонтальных карманах. Кроме того осуществляется противовоспалительное и иммунокорректирующее воздействие, а также достигается увеличение скорости регенерации тканей (Булкина Н.В., Титоренко В.А., Островская Л.Ю., 2006; Ефанов О.И., 2002, 2006, Успенская О.А., 2020).

Озонотерапия осуществляет мощное окислительное действие, приводит к улучшению оксигенации тканей пародонта, при этом, не оказывая при утвержденных концентрациях озона раздражающего воздействия на ткани (Вусатая Е.В., 2015; Киричук В.Ф., Широков В.Ю., Ерокина Н.Л., 2005).

Одними из наиболее дискуссионных методов лечения в пародонтологии являются ортопедические методы. Они предполагают обширный арсенал средств, действие которых направлено на нормализацию структурно-функционального единства тканевого комплекса пародонта. Это позволяет достигнуть положительных изменений в травматической ситуации, оптимально распределить жевательное давление, обеспечить артикуляционное равновесие во всех ключевых положениях нижней челюсти. Для этого используется избирательное пришлифовывание сегментов зубного ряда и шинирование подвижных зубов. Широкое распространение в ортопедической практике лечения пародонтита получили косметические конструкции из полимерных материалов, балочные шины, цельнолитые металлокерамические конструкции (Иорданишвили А.К., 2001).

Несмотря на использование различных методов, эффективность применения комплексного лечения пародонтита остается недостаточно высокой, поэтому многими специалистами изыскиваются новые способы лечения (Bartenyi K.K., Lambert I.B., 2000).

Таким образом, несмотря на значительные достижения современной стоматологии, проблема лечения хронического пародонтита в целом остается актуальной. Анализ данных по этой теме показал что, большее количество результатов лечения, отличных от желаемого уровня, связано именно с несовершенством терапевтического компонента лечения.

1.5 Необходимость оптимизации терапевтического этапа лечения пародонтита легкой формы – «проблемная зона» современной пародонтологии

Хронические генерализованные пародонтиты занимают важнейшее место в современной стоматологической патологии (Безрукова И.В., 2001; Большедворская Н.Е., Казанкова Е.М., Белозерцева О.П., 2016; Янушевич О.О., Дмитриева Л.А., 2018). Адекватность выполнения терапевтического этапа является необходимым условием успешности комплексного лечения (Бритова А.А., 2013). В рамках этой проблемы самостоятельное значение имеет пародонтит легкой степени, что обусловлено такими причинами, как наибольшая встречаемость в среди населения относительная «скудность» клинических проявлений (по сравнению с пародонтитом средней и тяжелой степени) (Кузьминых О.М., 2004; Ковалевский А.М., 2010; Shaju J.,2012). Данное обстоятельство часто приводит к недостаточной концентрации внимания стоматологов на усовершенствовании терапевтического этапа лечения пародонтита легкой степени.

Традиционный подход к терапевтическому лечению пародонтита легкой степени, как правило, представляет собой местное аппликационное или ирригационное лечение одним официальными оральных антисептиков. Самое широкое распространения из них при наибольшем опыте применения получил хлоргексидина биглюконат. Однако, недостаточная удовлетворенность пациентов и клиницистов его использованием в ряде случаев (Янушевич О.О., Дмитриева Л.А., 2018) привела к поиску альтернативных препаратов. Относительно частыми

альтернативами хлоргексидина явились синтетические антисептики другой химической структуры, комбинированные препараты, а также набравшие в последнее время популярность препараты на основе растительных композиций. Однако, ни классическое применение хлоргексидина биглюконата, ни его замена на альтернативные оральные антисептики, включая фитопрепараты, до настоящего не привели к исчерпывающему решению проблемы. По этой причине продолжают иметь место статистически значимые случаи недостаточной излеченности в течение «стандартного» периода терапевтических воздействий, трансформации заболевания в более тяжелые формы, сопровождающиеся большим количеством осложнений, а также недостаточный уровень удовлетворенности пациентов условиями и результатами лечения (Безрукова И.В., 2001; Schonfeld S.E., 2010).

При теоретической проработке логических моделей действия потенциальных причин недостаточной эффективности «традиционного подхода» к терапевтическому этапу лечения пародонтита легкой степени обращает на себя внимание то, что использование хлоргексидина биглюконата в качестве эталонного препарата орального антисептика не приводит к желаемой эффективности. Использование альтернативных ему синтетических препаратов также не решило обозначенную проблему. Заслуживающие в последние годы все больший уровень популярности фитопрепараты показали хороший уровень эффективности (Курякина Н.В., 2000; Кражан И.А., 2001; Мельничук Г.М., 2002; Ревенок Б.А., Дикова И.Г., Алиева Л.Т., 2005; Рабинович И.М., 2008; Михайлова А.Б., Вавилова Т.П., Горбатова Е.А., 2009; Кохан С.Т., 2009; Фарвазова Л.А., 2009; Максимовский Ю.М., 2010), но также не устранили проблему до конца.

Совокупность выявленных обстоятельств выявила объективно существующую «проблемную зону» в сфере современной пародонтологии – необходимость совершенствования терапевтического этапа лечения при пародонтите легкой степени. Практически полная неосвещенность в известных работах таких аспектов, как интегральная статистическая оценка эффективности базисных препаратов, разработка оптимизированных (в том числе – комплексных)

терапевтических программ, целесообразность использования и реальное место фитопрепаратов в составе лечения, доказали целесообразность и научно-практическую значимость проведения настоящего исследования.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика проведенного исследования

2.1.1. Организация и дизайн исследования

Настоящее исследование выполнено на кафедре госпитальной стоматологии Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко Министерства здравоохранения РФ.

Теория исследования. Предметной областью является лечение пародонтита. Изучаемые в работе явления и связи между ними, являющиеся смысловой структурой предметной области, в виде концептуальной модели представлены на рисунке 2.1.

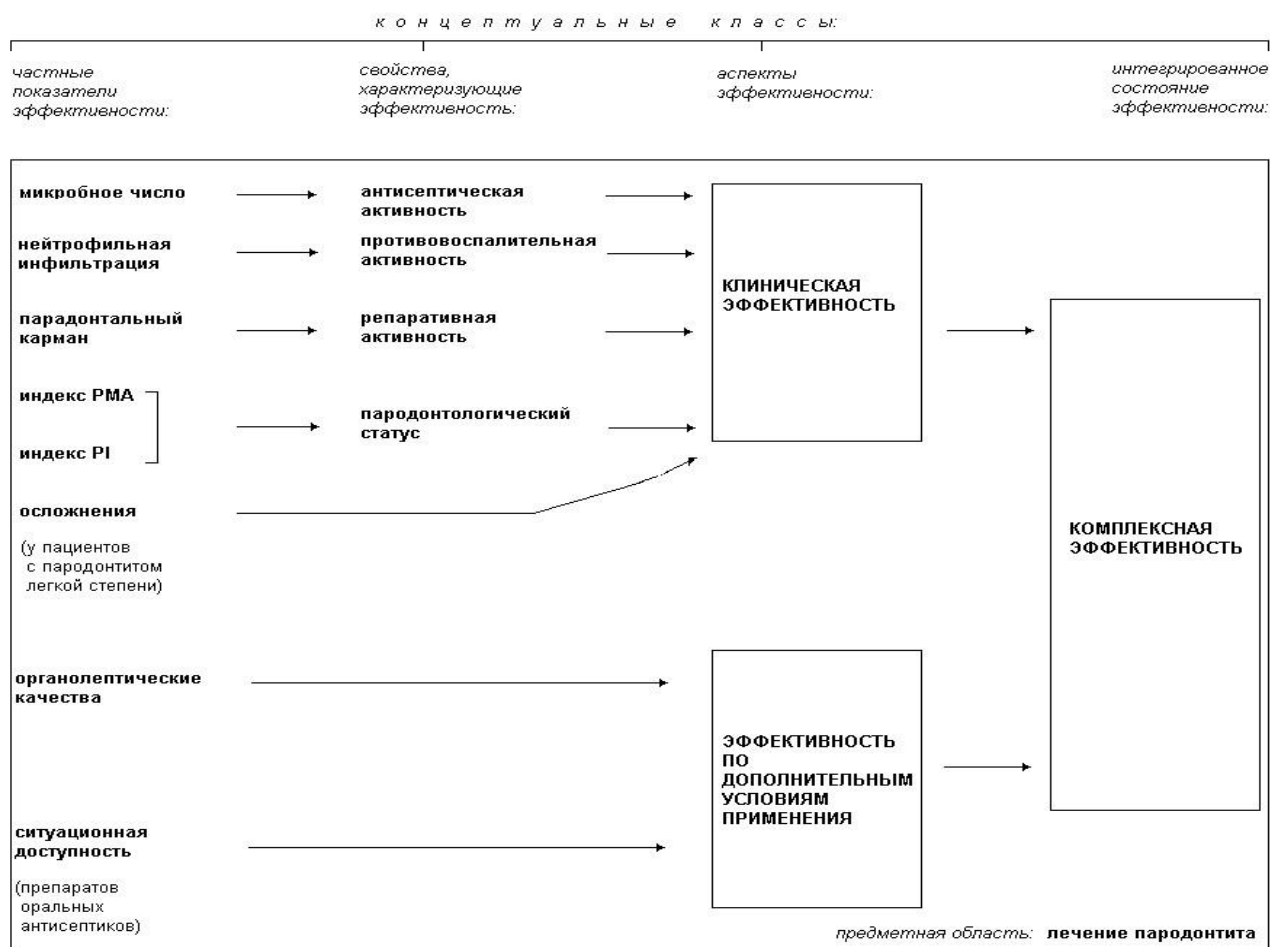


Рисунок 2.1 - Изучаемые явления в настоящем исследовании в виде концептуальной модели

Рабочие гипотезы:

1) Интегральная оценка эффективности позволяет определить оптимальные препараты оральных антисептиков и разработать на их основе оптимизированную программу терапевтического этапа лечения пародонтита легкой степени;

2) Разработанная оптимизированная программа терапевтического этапа повышает эффективность лечения пародонтита легкой степени по сравнению с «традиционным подходом».

Эмпирическое подтверждение адекватности модели исследования, а также доказательства выдвинутых научных гипотез представлены в Главе 3. «Результаты собственных исследований». Процедура распределения участников исследования в сравниваемые выборки (группы): псевдорандомизация. Дизайн исследования (тип – parallel group design) приведен на рисунке 2.2.

Дизайн исследования включает последовательные этапы актуализации темы настоящего исследования, постановки его цели и задач, формирования исходной выборки пациентов за счет выбора контингента обследуемых, использования критериев включения / исключения и стандартизации участников исследования, перманентного составления реестра оцениваемых показателей, выполнение двух стадий исследования, интерпретации и представления их результатов, формулирования научных выводов и практических рекомендаций.

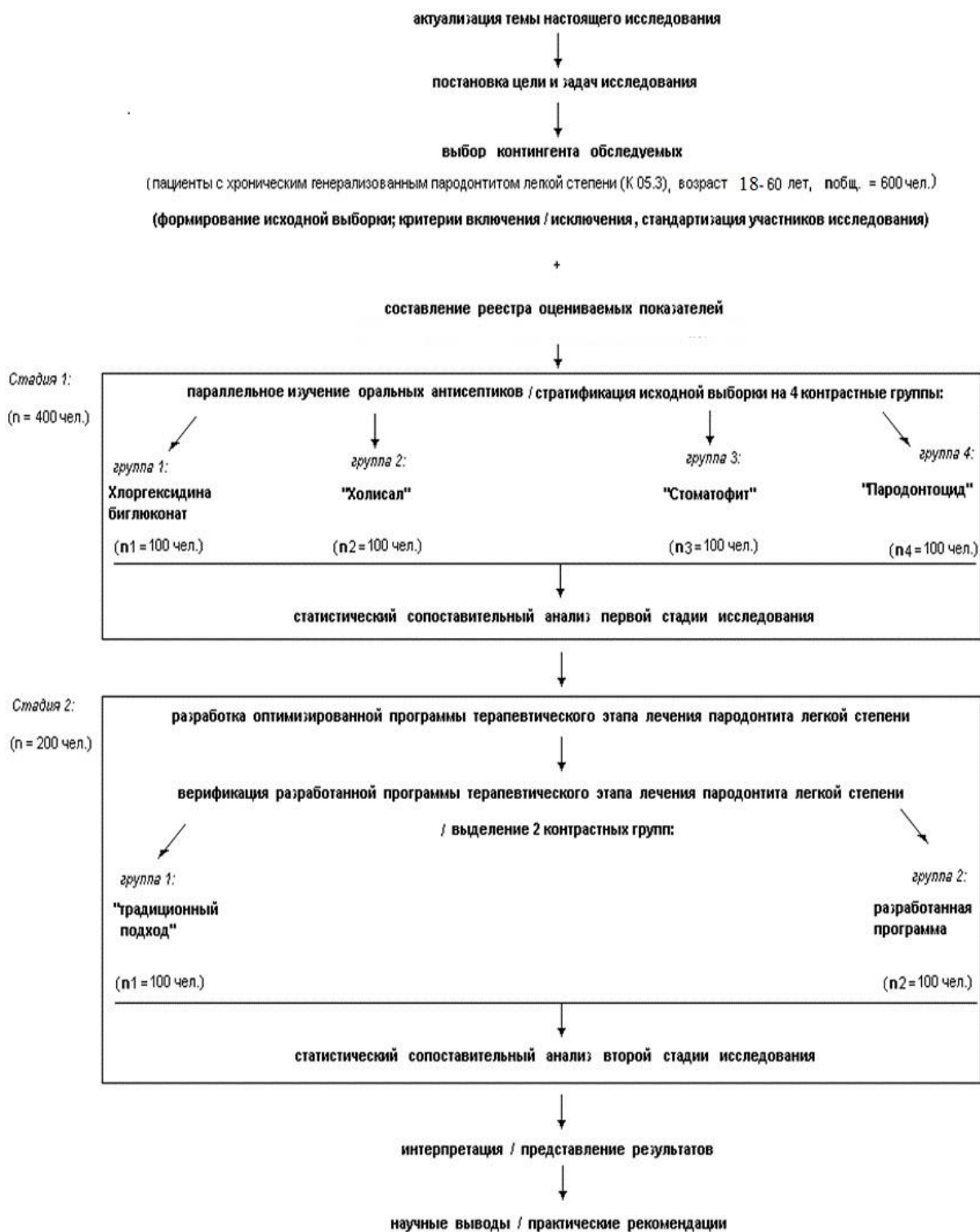


Рисунок 2.2 - Дизайн исследования

Хронологическая карта исследования и реестр оцениваемых показателей представлена в таблице. 2.1.

Таблица 2.1 - Хронологическая карта и реестр оцениваемых показателей настоящего исследования

реестр оцениваемых показателей			хронологическая карта / этапы наблюдения		
№	Показатель	единицы измерения	1	2	3
			<i>перед началом лечения</i>	<i>7 сут, середина периода наблюдения</i>	<i>14 сут., окончание периода наблюдения</i>
оценка антисептической эффективности					
1	микробное число ¹	КОЕ / мл	+	+	+
оценка противовоспалительной эффективности					
2	уровень нейтрофильной инфильтрации ¹	кл. в п / з	+	+	+
оценка репаративной эффективности					
3	глубина пародонтального кармана ¹	Мм	+	+	+
оценка комплексного пародонтального статуса					
4	кровоточивость зубодесневой борозды ¹		+	+	+
5	СРITN ^{1,2}	баллы	+		
6	РМА ¹	%	+	+	+
7	PI ¹	у.е.	+	+	+
оценка клинической эффективности					
8	осложнения (общее количество) ^{1, 2}	%	+	+	+
9	кандидоз слизистой ¹	%	+	+	+
10	местная аллергия ¹	%	+	+	+
11	атрофические изменения слизистой ¹	%	+	+	+
12	полностью купированные явления пародонтита ²	%	+	+	+
оценка дополнительных условий применения					
13	выбор по органолептическим свойствам ¹	%	+		
14	ситуационная доступность ¹	%	+		
интегральная оценка эффективности:					
15	• клинической ¹	место			+
16	• по дополнительным условиям применения ¹	место			+
17	• комплексной ¹	место			+

Примечание: «+» означает фактическое измерение соответствующего показателя (в контрольных точках наблюдения),

¹ – оценка показателя в в составе первой стадии исследования,

² – оценка показателя в составе второй стадии исследования,

^{1, 2} – оценка показателя в составе обеих стадий исследования

Каждая стадия исследования включала стратификацию исходной выборки на контрастные сравнимые группы и этап статистического анализа межгрупповых различий по оцениваемым показателям.

Первая стадия исследования была посвящена сопоставительному анализу клинической эффективности (с включением оценки антисептической, противовоспалительной, репаративной активности, комплексного пародонтального статуса, развития осложнений и сроков излеченности в течение стандартного периода наблюдения), эффективности по дополнительным условиям применения (органолептическим качествам, экономической и ситуационной доступности) и комплексной эффективности 4 оральных антисептиков – хлоргексидина биглюконата, «Холисала», «Стоматофита» и «Пародонтоцида» при хроническом генерализованном пародонтите легкой степени.

Вторая стадия исследования была посвящена разработке на основании результатов первой стадии оптимизированной программы терапевтического этапа лечения пародонтита легкой степени тяжести с последующей эмпирической проверкой (верификацией) ее эффективности.

Контрольные точки наблюдения (этапы исследования):

- 1) до начала лечения (исходные данные);
- 2) через 7 сут. от начала лечения (середина периода наблюдения);
- 3) через 14 сут. от начала лечения (окончание периода наблюдения).

Критерии включения:

1. соответствие модели пациента (хронический генерализованный пародонтит легкой степени):

- кровоточивость десны при зондировании десневой борозды;
- пародонтальный карман глубиной менее 4 мм;
- деструкция костной ткани межальвеолярных перегородок до 1/3

высоты.

2. возраст 18-60 лет;

3. значения индекса СРІТN: 2-4 балла.

Критерии исключения:

- острый пародонтит;
- очаговый пародонтит;
- хронический пародонтит средней степени;
- хронический пародонтит тяжелой степени;
- патология полости рта, превалирующая пародонтит по степени тяжести;
- общесоматическая патология в стадии суб – и декомпенсации;
- неотложные состояния;
- острые и хронические инфекционные заболевания.

Стандартизация групп достигалась за счет идентичного внутригруппового распределения по возрасту и полу.

Продолжительность исследования:

- запланированная: 2012-2016 гг (4 года);
- фактическая: 2012-2016 гг (4 года);

Описание вмешательств: Комплексное лечение ХГПЛС в течение всего стандартизированного периода лечения (14 сут.) проводился по следующей схеме:

этап 1: до начала лечения (первичное посещение, исходные данные): сбор анамнестических данных, стоматоскопический осмотр, зондирование зубодесневой борозды, индексная оценка пародонта, рентгенографическое исследование, заполнение пародонтологической карты, ультразвуковое снятие зубных отложений; назначение орального антисептика по схеме; назначение вспомогательного системного лечения (поливитаминные препараты и препараты кальция per os), обучение профессиональной гигиене полости рта (подбор лечебных зубных паст, нитей, ершиков, правила использования; при необходимости – исследование крови (общий анализ, уровень гликемии), консультации гастроэнтеролога и эндокринолога;

этап 2: через 7 сут. от начала лечения (середина периода лечения): промежуточный контроль эффективности (стоматоскопический осмотр, зондирование зубодесневой борозды, индексная оценка пародонта);

этап 3: через 14 сут. от начала лечения (окончание периода лечения): окончательный контроль эффективности (стоматоскопический осмотр, зондирование зубодесневой борозды, индексная оценка пародонта);

этап 4: решение вопроса о необходимости применения кюретажа (перехода к хирургическому этапу лечения), объективной готовности / неготовности пациента.

Применение оральных антисептиков в составе пародонтологического пособия в альтернативных группах осуществлялось в течение стандартного периода 14 сут. по следующим схемам:

- препарат хлоргексидина биглюконат: полоскания 0,5%-м водным раствором по 15 мл в течение 5 мин. 3 раз / сут. после еды;
- препарат «Холисал»: нанесение геля на поверхность десны на 30 мин. после еды 3 раз / сут.;
- препарат «Стоматофит»: разведение 7,5 мл раствора в 50 мл воды на одно полоскание, количество полосканий – 3 раз / сут. по 5 мин.
- препарат «Пародонтоцид»: нанесение геля на поверхность десны на 30 мин. после еды 3 раз / сут.

Описание исходов:

- 1) излеченность / неизлеченность в течение стандартного периода наблюдения;
- 2) излеченность / неизлеченность до истечения стандартного периода наблюдения;
- 3) развитие / отсутствие развития осложнений.

Этическая экспертиза. В соответствии с рекомендациями WAME (The World Association of Medical Editors) характер и протокол исследования проверены Этическим комитетом ФГБОУ ВО ВГМУ имени Н.Н. Бурденко МЗ РФ (протокол № 9 от 03.12.2012).

2.1.2. Материалы и методы исследования

Материалами настоящего исследования явились:

- 1) пациенты, соответствующие модели «Хронический генерализованный пародонтит легкой степени (K05.3), возраст 18-60 лет», общее количество – 600 чел.;
- 2) оральные антисептические препараты, применяемые на терапевтическом этапе лечения хронического генерализованного пародонтита легкой степени: хлоргексидина биглюконат, «Холисал», «Стоматофит», «Пародонтоцид».

На *первой стадии* исследования были выделены 4 контрастные группы по 100 пациентов, выделенные в зависимости от примененного в них орального антисептика (таблица 2.2):

- («контрольная») с применением 0,5%-го водного раствора хлоргексидина биглюконата;
- с применением «Холисала»;
- с применением «Стоматофита»;
- с применением «Пародонтоцида».

На *второй стадии* исследования были выделены 2 контрастные группы по 100 пациентов, выделенные в зависимости от примененного в них подхода к терапевтическому этапу лечения пародонтита:

группа 1: с применением «традиционного подхода» (использование синтетического антисептического препарата 0,05% хлоргексидина в составе монотерапии);

группа 2: с применением комбинированной программы лечения, разработанной в составе настоящего исследования.

Распределение пациентов обеих стадий исследования по возрасту и полу представлено в таблице 2.2.

Таблица 2.2 - Возрастное и гендерное распределение пациентов – участников исследования

№	исследуемые группы	п, чел.	возрастное распределение, лет				гендерное распределение, пол	
			18-30	31-40	41-50	51-60	муж.	Жен.
<i>Первая стадия исследования:</i>								
1	«Хлоргексидин»	100	25	25	25	25	50	50
2	«Холисал»	100	25	25	25	25	50	50
3	«Стоматофит»	100	25	25	25	25	50	50
4	«Пародонтоцид»	100	25	25	25	25	50	50
<i>Вторая стадия исследования:</i>								
1	«Традиционный подход»	100	25	25	25	25	50	50
2	Разработанная программа	100	25	25	25	25	50	50

Обоснованием для включения 4 указанных препаратов в базу сравнения в составе настоящего исследования помимо высокой частоты применения в сфере практической пародонтологии явились следующие обстоятельства:

- «Хлоргексидин»: выбран в качестве эталона сравнения среди исследуемых оральных антисептиков, т.к. имеет наибольшую изученность и историю применения (успешно применяется в качестве наружного антисептика и дезинфицирующего средства уже более 60 лет), не является комбинированным препаратом; эти обстоятельства, а также то, что многие клиницисты до настоящего времени считают хлоргексидина биглюконат препаратом выбора среди оральных антисептиков, позволяют построить базу сравнения вокруг него; в пародонтологическом лечении чаще всего применяется пациентами в виде раствора 0,05%.

- «Холисал»: как и хлоргексидин является синтетическим препаратом, что позволяет рассматривать его в качестве ближайшей альтернативы эталону сравнения, выпускается в виде геля;

- «Стоматофит»: согласно формулировке темы, цели и задач настоящего исследования, оно во многом посвящено рассмотрению фитопрепаратов в качестве альтернативы синтетическим антисептикам или определению их «реального места» в терапии пародонтита, что требует их

обязательного включения в сравнительное исследование; «Стоматофит» представляет собой типовой пример группы пародонтологических фитопрепаратов, выпускается в виде раствора-концентрата;

- «Пародонтоцид»: исходя из того, что исследование во многом посвящено роли фитопрепаратов в лечении пародонтита легкой степени, оно должно включать изучение более одного представителя этой группы; «Пародонтоцид» расширяет базу сравнения в этом направлении, что создает логическую модель исследования более обоснованной, имеет гелевую форму выпуска.

Таким образом, база сравнения из четырех пародонтологических антисептиков включает 2 синтетических и 2 фитопрепарата.

Практически на всех этапах исследования использовалось следующее техническое оснащение: зонды пародонтологические «HELMUT ZEPF» (Medizintechnik GmbH, Германия), стоматологическое зеркало «Miradent» (Германия), УЗ-аппарат для снятия зубных отложений «Cleanse S» («Dmetec», Республика Корея).

В методологическую базу настоящего исследования были включены следующие методы – это:

1. оптикомикроскопический:
 - бактериоскопический (определение показателя микробного числа);
 - цитологический (определение нейтрофильной инфильтрации);
2. стоматомакроскопический (определение показателей кровоточивости зубодесневой борозды, пародонтальных индексов CPITN, PMA, PI, наличия осложнений – кандидоза, аллергии, атрофии слизистой);
3. органолептической оценки;
4. статистический (оценка остальных показателей, математическая обработка и анализ результатов всех показателей).

2.2. Оценка антисептической эффективности изучаемых пародонтологических препаратов

Описание используемого подхода. Применено определение показателя микробного числа с помощью оптической микроскопии в счетной камере (Герхардт Ф. с соавт., 1983; Царев В.Н., Николаева Е.Н., Носик А.С., 2006).

Обоснование выбора метода. Антисептическая активность препаратов для лечения пародонтита является определяющей характеристикой их клинической эффективности. Интегральным методом оценки антисептической активности является определение общей микробной контаминации пародонта до, в процессе и после проведенного лечения. Одной из доступных количественных оценок общей микробной контаминации является определение показателя микробного числа по методике прямого подсчета (Герхардт Ф. с соавт., 1983; Царев В.Н., Николаева Е.Н., Носик А.С., 2006).

Техника метода включает следующие этапы:

этап 1: забор материала пародонтального кармана. Производилась изоляция места забора материала ватными валиками с последующим просушиванием, забор содержимого бумажными штифтами (штифт доводился до дна кармана с экспозицией 10 секунд); материал забирался из самого глубокого кармана в каждом секстанте;

этап 2: приготовление суспензии микроорганизмов; при необходимости материал пародонтального кармана диспергировался в минимальном (фиксируемом) объеме стерильного 0,9% раствора хлорида натрия; помещение суспензии в счетную камеру – использовалась камера Хауксли (представляет собой пластинку, имеющую круглую выемку глубиной 20 мкм, на дне которой нанесены метки, ограничивающие зону 50 × 50 мкм; позволяет работать с иммерсионным объективом (в отличие от камеры Горяева-Тома, т.к. в ее случае фокусное расстояние иммерсионного объектива меньше толщины стекла камеры).

этап 3: оптическая микроскопия в темном поле (т.к. исследовался неокрашенный материал);

этап 4: подсчет количества микроорганизмов («микробного числа»); выполнялся в 10 больших или 20 малых квадратах, с трехкратной перепроверкой; количество клеток подсчитывалось всегда в одних и тех же квадратах, например – в 4-х угловых и в квадратах по диагонали; количество клеток микроорганизмов определяли по формуле(1):

$$M = (a \cdot 10^3 / h) \cdot n, \quad (1)$$

где: M – количество бактерий в 1 мл; a – среднее число клеток в квадрате; h – высота камеры в мм; S – площадь квадрата сетки в мм²; 10³ – коэффициент перевода см³ в мм³; n – разведение исследуемой суспензии.

Техническое оснащение: стерильные бумажные штифты «Recipro» (VDW, GmbH, Германия) № 30-40, счетная камера Хауксли, оптический микроскоп «Olympus BX43» (Япония).

Представление и интерпретация результатов. Определенное количество микроорганизмов («микробное число») представлялось в КОЕ / мл.

2.3. Оценка противовоспалительной эффективности изучаемых пародонтологических препаратов

Описание используемого подхода. Применено определение показателя нейтрофильной инфильтрации с помощью прямой оптической микроскопии (Гилл Г.У., 2015).

Обоснование выбора метода. Противовоспалительная активность препаратов для лечения пародонтита является одной из базисных характеристик, определяющих их клиническую эффективность. Интегральным методом оценки противовоспалительной активности является определение нейтрофильной инфильтрации пародонта до, в процессе и после проведенного лечения. Основным способом идентификации и количественной нейтрофилов в тканевом материале является оптическая микроскопия с окраской гематоксилин-эозином (Афанасьев Ю.И., Юрина Н.А., 2002; Пальцев М.А., 2014; Гилл Г.У., 2015).

Техника метода. Проводилось взятие мазка со слизистой десны. Перед взятием мазка пациента просили прополоскать рот дистиллированной водой

дважды, затем обратной стороной стерильного скарификатора поскабливающими движениями проводили забор материала на исследование. Материал наносили на стерильное, предварительно обезжиренное высушенное предметное стекло. После этого, за счет распределения материала другим предметным стеклом, изготавливался мазок. Препарат фиксировали в 96% этиловом спирте 2 минуты, высушивали. Окраску мазков проводили по гематоксилин-эозин. Сущность методики заключается в следующем (Гилл Г.У, 2015): фиксированные мазки укладывали на мостик для окраски, в классической методике представляющий собой стеклянные палочки, уложенные на два противоположных края кювета; затем их заливали краской в разведении 1-2 капли на 1 мл дистиллированной воды; краску наливали на мазок как можно более высоким слоем, и окрашивание происходило в зависимости от температуры воздуха в помещении в течение от 5 до 15 мин.



Рисунок 2.3 - Окраска мазков красителями.

После окончания окраски краску удаляли гидропрессивно (относительно сильной струей физиологического раствора) и ставили мазки вертикально в штатив для просушивания.



Рисунок 2.4 - Исследование мазка в микроскопе Zeiss Primo star.

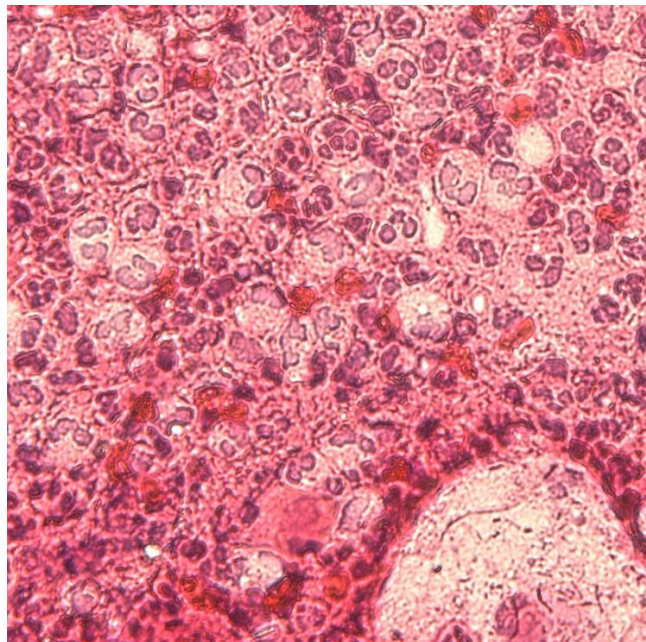


Рисунок - 2.5 Нейтрофильная ифльтрация в мазках из десневого кармана.
Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение 40х.

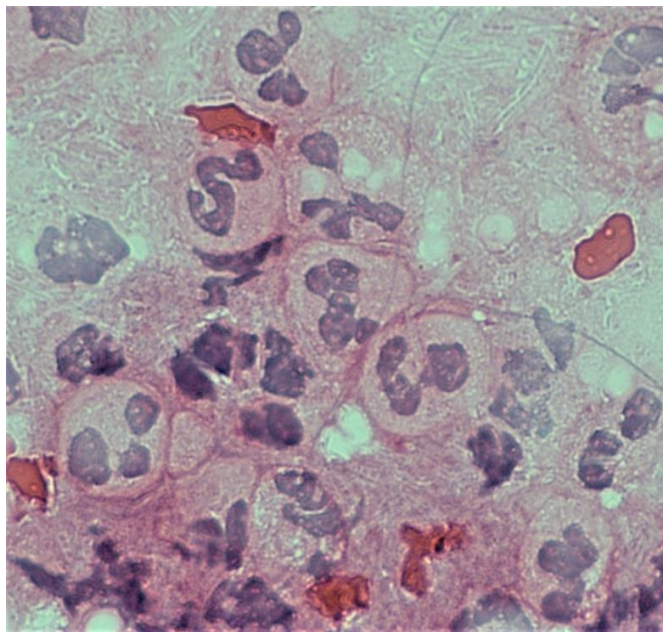


Рисунок 2.6 - Нейтрофильная инфильтрация в мазках из десневого кармана. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение 100х, иммерсионная микроскопия.

2.4. Оценка репаративной эффективности изучаемых пародонтологических препаратов

Описание используемого подхода. Применено определение показателя глубины пародонтального кармана с помощью его прямого зондирования со стороны зубодесневой борозды.

Обоснование выбора метода. Тяжесть пародонтита характеризуется глубиной пародонтального кармана. Чем глубже карман, тем тяжелее патология. Репаративная активность препаратов для лечения пародонтита является одной из базисных характеристик, определяющих их клиническую эффективность. Интегральным методом оценки репаративной активности является прямое определение глубины пародонтального кармана до, в процессе и после проведенного лечения. Репарация поврежденного пародонта сопровождается уменьшением глубины пародонтального кармана. Основной подходящей для этого способом является методика прямого определения с помощью пародонтологического зондирования.

Техника метода. Применялась процедура зондирования по Леусу П.А. и Юдиной Н.А. (2015), в схематизированном виде она представлена на рисунке 2.8.

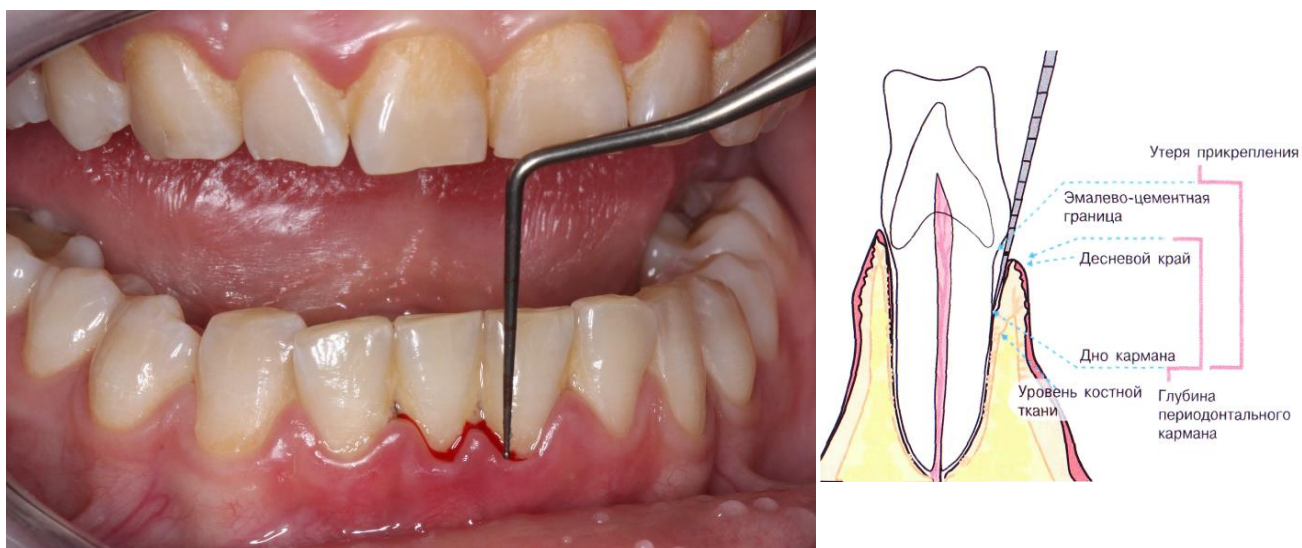


Рисунок 2.7, 2.8 - Схема измерения пародонтального кармана и потери зубодесневого прикрепления.

Зондирование производилось минимум в 6 точках возле каждого обследуемого зуба (медиально-щечной, среднещечной, дистально-щечной, медиально-язычной / небной, средне-язычной / небной, дистально-язычной / небной). Глубина пародонтального кармана определялась как расстояние от края десны до места, в котором останавливалось движение кончика зонда.

В норме глубина зубодесневой борозды составляет: в области фронтальной группы зубов – 0,5-1,0 мм, в области жевательных зубов – 2,5-3,0 мм. Карман регистрируется при погружении зонда глубже 3 мм. Потеря зубодесневого прикрепления определяется как расстояние от эмалево-цементной границы до дна кармана.

Техническое оснащение. Пародонтологические зонды.

Представление и интерпретация результатов. Результаты измерения пародонтального кармана выражались в мм.

2.5. Методы индексной оценки пародонта

Обоснование выбора метода.

На этапе использования критериев включения и стандартизации групп в интересах исследования была использована комплексная оценка пародонтального статуса по индексам **СРITN**, **PMA** и **PI** (на всех этапах исследования).

2.5.1. Индекс нуждаемости в лечении заболеваний пародонта (СРITN)

Техника метода. Градуированным пародонтальным зондом, утолщенным на конце, оценивалось состояние десневой борозды и пародонта в области 10 зубов (11, 16, 17, 26, 27, 36, 37, 46 и 47).

При этом учитывались следующие диагностические признаки: кровоточивость десневой борозды; наличие над- и поддесневого камня; наличие и глубина пародонтального кармана.

Оценка осуществлялась по наличию или отсутствию следующих признаков:

- 0 – отсутствие признаков заболевания;
- 1 – появление крови после незначительного воздействия;
- 2 – наличие наддесневого камня;
- 3 – наличие пародонтального кармана размером до 0.5 см;
- 4 – наличие пародонтального кармана от 0.6 см и более.

Учитывали код, соответствующий более тяжелому состоянию. Если какой-либо из указанных зубов отсутствовал, то осматривали зуб, рядом стоящий в зубном ряду.

Далее производилась оценка состояния пародонта каждого зуба от 0 до 4 баллов в соответствии с вариантами, представленными в таблице 2.3.

Таблица 2.3 - Интерпретация по индексу CPITN

Значение индекса	Уровень нуждаемости в лечении
0	лечение не требуется
1	необходимо обучение индивидуальной гигиене полости рта
2-3	необходима профессиональная гигиена полости рта
4	необходимо комплексное лечение

Затем индекс вычислялся по формуле (Леус П.А., Юдина Н.А., 2015) (2):

$$\text{CPITN} = (\sum \text{баллов} / 10), \quad (2)$$

где: \sum баллов – сумма полученных баллов.

2.5.2. Папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс гингивита (РМА)

Описание применяемого подхода и обоснование метода. Папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс позволяет судить о протяженности и тяжести гингивита. Использовалась методика Massler M. и Schour D. (1948) в модификации Parma C. (1960), заключающейся в выражении результатов не в абсолютных единицах, а процентах.

Техника метода. В процессе исследования для каждого зуба визуально оценивался уровень воспалительного процесса в десне. При регистрации результатов исследования использовались следующие условные обозначения:

- 1 балл – воспаление сосочка,
- 2 балла – воспаление маргинальной десны,
- 3 балла – воспаление альвеолярной десны.

Далее производилось вычисление индекса по формуле(3):

$$\text{РМА} = (\sum \text{баллов} / 3n) \times 100\%, \quad (3)$$

где: \sum баллов – сумма полученных баллов, n – количество зубов, 3 – коэффициент усреднения.

Представление и интерпретация результатов по значению индекса:

- $\leq 30\%$ – гингивит легкой степени;
- $30-60\%$ – гингивит средней степени;
- $\geq 60\%$ – гингивит тяжелой степени.

2.5.3. Пародонтальный индекс (PI)

Описание применяемого подхода. Для изучения распространенности и интенсивности поражения тканей пародонта использовался пародонтальный индекс (PI), разработанный Russell в 1956 году.

Техника метода. Производилась оценка состояния пародонта каждого зуба от 0 до 8 баллов в соответствии с вариантами, представленными выше в таблице 2.4. Далее индекс вычислялся по формуле (Леус П.А., Юдина Н.А., 2015) (4):

$$PI = (\sum \text{баллов} / n), \quad (4)$$

где:

\sum баллов – сумма полученных баллов,

n – количество обследованных зубов.

Таблица 2.4 - Диагностика поражения пародонта по индексу PI

1. Оценка:	
Картина состояния пародонта:	Баллы
признаки воспаления отсутствуют	0
частичное воспаление десны в области зуба	1
зуб полностью окружен воспаленной десной, без повреждения циркулярной связки	2
начальная резорбция вершин межзубных перегородок (оценивается только рентгенологически)	4
наличие пародонтального кармана, зуб неподвижен, жевательная функция не нарушена	6
выраженная деструкция тканей пародонта, потеря жевательной функции, зуб подвижен, может быть смещен	8
2. Интерпретация:	
Значение индекса	Степень тяжести патологии пародонта
0,1-1,4	Легкая
1,5-4,0	Средняя
4,1-4,8	Тяжелая

Техническое оснащение. Зонды пародонтологические, зеркало стоматологическое, аппарат цифровой дентальной рентгенографии «Heliodent Vario» (Sirona, Германия) с пакетом программного обеспечения для PC «Sidexis».

2.5.4. Оценка симптома кровоточивости зубодесневой борозды

Обоснование выбора метода. Кровоточивость в области зубодесневой борозды является основным клиническим симптомом инфекционно-воспалительных поражений пародонта и превалирует в структуре жалоб пациентов. По этой причине данный симптом необходимо положить в основу скрининговой диагностики пародонтита.

Техника метода. Для определения кровоточивости десна исследовалась следующим образом: кончик зонда осторожно помещался между десной и зубом, далее продвигался в апикальном направлении, при этом шарик на кончике зонда следовал анатомической конфигурации поверхности корня зуба. Болевой синдром являлся недопустимым при зондировании, что достигалось ограничением силы продвижения зонда. При появлении кровоточивости данные регистрировались в соответствующих ячейках.

Техническое оснащение. Пародонтологические зонды.

Представление и интерпретация результатов в интересах исследования осуществлялись бинарно («наличие кровоточивости – отсутствие кровоточивости»), относительное количество пациентов с положительным симптомом представлялось в %.

2.5. ОЦЕНКА ОСЛОЖНЕНИЙ

Обоснование выбора метода. Осложнения, развивающиеся в процессе лечения оральными антисептиками, являются фактором, существенно ограничивающим как фактическую эффективность лечения, так и принципиальные возможности его реализации. По этой причине фактор

осложнений обязательно должен быть учтен при сравнительном исследовании клинической эффективности препаратов оральных антисептиков.

Техника метода. Производились фиксация и подсчет количества осложнений в сравниваемых группах в течение стандартного периода лечения (14 сут).

Представление и интерпретация результатов. Относительное количество выявленных осложнений (общее и по видам) выражалось в абсолютных (количество случаев в группе) и относительных (% от группы) величинах.

2.6. Органолептическая оценка изучаемых пародонтологических препаратов

Обоснование выбора метода. Органолептические качества, которые оцениваются пациентами как «негативные», являются потенциальным фактором ограничения применения конкретного препарата орального антисептика пациентом вплоть до полного отказа от его использования. По этой причине органолептические качества препаратов этой группы должны быть учтены в качестве дополнительного условия обоснования выбора.

Техника метода. Пациентам в количестве 100 чел. предлагалась последовательная органолептическая оценка всех 4 изучаемых в настоящем исследовании препаратов оральных антисептиков. После этого в режиме анкетирования предлагалось присвоить органолептическим качествам каждого препарата соответствующее (по мнению пациента) рейтинговое место (первое, второе, третье и четвертое соответственно; причем первое место означает «наилучший результат», четвертое – «наихудший результат» в пределах базы сравнения).

Представление и интерпретация результатов. Использовалась рейтинговая оценка показателя.

2.7. Оценка ситуационной доступности изучаемых пародонтологических препаратов

Обоснование выбора метода. Общеизвестно, что существует категория случаев, при которых параметры клинической эффективности и доступности лекарственных препаратов вполне устраивают специалистов и пациентов, однако (по ряду независимых от специалистов причин) их фактически нет в наличии или имеется недостаточно в аптечной сети. Многие специалисты в подобных случаях констатируют положение «хороший препарат, но очень сложно найти». Таким образом, наличие «непредвиденного» фактора ситуационной доступности конкретного препарата является обстоятельством, препятствующим или ограничивающим возможность применения, и это должно быть учтено при обосновании выбора, разработке и реализации оптимизированных лечебных программ.

Описание используемого подхода. Использовалось дистанционное интервьюирование статистически значимого количества аптек региона на предмет наличия (возможности приобретения) у них четырех изучаемых в настоящей работе препаратов оральных антисептиков.

Техника метода. Применен метод интервьюирования по телефону. Количество интервьюированных аптек – 100. Для снижения вероятности искажения реальной картины ситуационной доступности препаратов под влиянием временных ситуационных обстоятельств («совпадений») при выполнении исследования были соблюдены следующие критерии:

1. интервьюировались аптеки только в пределах региона;
2. все аптеки интервьюировались в одно и тоже время (в течение одного и того же дня);
3. было выполнено 12 последовательных циклов интервью интервалом 1 мес.

Представление и интерпретация результатов. Относительное количество аптек, имеющих в наличии конкретный препарат орального антисептика, выражалось в % от общего количества интервьюированных аптек. Высокие проценты соответствуют высокому уровню ситуационной доступности конкретного препарата. Использовалась рейтинговая оценка.

2.8. Методы статистического анализа полученных результатов

С точки зрения математической статистики данная работа представляет собой продольное проспективное нерандомизированное исследование по сопоставительному анализу эффективности препаратов оральных антисептиков (в пределах базы сравнения) и эмпирическому обоснованию оптимизированной программы терапевтического этапа лечения хронического генерализованного пародонтита легкой степени.

2.8.1. Расчет оптимального объема выборки

В настоящем исследовании применено 2 принципа расчета оптимального объема выборки:

принцип 1: принимается во внимание априорное положение о том, что повышение объема выборочной совокупности (репрезентативности) неизбежно повышает статистическую мощность исследования (Гланц С., 2009; Реброва О.Ю., 2002; Халафян А.А., 2008);

принцип 2: использование математического экспресс-метода определения оптимального объема выборки (дополнительное подтверждение правильности выбранного подхода).

Примененный экспресс-метод определения необходимого объема выборочной совокупности в зависимости от желаемой точности и уверенности в результатах исследования разработан Н.А. Плохинским в 1961 году на основании

масштабных математических расчетов (Отдельнова К.А., 1980; Лисицин Ю.П., 2010) (таблица 2.5).

Таблица 2.5 - Экспресс-метод определения необходимого объема выборки (адаптировано из: Отдельнова К.А., 1980; Лисицин Ю.П., 2010)

Вид исследования по точности	Желаемая точность исследования $K = \text{ДИ} / s$	Минимально допустимый объем выборки для достижения желаемой точности исследования, <i>y.e.</i>		
		$t = 2$ $P = 0,95$	$t = 2,5$ $P = 0,98$	$t = 3$ $P = 0,99$
Ориентировочное знакомство	0,5	16	25	36
	0,4	25	39	36
	0,3	44	69	100
Исследование средней точности	0,2	100	156	225
Исследование повышенной точности	0,1	400	625	900

Согласно данным, представленным в таблице 2.5, объемы выборок в настоящем исследовании (во всех группах – по 100 пациентов) обеспечивают их репрезентативность. Помимо этого, известно, что объем выборок из 100 и более вариант существенно повышает возможность того, что распределение, выявленное в них будет соответствовать нормальному (Чернов В.И. с соавт, 2003). В этом случае можно справедливо использовать параметрическую статистику (см. ниже), формат представления результатов которой намного удобнее, чем таковой в случае применения непараметрической статистики.

Таблица 2.6 - Количество всех обслуженных пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени за период исследования (2012-2016 гг, 4 года).

количественные показатели	количество обслуженных пациентов, чел.			
	в день	в месяц	в год	за период исследования
min – max	5-6	100-120	1100-1300	3396
$M \pm s$	$5,2 \pm 1,03$	$110,5 \pm 5,2$	$1153,5 \pm 46,7$	$3396 \pm 0,00$

Эмпирические объемы производственной нагрузки на автора настоящего исследования по работе с пациентами с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени представлены в таблице 2.6. Именно они предоставили возможность отбора указанного количества пациентов в исследуемые группы.

2.8.2. Методы вариационной статистики

Для оценки уровня статистической значимости межгрупповых различий были применены методы вариационной статистики.

Протокол статистической обработки полученных результатов (по всем показателям) включал 5 основных этапов:

этап 1: создание базы данных по исследуемым показателям по сравниваемым группам (занесение вариационных рядов в интегрированную электронную таблицу);

этап 2: тестирование характера распределения значений исследуемого показателя в группах на предмет соответствия закону нормального распределения Гаусса;

этап 3: выбор критерия оценки статистической значимости межгрупповых различий в зависимости от характера распределения значения исследуемого показателя в сравниваемых группах;

этап 4: получение с помощью выбранного критерия точного значения p – уровня статистической значимости межгрупповых различий;

этап 5: представление и интерпретация результатов.

Для показателей, которые не имеют «статистического разброса» (например, частота развития осложнений в группе), производилось вычисление их относительного количества в % в каждой из групп с последующим рейтинговым сопоставлением.

Для показателей, которые имеют «статистический разброс» (например, значения показателей антисептической, противовоспалительной и репаративной активности), в каждой из групп вычислялось центральное значение показателя и

его «дисперсия» (применяемые для этого методы определялись характером распределения значений показателя и спецификой условий проведения статистического анализа на конкретной стадии исследования). После этого определялся уровень значимости различий между группами (применяемые для этого критерии также определялись характером распределения значений показателя).

Характер распределения значений исследуемых показателей оценивался с помощью W-критерия Шапиро-Уилка. Выбор критерия обоснован тем, что он, в отличие от аналогов, не «требует» предварительного вычисления среднего квадратического отклонения по выборке или его знания а priori, а также является наиболее мощным и универсальным и при этом наиболее «строгим» из перечисленных (например, в большей степени, чем аналогичные критерии Лиллиефорса и Колмогорова-Смирнова) (Реброва О.Ю., 2002).

Методы вариационной статистики с помощью соответствующих математических критериев проверяют научную гипотезу о наличии / отсутствии статистически значимых различий конкретного показателя между сравниваемыми группами. Эти статистические критерии позволяют получить упомянутую выше величину p – уровень статистической значимости различий. Диапазон возможных значений p составляет от 0 до 1, при этом значение 0 означает абсолютные различия, 1 – полное отсутствие различий. Как правило, критическим уровнем p является 0,05, – это означает, что вычисленный уровень больше или равный этой величине будет означать отсутствие статистически значимых различий между группами с вероятностью 95%, а меньший – соответственно наличие статистически значимых различий с такой же вероятностью.

Таким образом, исходно выдвигается т.н. нулевая гипотеза (H_0) о том, что между группами различий нет. Если полученная величина $p > 0,05$, то нулевая гипотеза принимается. Если полученная величина $p < 0,05$, то нулевая гипотеза отклоняется и принимается т.н. альтернативная гипотеза (H_1) о том, что различия есть.

Для сравнения двух независимых групп (на второй стадии исследования) применялся параметрический t-критерий Стьюдента для несвязанных выборок.

Представление результатов. Результаты представлялись в формате ««центральное» значение показателя, «статистический разброс», название статистического критерия оценки межгрупповых различий, точное значения p ». Т.о., результаты представлялись в формате « $M \pm s$ », где M – среднее арифметическое, s – среднее квадратическое отклонение.

Интерпретация результатов. Межгрупповые различия показателей считались статистически значимыми при $p < 0,05$, т.е. вероятности безошибочного прогноза 95 и более %.

2.8.3. Статистические решения проблемы множественных сравнений

Реализация первой стадии исследования неизбежно порождает проблему множественных сравнений. Это обусловлено наличием следующих обстоятельств исследования:

1. происходит параллельное сравнение более двух, а именно – четырех групп; общеизвестно, что все математические способы сравнения трех и более групп сводятся к попарному сопоставлению; однако, применение подобного подхода «вручную» является крайне трудоемким; по этой причине требуется одновременное сравнение всех групп друг с другом с помощью специальных математических операций, которые обеспечивают эргономичность и автоматизацию этого процесса (Реброва О.Ю., 2002); примером подобной операции является однофакторный параметрический дисперсионный анализ ANOVA, примененный в настоящем исследовании.

2. имеет место сравнение препаратов оральных антисептиков (с целью решения задачи типа «какой же из них лучший») не по одному признаку, а по комплексу признаков или полезных свойств (антисептических, противовоспалительных, репаративных и др.); необходимость подобных сравнений практически всегда вызывает значительные методологические

затруднения у специалистов; одним из статистически эффективных способов решения проблемы многокритериальных сравнений является примененная в настоящем исследовании рейтинговая оценка, основанная на построении интегральных показателей (Баканов М.И., Шеремет А.Д., 2001).

2.8.4 Перманентное сравнение четырех исследуемых групп методом параметрического однофакторного дисперсионного анализа ANOVA

Для решения проблемы множественных сравнений (одновременного сравнения более двух групп) применялся параметрический однофакторный дисперсионный анализ ANOVA (analysis of variance, англ.).

Для применения этого вида статистического анализа были соблюдены следующие условия:

- 1) анализируемые признаки являлись количественными;
- 2) нормальное распределение каждого признака во всех сравниваемых группах;
- 3) группирующий признак являлся качественным (это – конкретный препарат орального антисептика).

В случае корректного соблюдения каждого из этих условий выполнение анализа осуществлялось в 3 этапа:

этап 1: проверка гипотез о равенстве дисперсий (цель этапа – получение ответа на вопрос «*допустить ли к применению этого вида анализа?*»);

этап 2: собственно анализ вариаций (цель этапа – получение ответа на вопрос «*есть ли среди сравниваемых групп различающиеся?*»);

этап 3: апостериорное сравнение групп с помощью специальных процедур, отличных от *t*-критерия Стьюдента (цель этапа – получение ответа на вопрос «*а какие именно группы между собой различаются?*»).

Проверка гипотез о равенстве дисперсий выполнялась с помощью теста Левена. Полученное с его помощью значение $p > 0,05$ свидетельствует об отсутствии различия дисперсий и обоснованности применения анализа ANOVA.

Полученное с его помощью значение $p < 0,05$ свидетельствует о наличии различия дисперсий и необоснованности применения анализа ANOVA.

Собственно анализ вариаций ANOVA проверяет нулевую статистическую гипотезу об отсутствии межгрупповых различий. Если нулевая гипотеза отклоняется, то следует принять альтернативную гипотезу о существовании различий групп. В процедуре параметрического анализа вариаций общая вариация данных рассматривается как сумма двух видов вариаций – вариации между средним каждой группы и общим средним значением всей выборки (внутригрупповая вариация). *Если межгрупповая вариация оказывается статистически значимо больше внутригрупповой вариации, то можно полагать, что различия между средними значениями групп существуют.* В данном методе проверяется нулевая гипотеза о том, что группирующий признак не влияет на значения исследуемого признака. Если нулевая гипотеза отклоняется, то следует принять альтернативную гипотезу о существовании различающихся групп.

На этом этапе если полученное значение $p > 0,05$, то нулевая гипотеза об отсутствии различий средних значений в группах не отклоняется, т.е. группы считаются неразличающимися. В этом случае парный анализ групп нецелесообразен. Если полученное значение $p < 0,05$, то нулевая гипотеза отклоняется, и принимается альтернативная гипотеза о существовании различий средних значений в группах. В этом случае следует перейти к апостериорному сравнению групп.

Апостериорное сравнение групп необходимо, т.к. если при анализе вариаций получены статистически значимые результаты о различии групп, то у исследователя возникает естественное желание выяснить, которые же из нескольких групп попарно отличаются друг от друга (Реброва О.Ю., 2002). Для апостериорного сравнения групп (т.е. выявления из всей совокупности групп конкретных пар, которые различаются статистически значимо) применялся критерий Шеффе. На этом этапе если полученное значение $p > 0,05$, то нулевую гипотезу об отсутствии различий групп не отклоняют. Если полученное значение

$p < 0,05$ для какой-либо из пар групп, то следует отклонить нулевую гипотезу и принять альтернативную гипотезу о существовании различий этих групп.

2.8.5. Рейтинговая оценка и расчет интегральных показателей методом суммы мест

Обоснование метода. Комплексная (интегральная) оценка эффективности использования оральных антисептиков представляет собой ее характеристику, полученную в результате комплексного исследования, т.е. одновременного и согласованного изучения совокупности показателей, отражающих все (или многие) аспекты эффективности применения, и содержащую обобщающие выводы об этом на основе выявления качественных и количественных отличий от базы сравнения. Она служит индикатором состояния качества препаратов в их изучаемой совокупности, критерием сравнительного оценивания эффективности использования, основой возможных вариантов выбора конкретного препарата среди аналогов, а также показателей ожидаемых результатов их применения в будущем.

В настоящем исследовании задача сводится к определению комплексной оценки пародонтологических антисептиков на основе системы показателей с агрегированием различных приемов качественного и количественного анализа. При этом эффективность применения конкретного препарата может сравниваться с эффективностью применения других препаратов. В данном случае происходит превращение комплексной оценки в сравнительную комплексную оценку оральных антисептиков.

Как правило, для получения обобщающих комплексных данных применяют различные методы сведения различных показателей в единый интегральный показатель. (Баканов М.И., Шеремет А.Д., 2001). Сведение ряда показателей в единый интегральный показатель позволяет определить отличие конкретного препарата от базы сравнения в целом по группе выбранных показателей, а также построить рейтинг сравниваемых препаратов (т.е. числовой или порядковый

показатель, отображающий важность или значимость конкретного антисептика среди сравниваемых).

Для решения задачи сравнительной комплексной оценки антисептических, противовоспалительных, репаративных и дополнительных свойств среди сравниваемых препаратов оральных антисептиков в данной работе применен способ детерминированной комплексной оценки, в котором интегральный показатель получается *методом суммы мест* (Баканов М.И., Шеремет А.Д., 2001). Метод предполагает предварительное ранжирование всех препаратов по отдельным показателям. Каждому показателю соответствует новый параметр s_{ij} , определяющий место каждого j -го препарата среди других по i -му показателю. Составляется таблица баллов $\{s_{ij}\}$, а на основе этой матрицы рассчитывается конкретное значение обобщающей оценки по формуле (Баканов М.И., Шеремет А.Д., 2001):

$$K_j = \sum_{i=1}^n a_{ij} s_{ij}; \quad j = 1, \dots, m.$$

Результаты, основанные на расчете комплексной оценки по методу суммы мест с ранжированием препаратов по частным показателям, помещаются в таблице 2.7.

Таблица 2.7 - Условный пример таблицы итоговой рейтинговой оценки сравниваемых препаратов оральных антисептиков с помощью получения интегрального показателя из частных показателей свойств методом суммы мест

место в рейтинге по:	препараты оральных антисептиков			
	«Хлоргексидин» ($n_1 = 100$)	«Холисал» ($n_2 = 100$)	«Стоматофит» ($n_3 = 100$)	«Пародонтоцид» ($n_4 = 100$)
- частному показателю 1	3	4	2	1
- частному показателю 2	1	3	4	2
- частному показателю 3	1	3	4	2
- частному показателю 4	2	3	4	1
- частному показателю 5	1	2	3	4
- частному показателю 6	1	3	4	2
- частному показателю 7	2	3	1	2
Интегральный показатель(сумма):	11	21	22	14
Кол-во частных показателей:	7	7	7	7
М	1,6	3	3,14	2
Итоговый рейтинг, место:	1	3	4	2

Метод суммы мест представляет собой частный случай многокритериальной оптимизации, в котором используется т.н. «манхеттенская норма», которая удовлетворяет оптимальности по Парето (Колмогоров А.Н., Фомин С.И., 2004).

Необходимыми условиями применимости метода суммы мест являются (Баканов М.И., Шеремет А.Д., 2001):

- однонаправленность исследуемых показателей (т.е. большее значение любого частного показателя расценивается как лучшее, а, соответственно, меньшее – как худшее, или наоборот); однонаправленность частных показателей позволяет ранжировать материалы по возрастанию (убыванию) значений интегрального показателя; в случае, если в группу «попадает» неоднонаправленный показатель, его значения учитываются с противоположным знаком;
- одинаковая значимость частных показателей или принципиальная невозможность ее установить (напр., мы не можем утверждать, какой из показателей дополнительных условий применения имеет большее или меньшее функциональное значение).

Недостатком метода суммы мест является возможность высокой оценки результатов по интегральному показателю при значительном отставании по какому-либо частному показателю, которое покрывается за счет высоких достижений по другим частным показателям (Баканов М.И., Шеремет А.Д., 2001).

Т.о., выбор метода основан на его соответствии цели исследования, возможности соблюдения в настоящем исследовании необходимых условий его применимости и учета недостатков.

Техника метода:

этап 1: ранжирование препаратов по частным показателям (напр., антисептическим, противовоспалительным, репаративным и др.);

этап 2: результаты, основанные на расчете комплексной оценки по методу суммы мест, заносятся в таблице 2.7, что позволяет определить место

конкретного материала в *рейтинге* (антисептических, противовоспалительных, репаративных и др.) свойств.

Техническое обеспечение. Вся статистическая обработка полученных данных производилась в автоматизированном режиме посредством персонального компьютера Asus на основе процессора Intel (R) Core (TM) 2 Quad CPU Q 9550 @ 2,83 ГГц 2,00 ГБ ОЗУ с операционной системой Microsoft Windows® XP Professional Service Pack 3 версия 5.1. и стандартных пакетов прикладных программ. В качестве последних были применены программы MS Excel XP и Statsoft Statistica 6.0.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Результаты первой стадии исследования

3.1.1. Результаты исследования клинической эффективности изучаемых препаратов при пародонтите легкой степени

3.1.1.1. Результаты исследования антисептической активности

При исследовании показателя «микробное число» по этапам исследования в сравниваемых группах получены следующие результаты.

На этапе 1 (перед началом лечения) в исследуемых группах значения показателя составили идентичную величину $1624,7 \pm 278,71$ КОЕ/мл (таблица 3.1), что говорит об одинаковом и исходно высоком уровне микробной контаминации.

Статистический анализ выявил отсутствие статистически значимых различий показателя «микробное число» в сравниваемых группах (параметрический t-критерий Стьюдента для несвязанных выборок, параметрический однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, критерий Шефе, $p = 0,111111$ во всех случаях межгрупповых сравнений, см. таб. 1). На этом основании группы следует признать исходно неразличимыми и пригодными для дальнейшего сопоставительного анализа эффективности сравниваемых препаратов в динамике.

На этапе 2 (7 сут., середина периода наблюдения) в исследуемых группах выявлены следующие значения показателя (таблица 3.1):

- в группе 1 («Хлоргексидина биглюконат», $n_1 = 100$ чел.): $335,7 \pm 43,21$ КОЕ / мл;
- в группе 2 («Холисал», $n_2 = 100$ чел.): $561,8 \pm 59,62$ КОЕ / мл;
- в группе 3 («Стоматофит», $n_3 = 100$ чел.): $674,9 \pm 48,64$ КОЕ / мл;
- в группе 4 («Пародонтоцид», $n_4 = 100$ чел.): $702,3 \pm 60,32$ КОЕ / мл.

Выявляется отчетливая тенденция к снижению показателя общей микробной обсемененности. Она максимально выражена у хлоргексидина, минимально – у «Пародонтоцида».

Статистический анализ выявил наличие статистически значимых различий показателя «микробное число» в условиях применения сравниваемых препаратов (параметрический t-критерий Стьюдента для несвязанных выборок, параметрический однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, критерий Шефе, $p < 0,05$ во всех случаях межгрупповых сравнений).

На этапе 3 (14 сут., окончание периода наблюдения) в исследуемых группах выявлены следующие значения показателя:

- в группе 1 («Хлоргексидина биглюконат», $n_1 = 100$ чел.): $99,92 \pm 29,62$ КОЕ / мл;
- в группе 2 («Холисал», $n_2 = 100$ чел.): $104,71 \pm 20,32$ КОЕ / мл;
- в группе 3 («Стоматофит», $n_3 = 100$ чел.): $128,7 \pm 12,97$ КОЕ / мл;
- в группе 4 («Пародонтоцид», $n_4 = 100$ чел.): $129,3 \pm 11,03$ КОЕ / мл.

Статистический анализ выявил:

- отсутствие статистически значимых различий показателя «микробное число» между препаратами «Хлоргексидина биглюконат» и «Холисал» ($p = 0,111111$), «Стоматофит» и «Пародонтоцид» ($p = 0,111111$) (параметрический t-критерий Стьюдента для несвязанных выборок, параметрический однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, критерий Шефе);

- наличие статистически значимых различий этого же показателя препаратами «Хлоргексидина биглюконат» и «Стоматофит» ($p = 0,023199$), «Хлоргексидина биглюконат» и «Пародонтоцид» ($p = 0,023999$), «Холисал» и «Стоматофит» ($p = 0,033991$), «Холисал» и «Пародонтоцид» ($p = 0,033298$), (параметрический t-критерий Стьюдента для несвязанных выборок, параметрический однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, критерий Шефе, $p < 0,05$ во всех случаях межгрупповых сравнений).

Таблица 3.1 - Результаты статистического анализа показателя «микробное число» в условиях применения исследуемых стоматологических препаратов

Материал	n, измерений	M	± s	M
ЭТАП 1 («ПЕРЕД НАЧАЛОМ ЛЕЧЕНИЯ»):				
часть 1: вариационная статистика				
«Хлоргексидин»	100	1624,7	278,1	27,81
«Холисал»	100	1624,7	278,1	27,81
«Стоматофит»	100	1624,7	278,1	27,81
«Пародонтоцид»	100	1624,7	278,1	27,81
часть 2: апостериорное сравнение групп (параметрический <i>t</i> -критерий Стьюдента для несвязанных выборок, параметрический однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, критерий Шефе, <i>статистические различия считаются значимыми при p < 0,05</i>)				
независимые группы	«Хлоргексидин» (n ₁ = 100 чел.)	«Холисал» (n ₂ = 100 чел.)	«Стоматофит» (n ₃ = 100 чел.)	«Пародонтоцид» (n ₄ = 100 чел.)
«Хлоргексидин» (n ₁ = 100 чел.)		0,111111	0,111111	0,111111
«Холисал» (n ₂ = 100 чел.)	0,111111		0,111111	0,111111
«Стоматофит» (n ₃ = 100 чел.)	0,111111	0,111111		0,111111
«Пародонтоцид» (n ₄ = 100 чел.)	0,111111	0,111111	0,111111	
ЭТАП 2 («7 СУТ., СЕРЕДИНА ПЕРИОДА НАБЛЮДЕНИЯ»):				
часть 1: вариационная статистика				
«Хлоргексидин»	100	335,7	43,21	4,321
«Холисал»	100	561,8	59,62	5,962
«Стоматофит»	100	674,9	48,64	4,864
«Пародонтоцид»	100	702,3	60,32	6,032
часть 2: апостериорное сравнение групп (параметрический <i>t</i> -критерий Стьюдента для несвязанных выборок, параметрический однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, критерий Шефе, <i>статистические различия считаются значимыми при p < 0,05</i>)				
независимые группы	«Хлоргексидин» (n ₁ = 100 чел.)	«Холисал» (n ₂ = 100 чел.)	«Стоматофит» (n ₃ = 100 чел.)	«Пародонтоцид» (n ₄ = 100 чел.)
«Хлоргексидин» (n ₁ = 100 чел.)		0,041999	0,041875	0,043288
«Холисал» (n ₂ = 100 чел.)	0,041999		0,039999	0,042877
«Стоматофит» (n ₃ = 100 чел.)	0,041875	0,039999		0,037889
«Пародонтоцид» (n ₄ = 100 чел.)	0,043288	0,042877	0,037889	
ЭТАП 3 («14 СУТ., ОКОНЧАНИЕ ПЕРИОДА НАБЛЮДЕНИЯ»):				
часть 1: вариационная статистика				
«Хлоргексидин»	100	99,92	29,62	2,962
«Холисал»	100	104,71	20,32	2,032
«Стоматофит»	100	128,7	12,97	1,297
«Пародонтоцид»	100	129,3	11,03	1,103

Продолжение таблицы 3.1

<i>часть 2: апостериорное сравнение групп</i> (параметрический <i>t</i> -критерий Стьюдента для несвязанных выборок, параметрический однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, критерий Шефе, <i>статистические различия считаются значимыми при $p < 0,05$</i>)				
независимые группы	«Хлоргексидин» ($n_1 = 100$ чел.)	«Холисал» ($n_2 = 100$ чел.)	«Стоматофит» ($n_3 = 100$ чел.)	«Пародонтоцид» ($n_4 = 100$ чел.)
«Хлоргексидин» ($n_1 = 100$ чел.)		0,111111	0,023199	0,026199
«Холисал» ($n_2 = 100$ чел.)	0,111111		0,03991	0,033298
«Стоматофит» ($n_3 = 100$ чел.)	0,023199	0,033991		0,111111
«Пародонтоцид» ($n_4 = 100$ чел.)	0,026199	0,033298	0,111111	

Примечание: *полужирным курсивом* выделены статистически значимые уровни различий.

Результаты динамического исследования уровня микробной контаминации в условиях применения изучаемых препаратов представлены на рисунке 3.1.

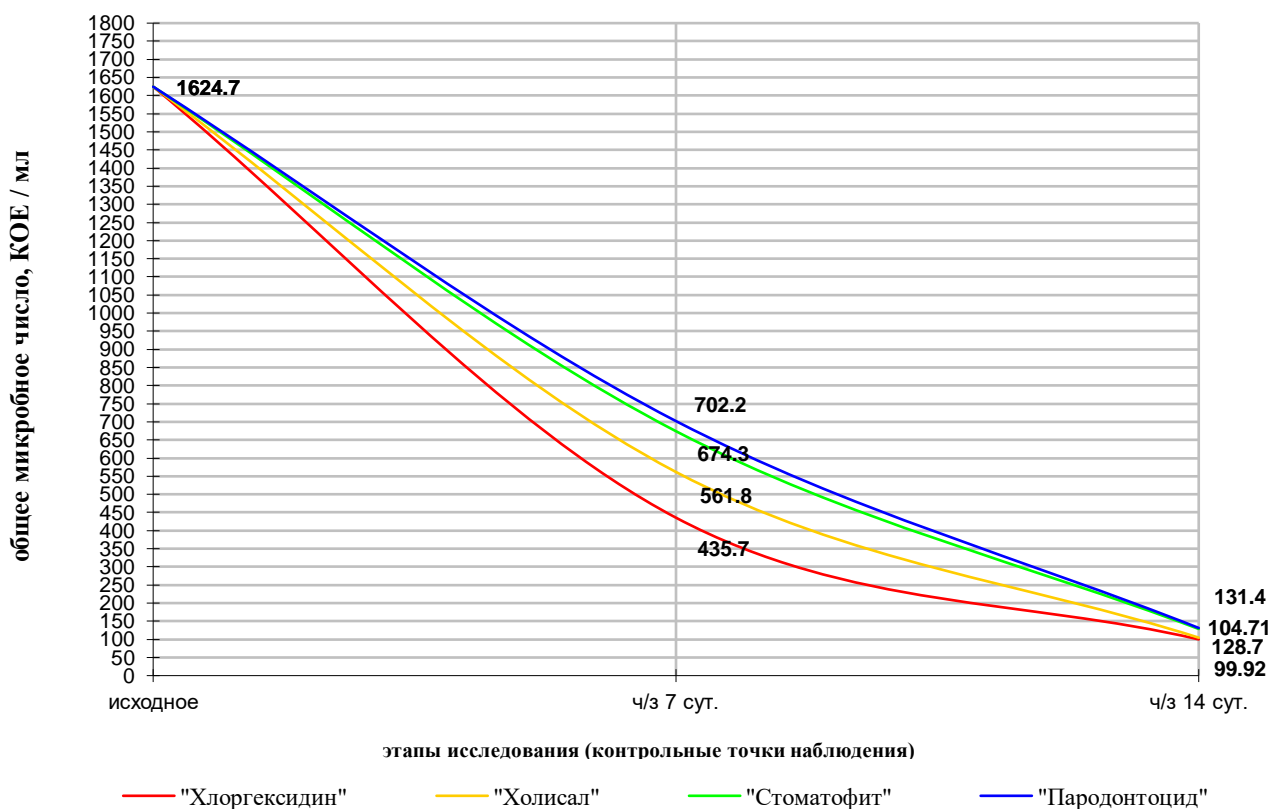


Рисунок 3.1 - Динамический уровень общей микробной контаминации пародонта в исследуемых группах, * - различия статистически значимы $p < 0,05$ по сравнению с данными до лечения

К завершению периода наблюдения отмечена фактическая нормализация уровня микробной обсемененности тканей пародонта в группах «Хлоргексидин» и «Холисал» (значение показателя приближается к 100 КОЕ/мл). В группах «Стоматофит» и «Пародонтоцид» среднестатистическое значение показателя остается «завышенным» приблизительно на 29%.

Результаты статистического анализа показателя «микробное число» позволили построить его обоснованную рейтинговую оценку среди сравниваемых препаратов:

«Хлоргексидин» > «Холисал» > «Стоматофит» > «Пародонтоцид».

На основании рейтинговой и динамической оценки антисептической активности сравниваемых препаратов по показателю микробного числа при пародонтите легкой степени наиболее эффективным препаратом в этом отношении следует считать хлоргексидина биглюконат, наименее эффективным – «Пародонтоцид». «Холисал» и «Стоматофит» в базе сравнения занимают промежуточное положение с преимуществом со стороны «Холисала».

3.1.1.2. Результаты исследования противовоспалительной активности

При исследовании показателя «нейтрофильная инфильтрация» по этапам исследования в сравниваемых группах получены следующие результаты.

На *этапе 1 (перед началом лечения)* в исследуемых группах выявлены следующие значения показателя (таб. 2):

- в *группе 1 («Хлоргексидина биглюконат»*, $n_1 = 100$ чел.): $10,7 \pm 1,75$ кл. в п/з;
- в *группе 2 («Холисал»*, $n_2 = 100$ чел.): $10,7 \pm 1,75$ кл. в п/з;
- в *группе 3 («Стоматофит»*, $n_3 = 100$ чел.): $10,7 \pm 1,75$ кл. в п/з;
- в *группе 4 («Пародонтоцид»*, $n_4 = 100$ чел.): $10,7 \pm 1,75$ кл. в п/з.

Статистический анализ выявил отсутствие статистически значимых различий показателя «нейтрофильная инфильтрация» в сравниваемых группах (параметрический t-критерий Стьюдента для несвязанных выборок,

параметрический однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, критерий Шефе, $p = 0,111111$ во всех случаях межгрупповых сравнений, таблица 3.2). На этом основании группы следует признать исходно неразличимыми и пригодными для дальнейшего сопоставительного анализа эффективности сравниваемых препаратов в динамике.

Отмечен сопоставимый относительно высокий уровень хронической цитовоспалительной реакции в сравниваемых группах перед началом активного лечения.

На этапе 2 (7 сут., середина периода наблюдения) в исследуемых группах выявлены следующие значения показателя (таблица 3.2):

- в группе 1 («Хлоргексидина биглюконат», $n_1 = 100$ чел.): $8,71 \pm 0,53$ кл. в п/з;
- в группе 2 («Холисал», $n_2 = 100$ чел.): $4,21 \pm 0,46$ кл. в п/з;
- в группе 3 («Стоматофит», $n_3 = 100$ чел.): $7,93 \pm 0,07$ кл. в п/з;
- в группе 4 («Пародонтоцид», $n_4 = 100$ чел.): $3,40 \pm 0,04$ кл. в п/з.

Отмечается снижение уровня нейтрофильной инфильтрации во всех группах: более выраженное в группах «Стоматофит» и «Пародонтоцид», менее выраженное – в группах «Хлоргексидин» и «Холисал».

Таблица 3.2 - Результаты статистического анализа показателя «нейтрофильная инфильтрация» в условиях применения исследуемых стоматологических препаратов

Материал	n , измерений	M	$\pm s$	m
ЭТАП 1 («ПЕРЕД НАЧАЛОМ ЛЕЧЕНИЯ»):				
часть 1: вариационная статистика				
«Хлоргексидин»	1,75	10,7	1,75	0,175
«Холисал»	1,75	10,7	1,75	0,175
«Стоматофит»	100	10,7		0,175
«Пародонтоцид»	100	10,7		0,175
часть 2: апостериорное сравнение групп (параметрический <i>t</i> -критерий Стьюдента для несвязанных выборок, параметрический однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, критерий Шефе, <i>статистические различия считаются значимыми при p < 0,05</i>)				
независимые группы	«Хлоргексидин» ($n_1 = 100$ чел.)	«Холисал» ($n_2 = 100$ чел.)	«Стоматофит» ($n_3 = 100$ чел.)	«Пародонтоцид» ($n_4 = 100$ чел.)
«Хлоргексидин» ($n_1 = 100$ чел.)		0,111111	0,111111	0,111111

Продолжение таблицы 3.2

«Холисал» (n ₂ = 100 чел.)	0,111111		0,111111	0,111111
«Стоматофит» (n ₃ = 100 чел.)	0,111111	0,111111		0,111111
«Пародонтоцид» (n ₄ = 100 чел.)	0,111111	0,111111	0,111111	
ЭТАП 2 («7 СУТ., СЕРЕДИНА ПЕРИОДА НАБЛЮДЕНИЯ»):				
часть 1: вариационная статистика				
«Хлоргексидин»	100	8,73	0,53	0,053
«Холисал»	100	4,21	0,46	0,046
«Стоматофит»	100	7,93	0,07	0,007
«Пародонтоцид»	100	3,40	0,04	0,004
часть 2: апостериорное сравнение групп (параметрический <i>t</i> -критерий Стьюдента для несвязанных выборок, параметрический однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, критерий Шефе, <i>статистические различия считаются значимыми при p < 0,05</i>)				
независимые группы	«Хлоргексидин» (n ₁ = 100 чел.)	«Холисал» (n ₂ = 100 чел.)	«Стоматофит» (n ₃ = 100 чел.)	«Пародонтоцид» (n ₄ = 100 чел.)
«Хлоргексидин» (n ₁ = 100 чел.)		0,041266	0,042979	0,043199
«Холисал» (n ₂ = 100 чел.)	0,041266		0,039199	0,038988
«Стоматофит» (n ₃ = 100 чел.)	0,042979	0,039199		0,049184
«Пародонтоцид» (n ₄ = 100 чел.)	0,043199	0,038988	0,049184	
ЭТАП 3 («14 СУТ., ОКОНЧАНИЕ ПЕРИОДА НАБЛЮДЕНИЯ»):				
часть 1: вариационная статистика				
«Хлоргексидин»	100	5,1	0,05	0,005
«Холисал»	100	2,1	0,02	0,002
«Стоматофит»	100	3,9	0,03	0,003
«Пародонтоцид»	100	2,1	0,01	0,001
часть 2: апостериорное сравнение групп (параметрический <i>t</i> -критерий Стьюдента для несвязанных выборок, параметрический однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, критерий Шефе, <i>статистические различия считаются значимыми при p < 0,05</i>)				
независимые группы	«Хлоргексидин» (n ₁ = 100 чел.)	«Холисал» (n ₂ = 100 чел.)	«Стоматофит» (n ₃ = 100 чел.)	«Пародонтоцид» (n ₄ = 100 чел.)
«Хлоргексидин» (n ₁ = 100 чел.)		0,021999	0,022888	0,022687
«Холисал» (n ₂ = 100 чел.)	0,021999		0,039111	0,069899
«Стоматофит» (n ₃ = 100 чел.)	0,022888	0,039111		0,041281
«Пародонтоцид» (n ₄ = 100 чел.)	0,022687	0,069899	0,041281	

Примечание: *полужирный курсивом* выделены статистически значимые уровни различий.

Статистический анализ выявил наличие статистически значимых различий показателя «нейтрофильная инфильтрация» в условиях применения сравниваемых препаратов (параметрический t-критерий Стьюдента для несвязанных выборок, параметрический однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, критерий Шефе, $p < 0,05$ во всех случаях межгрупповых сравнений).

На *этапе 3 (14 сут., окончание периода наблюдения)* в исследуемых группах выявлены следующие значения показателя:

- в *группе 1 («Хлоргексидина биглюконат»*, $n_1 = 100$ чел.): $5,1 \pm 0,05$ кл. в п/з;
- в *группе 2 («Холисал»*, $n_2 = 100$ чел.): $2,1 \pm 0,02$ кл. в п/з;
- в *группе 3 («Стоматофит»*, $n_3 = 100$ чел.): $3,9 \pm 0,03$ кл. в п/з;
- в *группе 4 («Пародонтоцид»*, $n_4 = 100$ чел.): $2,1 \pm 0,01$ кл. в п/з.

Статистический анализ выявил:

- отсутствие статистически значимых различий показателя «нейтрофильная инфильтрация» между препаратами «Холисал» и «Пародонтоцид» ($p = 0,069899$), (параметрический t-критерий Стьюдента для несвязанных выборок, параметрический однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, критерий Шефе);

- наличие статистически значимых различий этого же показателя всеми другими препаратами в составе базы сравнения (параметрический t-критерий Стьюдента для несвязанных выборок, параметрический однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, критерий Шефе, $p < 0,05$ во всех случаях межгрупповых сравнений – см. таблицу 3.2).

Результаты динамического исследования уровня нейтрофильной инфильтрации в условиях применения изучаемых препаратов представлены на рисунке 3.2.

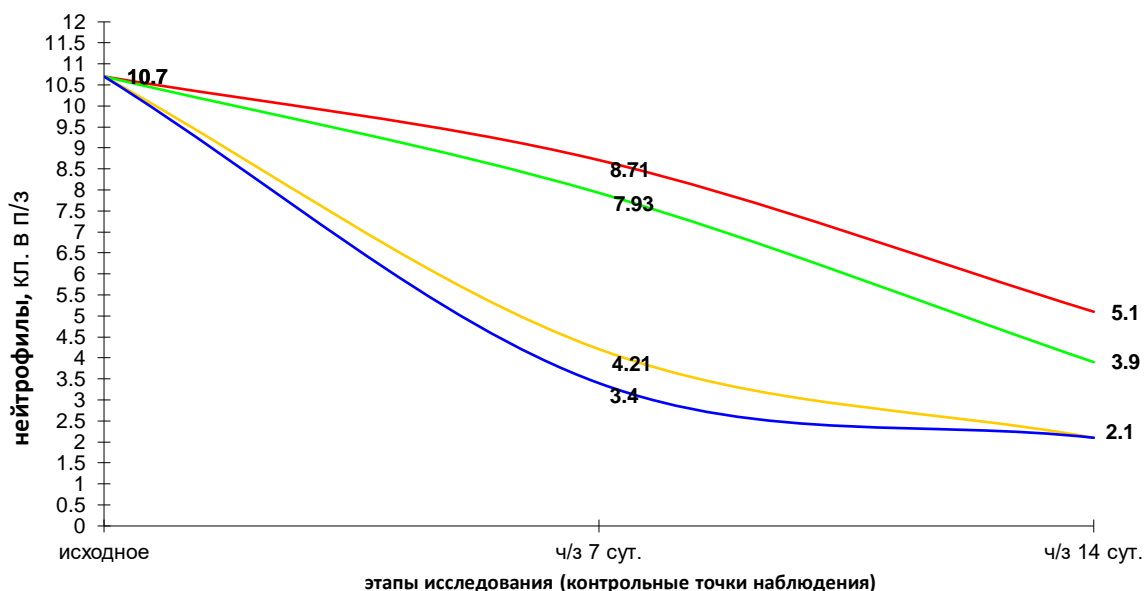


Рисунок 3.2 - Динамический уровень нейтрофильной инфильтрации пародонта в исследуемых группах, * - различия статистически значимы $p < 0,05$ по сравнению с данными до лечения

При ориентировании оценки противовоспалительного действия на показатель нейтрофильной инфильтрации следует заключить, что хлоргексидина биглюконат имеет явно недостаточный уровень противовоспалительного воздействия, препарат «Соматофит» демонстрирует явно лучшую эффективность, препараты «Холисал» и «Пародонтоцид» показывают оптимальные значения.

Результаты статистического анализа показателя «нейтрофильная инфильтрация» позволили построить его обоснованную рейтинговую оценку среди сравниваемых препаратов:

«Холисал» = «Пародонтоцид» > «Стоматофит» > «Хлоргексидин».

На основании рейтинговой и динамической оценки противовоспалительной активности сравниваемых препаратов по показателю нейтрофильной инфильтрации при пародонтите легкой степени наиболее эффективными препаратами в этом отношении следует считать равноценные между собой «Холисал» и «Пародонтоцид», наименее эффективным – «Хлоргексидина биглюконат». «Стоматофит» в базе сравнения занимает промежуточное положение.

3.1.1.3. Результаты исследования репаративной активности

При исследовании показателя «глубина пародонтального кармана» по этапам исследования в сравниваемых группах получены следующие результаты.

На *этапе 1 (перед началом лечения)* в каждой из исследуемых групп значения показателя составили статистически неразличимую величину $2,4 \pm 0,04$ мм.

Соответственно, статистический анализ выявил отсутствие статистически значимых различий показателя «глубина пародонтального кармана» в сравниваемых группах (параметрический t-критерий Стьюдента для несвязанных выборок, параметрический однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, критерий Шефе, $p = 0,111111$ во всех случаях межгрупповых сравнений). На этом основании группы следует признать исходно неразличимыми и пригодными для дальнейшего сопоставительного анализа эффективности сравниваемых препаратов в динамике.

На *этапе 2 (7 сут., середина периода наблюдения)* в исследуемых группах выявлены следующие значения показателя (таб. 3):

- в группе 1 («Хлоргексидина биглюконат», $n_1 = 100$ чел.): $2,2 \pm 0,01$ мм;
- в группе 2 («Холисал», $n_2 = 100$ чел.): $2,0 \pm 0,013$ мм;
- в группе 3 («Стоматофит», $n_3 = 100$ чел.): $2,0 \pm 0,014$ мм;
- в группе 4 («Пародонтоцид», $n_4 = 100$ чел.): $1,31 \pm 0,01$ мм;

Во всех группах отмечено динамическое уменьшение глубины пародонтального кармана. Максимально оно выражено в группе с применением «Пародонтоцида», минимально – хлоргексидина биглюконата.

Статистический анализ выявил:

- отсутствие статистически значимых различий показателя «глубина пародонтального кармана» в условиях применения препаратов «Холисал» и «Стоматофит» ($p = 0,079888$).

- наличие статистически значимых различий показателя этого же показателя между всеми остальными группами в составе базы сравнения (параметрический t-критерий Стьюдента для несвязанных выборок, параметрический однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, критерий Шефе, $p < 0,05$ во всех случаях межгрупповых сравнений, - см. таблица 3.3).

Таблица 3.3 - Результаты статистического анализа показателя «глубина пародонтального кармана» в условиях применения исследуемых стоматологических препаратов

Материал	n, измерений	M	± s	M
ЭТАП 1 («ПЕРЕД НАЧАЛОМ ЛЕЧЕНИЯ»):				
<i>часть 1: вариационная статистика</i>				
«Хлоргексидин»	100	2,4	0,04	0,004
«Холисал»	100	2,4	0,04	0,004
«Стоматофит»	100	2,4	0,04	0,004
«Пародонтоцид»	100	2,4	0,04	0,004
<i>часть 2: апостериорное сравнение групп (параметрический t-критерий Стьюдента для несвязанных выборок, параметрический однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, критерий Шефе, статистические различия считаются значимыми при $p < 0,05$)</i>				
независимые группы	«Хлоргексидин» (n ₁ = 100 чел.)	«Холисал» (n ₂ = 100 чел.)	«Стоматофит» (n ₃ = 100 чел.)	«Пародонтоцид» (n ₄ = 100 чел.)
«Хлоргексидин» (n ₁ = 100 чел.)		0,111111	0,111111	0,111111
«Холисал» (n ₂ = 100 чел.)	0,111111		0,111111	0,111111
«Стоматофит» (n ₃ = 100 чел.)	0,111111	0,111111		0,111111
«Пародонтоцид» (n ₄ = 100 чел.)	0,111111	0,111111	0,111111	
ЭТАП 2 («7 СУТ., СЕРЕДИНА ПЕРИОДА НАБЛЮДЕНИЯ»):				
<i>часть 1: вариационная статистика</i>				
«Хлоргексидин»	100	2,2	0,01	0,001
«Холисал»	100	2,0	0,013	0,0013
«Стоматофит»	100	2,0	0,014	0,0014
«Пародонтоцид»	100	1,31	0,01	0,001
<i>часть 2: апостериорное сравнение групп (параметрический t-критерий Стьюдента для несвязанных выборок, параметрический однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, критерий Шефе, статистические различия считаются значимыми при $p < 0,05$)</i>				
независимые группы	«Хлоргексидин» (n ₁ = 100 чел.)	«Холисал» (n ₂ = 100 чел.)	«Стоматофит» (n ₃ = 100 чел.)	«Пародонтоцид» (n ₄ = 100 чел.)
«Хлоргексидин» (n ₁ = 100 чел.)		0,043129	0,042986	0,037293
«Холисал» (n ₂ = 100 чел.)	0,043129		0,079888	0,042999
«Стоматофит» (n ₃ = 100 чел.)	0,042986	0,079888		0,031877
«Пародонтоцид» (n ₄ = 100 чел.)	0,037293	0,042999	0,031877	
ЭТАП 3 («14 СУТ., ОКОНЧАНИЕ ПЕРИОДА НАБЛЮДЕНИЯ»):				
<i>часть 1: вариационная статистика</i>				
«Хлоргексидин»	100	2,0	0,01	0,001
«Холисал»	100	1,89	0,03	0,003
«Стоматофит»	100	1,88	0,04	0,004
«Пародонтоцид»	100	1,11	0,01	0,001

Продолжение таблицы 3.3

<i>часть 2: апостериорное сравнение групп (параметрический t-критерий Стьюдента для несвязанных выборок, параметрический однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, критерий Шефе, статистические различия считаются значимыми при $p < 0,05$)</i>				
независимые группы	«Хлоргексидин» ($n_1 = 100$ чел.)	«Холисал» ($n_2 = 100$ чел.)	«Стоматофит» ($n_3 = 100$ чел.)	«Пародонтоцид» ($n_4 = 100$ чел.)
«Хлоргексидин» ($n_1 = 100$ чел.)		0,032777	0,038222	0,025666
«Холисал» ($n_2 = 100$ чел.)	0,032777		0,087788	0,038111
«Стоматофит» ($n_3 = 100$ чел.)	0,038222	0,087788		0,041289
«Пародонтоцид» ($n_4 = 100$ чел.)	0,025666	0,038111	0,041289	

Примечание: *полужирным курсивом* выделены статистически значимые уровни различий.

Результаты динамического исследования глубины пародонтального кармана в условиях применения изучаемых препаратов представлены на рисунок 3.3.

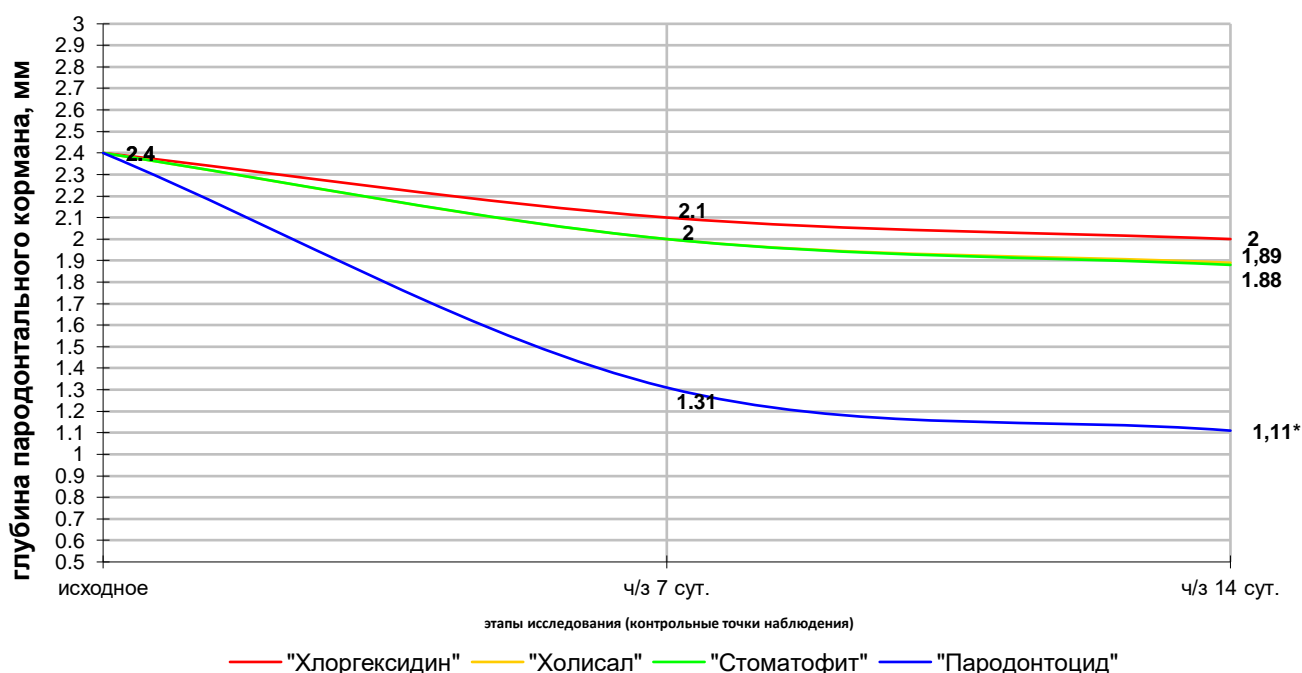


Рисунок 3.3 - Динамика глубины пародонтального кармана в исследуемых группах, * - различия статистически значимы $p < 0,05$ по сравнению с данными до лечения

На этапе 3 (14 сут., окончание периода наблюдения) в исследуемых группах выявлены следующие значения показателя (таблица 3.3):

- в группе 1 («Хлоргексидина биглюконат», $n_1 = 100$ чел.): $2,0 \pm 0,01$ мм;
- в группе 2 («Холисал», $n_2 = 100$ чел.): $1,89 \pm 0,03$ мм;
- в группе 3 («Стоматофит», $n_3 = 100$ чел.): $1,88 \pm 0,04$ мм;
- в группе 4 («Пародонтоцид», $n_4 = 100$ чел.): $1,11 \pm 0,01$ мм.

Статистический анализ выявил:

- отсутствие статистически значимых различий показателя «глубина пародонтального кармана» в условиях применения препаратов «Холисал» и «Стоматофит» ($p = 0,087788$).

- наличие статистически значимых различий показателя этого же показателя между всеми остальными группами в составе базы сравнения (параметрический t-критерий Стьюдента для несвязанных выборок, параметрический однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, критерий Шефе, $p < 0,05$ во всех случаях межгрупповых сравнений (таблица 3.3).

Результаты статистического анализа показателя «глубина пародонтального карман» позволили построить его обоснованную рейтинговую оценку среди сравниваемых препаратов:

«Пародонтоцид» > «Холисал» = «Стоматофит» > «Хлоргексидин».

На основании рейтинговой и динамической оценки репаративной активности сравниваемых препаратов по показателю пародонтального кармана при пародонтите легкой степени наиболее эффективным препаратом в этом отношении следует считать «Пародонтоцид», наименее эффективным – «Хлоргексидина биглюконат». «Холисал» и «Стоматофит» в базе сравнения занимают промежуточное положение.

3.1.1.4. Результаты индексной оценки пародонта

При исследовании показателя «индекс гингивита РМА» по этапам исследования в сравниваемых группах получены следующие результаты.

На *этапе 1 (перед началом лечения)* в исследуемых группах выявлены статистически неотличимые значения показателя $= 62,3 \pm 9,3\%$ (таблица 3.4).

Таким образом, у пациентов всех групп картина индекса соответствовала хроническому генерализованному пародонтиту легкой степени.

Статистический анализ выявил отсутствие статистически значимых различий показателя «индекс гингивита РМА» в сравниваемых группах (параметрический t-критерий Стьюдента для несвязанных выборок, параметрический однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, критерий Шефе, $p = 0,111111$ во всех случаях межгрупповых сравнений (таблица 3.4). На этом основании группы следует признать исходно неразличимыми и пригодными для дальнейшего сопоставительного анализа эффективности сравниваемых препаратов в динамике.

На *этапе 2 (7 сут., середина периода наблюдения)* в исследуемых группах выявлены следующие значения показателя (таблица 3.4):

- в группе 1 («Хлоргексидина биглюконат», $n_1 = 100$ чел.): $46,7 \pm 6,8\%$;
- в группе 2 («Холисал», $n_2 = 100$ чел.): $16,1 \pm 1,8\%$;
- в группе 3 («Стоматофит», $n_3 = 100$ чел.): $32,4 \pm 2,7\%$;
- в группе 4 («Пародонтоцид», $n_4 = 100$ чел.): $15,1 \pm 1,9\%$.

У пациентов группы с применением хоргексидина биглюконата значение индекса на данном этапе существенно снижалось (в виде «вычета» 15,6%), но продолжало находиться в интервале, соответствующем парадонтиту легкой степени.

У пациентов группы с применением «Стоматофита» значение индекса снижалось в еще большей степени (с «вычетом» 29,9%), т.е. с уменьшением практически в 2 раза, но находилось в диапазоне значений, соответствующих гингивиту легкой степени.

Таблица 3.4 - Результаты статистического анализа показателя «папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс гингивита (РМА)» в условиях применения исследуемых стоматологических препаратов

Материал	п, измерений	М	± s	М
ЭТАП 1 («ПЕРЕД НАЧАЛОМ ЛЕЧЕНИЯ»):				
часть 1: вариационная статистика				
«Хлоргексидин»	100	62,3	9,3	0,930
«Холисал»	100	62,3	9,3	0,930
«Стоматофит»	100	62,3	9,3	0,930
«Пародонтоцид»	100	62,3	9,3	0,930
часть 2: апостериорное сравнение групп (параметрический <i>t</i> -критерий Стьюдента для несвязанных выборок, параметрический однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, критерий Шефе, <i>статистические различия считаются значимыми при p < 0,05</i>)				
независимые группы	«Хлоргексидин» (n ₁ = 100 чел.)	«Холисал» (n ₂ = 100 чел.)	«Стоматофит» (n ₃ = 100 чел.)	«Пародонтоцид» (n ₄ = 100 чел.)
«Хлоргексидин» (n ₁ = 100 чел.)		0,111111	0,111111	0,111111
«Холисал» (n ₂ = 100 чел.)	0,111111		0,111111	0,111111
«Стоматофит» (n ₃ = 100 чел.)	0,111111	0,111111		0,111111
«Пародонтоцид» (n ₄ = 100 чел.)	0,111111	0,111111	0,111111	
ЭТАП 2 («7 СУТ., СЕРЕДИНА ПЕРИОДА НАБЛЮДЕНИЯ»):				
часть 1: вариационная статистика				
«Хлоргексидин»	100	46,7	6,8	0,680
«Холисал»	100	16,1	1,8	0,180
«Стоматофит»	100	32,4	2,7	0,270
«Пародонтоцид»	100	15,1	1,9	0,190
часть 2: апостериорное сравнение групп (параметрический <i>t</i> -критерий Стьюдента для несвязанных выборок, параметрический однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, критерий Шефе, <i>статистические различия считаются значимыми при p < 0,05</i>)				
независимые группы	«Хлоргексидин» (n ₁ = 100 чел.)	«Холисал» (n ₂ = 100 чел.)	«Стоматофит» (n ₃ = 100 чел.)	«Пародонтоцид» (n ₄ = 100 чел.)
«Хлоргексидин» (n ₁ = 100 чел.)		0,038222	0,039187	0,037666
«Холисал» (n ₂ = 100 чел.)	0,038222		0,032999	0,079111
«Стоматофит» (n ₃ = 100 чел.)	0,039187	0,032999		0,031879
«Пародонтоцид» (n ₄ = 100 чел.)	0,037666	0,079111	0,031879	
ЭТАП 3 («14 СУТ., ОКОНЧАНИЕ ПЕРИОДА НАБЛЮДЕНИЯ»):				
часть 1: вариационная статистика				
«Хлоргексидин»	100	38,4	3,2	0,320
«Холисал»	100	12,3	1,2	0,120
«Стоматофит»	100	20,1	2,4	0,240
«Пародонтоцид»	100	12,2	1,3	0,130

Продолжение таблицы 3.4

<i>часть 2: апостериорное сравнение групп</i> (параметрический <i>t</i> -критерий Стьюдента для несвязанных выборок, параметрический однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, критерий Шефе, <i>статистические различия считаются значимыми при $p < 0,05$</i>)				
независимые группы	«Хлоргексидин» ($n_1 = 100$ чел.)	«Холисал» ($n_2 = 100$ чел.)	«Стоматофит» ($n_3 = 100$ чел.)	«Пародонтоцид» ($n_4 = 100$ чел.)
«Хлоргексидин» ($n_1 = 100$ чел.)		0,047222	0,046533	0,048211
«Холисал» ($n_2 = 100$ чел.)	0,047222		0,039771	0,087611
«Стоматофит» ($n_3 = 100$ чел.)	0,046533	0,039771		0,029214
«Пародонтоцид» ($n_4 = 100$ чел.)	0,048211	0,087611	0,029214	

Примечание: *полужирным курсивом* выделены статистически значимые уровни различий.

У пациентов групп с применением «Холисала» и «Стоматофита» уже в середине периода наблюдения была установлена нормализация значений индекса.

Статистический анализ выявил:

- отсутствие статистически значимых различий показателя «индекс гингивита РМА» в условиях применения препаратов «Холисал» и «Пародонтоцид» ($p = 0,079111$);

- наличие статистически значимых различий этого же показателя между всеми остальными группами в составе базы сравнения ($p < 0,05$ во всех случаях межгрупповых сравнении, параметрический *t*-критерий Стьюдента для несвязанных выборок, параметрический однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, критерий Шефе).

На *этапе 3 (14 сут., окончание периода наблюдения)* в исследуемых группах выявлены следующие значения показателя (таблица 3.4):

- в группе 1 («Хлоргексидина биглюконат», $n_1 = 100$ чел.): $38,4 \pm 3,2\%$;
- в группе 2 («Холисал», $n_2 = 100$ чел.): $12,3 \pm 1,2\%$;
- в группе 3 («Стоматофит», $n_3 = 100$ чел.): $20,1 \pm 2,4\%$;
- в группе 4 («Пародонтоцид», $n_4 = 100$ чел.): $12,2 \pm 1,3\%$.

В группе пациентов с применением хлоргексидина биглюконата у многих пациентов (32%) имели место остаточные явления воспаления на уровне гингивита легкой степени.

В группе с применением препарата «Стоматофит», напротив, была достигнута нормализация значений индекса.

В группах с применением «Холисала» и «Пародонтоцида» было отмечено продолжение снижения значений индекса в пределах коридора физиологических значений (т.е. не достигая уровня 30%).

Результаты динамического исследования индекса гингивита РМА в условиях применения изучаемых препаратов представлены на рисунок 3.4.

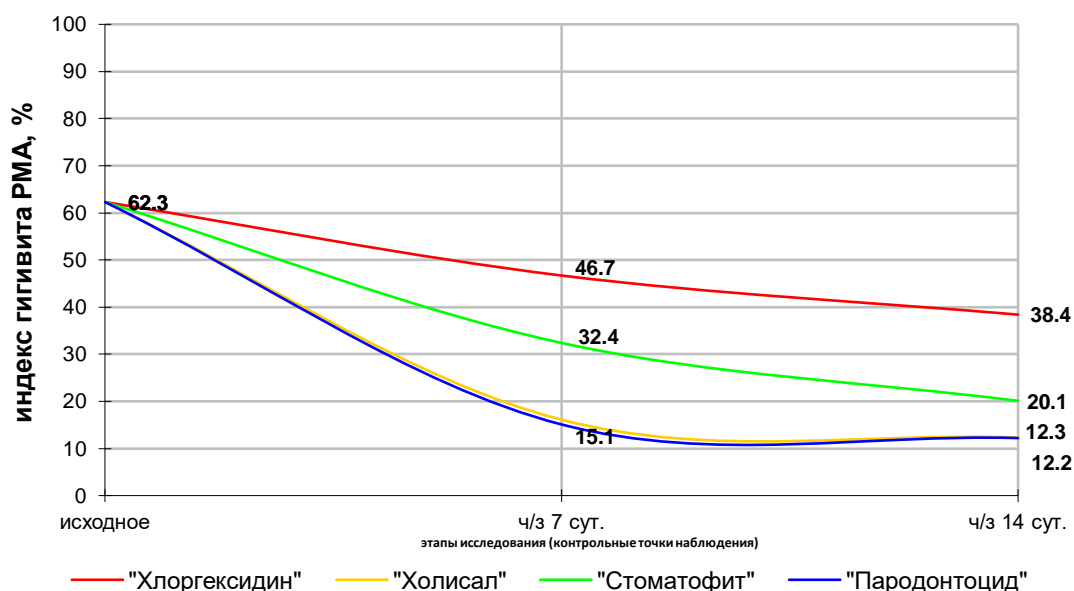


Рисунок 3.4 - Динамика папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса (РМА) в исследуемых группах, * - различия статистически значимы $p < 0,05$ по сравнению с данными до лечения.

Статистический анализ выявил:

- отсутствие статистически значимых различий показателя «индекс гингивита РМА» в условиях применения препаратов «Холисал» и «Пародонтоцид» ($p = 0,087611$);

- наличие статистически значимых различий этого же показателя между всеми остальными группами в составе базы сравнения ($p < 0,05$ во всех

случаях межгрупповых сравнений) (параметрический t-критерий Стьюдента для несвязанных выборок, параметрический однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, критерий Шефе).

Результаты статистического анализа показателя «индекс гингивита РМА» позволили построить его обоснованную рейтинговую оценку среди сравниваемых препаратов:

«Пародонтоцид» = «Холисал» > «Стоматофит» > «Хлоргексидин».

На основании рейтинговой и динамической оценки клинической эффективности сравниваемых препаратов по показателю папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса гингивита РМА при лечении пациентов с пародонтитом легкой степени наиболее эффективными препаратами в этом отношении следует считать равноценные между собой «Холисал» и «Пародонтоцид», наименее эффективным – «Хлоргексидина биглюконат». «Стоматофит» в базе сравнения занимает промежуточное положение.

При исследовании показателя «пародонтальный индекс РІ» по этапам исследования в сравниваемых группах получены следующие результаты.

На *этапе 1 (перед началом лечения)* в исследуемых группах выявлены статистически неразличимые значения показателя = $0,75 \pm 0,13$ у.е. (таблица 3.5).

Таким образом, у пациентов всех групп картина индекса соответствовала патологии пародонта легкой степени.

Таблица 3.5 - Результаты статистического анализа показателя «пародонтальный индекс (РІ)» в условиях применения исследуемых стоматологических препаратов

Материал	n, измерений	M	± s	m
ЭТАП 1 («ПЕРЕД НАЧАЛОМ ЛЕЧЕНИЯ»):				
часть 1: вариационная статистика				
«Хлоргексидин»	100	0,75	0,13	0,130
«Холисал»	100	0,75	0,13	0,130
«Стоматофит»	100	0,75	0,13	0,130
«Пародонтоцид»	100	0,75	0,13	0,130

Продолжение таблицы 3.5

<i>часть 2: апостериорное сравнение групп</i> (параметрический <i>t</i> -критерий Стьюдента для несвязанных выборок, параметрический однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, критерий Шефе, <i>статистические различия считаются значимыми при p < 0,05</i>)				
независимые группы	«Хлоргексидин» (n ₁ = 100 чел.)	«Холисал» (n ₂ = 100 чел.)	«Стоматофит» (n ₃ = 100 чел.)	«Пародонтоцид» (n ₄ = 100 чел.)
«Хлоргексидин» (n ₁ = 100 чел.)		0,111111	0,111111	0,111111
«Холисал» (n ₂ = 100 чел.)	0,111111		0,111111	0,111111
«Стоматофит» (n ₃ = 100 чел.)	0,111111	0,111111		0,111111
«Пародонтоцид» (n ₄ = 100 чел.)	0,111111	0,111111	0,111111	
ЭТАП 2 («7 СУТ., СЕРЕДИНА ПЕРИОДА НАБЛЮДЕНИЯ»):				
часть 1: вариационная статистика				
«Хлоргексидин»	100	0,39	0,02	0,0020
«Холисал»	100	0,09	0,001	0,0001
«Стоматофит»	100	0,21	0,01	0,0010
«Пародонтоцид»	100	0,09	0,001	0,0001
<i>часть 2: апостериорное сравнение групп</i> (параметрический <i>t</i> -критерий Стьюдента для несвязанных выборок, параметрический однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, критерий Шефе, <i>статистические различия считаются значимыми при p < 0,05</i>)				
независимые группы	«Хлоргексидин» (n ₁ = 100 чел.)	«Холисал» (n ₂ = 100 чел.)	«Стоматофит» (n ₃ = 100 чел.)	«Пародонтоцид» (n ₄ = 100 чел.)
«Хлоргексидин» (n ₁ = 100 чел.)		0,042777	0,041878	0,043999
«Холисал» (n ₂ = 100 чел.)	0,042777		0,041999	0,092211
«Стоматофит» (n ₃ = 100 чел.)	0,041878	0,041999		0,043888
«Пародонтоцид» (n ₄ = 100 чел.)	0,043999	0,092211	0,043888	
ЭТАП 3 («14 СУТ., ОКОНЧАНИЕ ПЕРИОДА НАБЛЮДЕНИЯ»):				
часть 1: вариационная статистика				
«Хлоргексидин»	100	0,10	0,010	0,0010
«Холисал»	100	0,07	0,001	0,0001
«Стоматофит»	100	0,09	0,001	0,0001
«Пародонтоцид»	100	0,07	0,001	0,0001
<i>часть 2: апостериорное сравнение групп</i> (параметрический <i>t</i> -критерий Стьюдента для несвязанных выборок, параметрический однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, критерий Шефе, <i>статистические различия считаются значимыми при p < 0,05</i>)				
независимые группы	«Хлоргексидин» (n ₁ = 100 чел.)	«Холисал» (n ₂ = 100 чел.)	«Стоматофит» (n ₃ = 100 чел.)	«Пародонтоцид» (n ₄ = 100 чел.)
«Хлоргексидин» (n ₁ = 100 чел.)		0,039888	0,037981	0,036992
«Холисал» (n ₂ = 100 чел.)	0,039888		0,039878	0,082971
«Стоматофит» (n ₃ = 100 чел.)	0,037981	0,039878		0,026789
«Пародонтоцид» (n ₄ = 100 чел.)	0,036992	0,082971	0,026789	

Примечание: *полужирным курсивом* выделены статистически значимые уровни различий.

Соответственно, статистический анализ выявил отсутствие статистически значимых различий показателя «пародонтальный индекс PI» в сравниваемых группах (параметрический t-критерий Стьюдента для несвязанных выборок, параметрический однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, критерий Шефе, $p = 0,111111$ во всех случаях межгрупповых сравнений). На этом основании группы следует признать исходно неразличимыми и пригодными для дальнейшего сопоставительного анализа эффективности сравниваемых препаратов в динамике.

На *этапе 2 (7 сут., середина периода наблюдения)* в исследуемых группах выявлены следующие значения показателя (таб. 5):

- в группе 1 («Хлоргексидина биглюконат», $n_1 = 100$ чел.): $0,39 \pm 0,02$ у.е.;
- в группе 2 («Холисал», $n_2 = 100$ чел.): $0,09 \pm 0,001$ у.е.;
- в группе 3 («Стоматофит», $n_3 = 100$ чел.): $0,21 \pm 0,01$ у.е.;
- в группе 4 («Пародонтоцид», $n_4 = 100$ чел.): $0,09 \pm 0,001$ у.е.

У пациентов группы с применением хоргексидина биглюконата значение индекса на данном этапе существенно снижалось (в виде «вычета» $0,36 \pm 0,11$ у.е.), но у статистически значимого количества пациентов (32%) продолжало находиться в интервале, соответствующем патологии парадонта легкой степени.

У пациентов группы с применением «Стоматофита» значение индекса снижалось в еще большей степени (с «вычетом» $0,54 \pm 0,29$ у.е.), но у минимального количества пациентов (12%) все-таки продолжало находиться в диапазоне значений, соответствующих патологии пародонта легкой степени.

У пациентов групп, где применялись «Холисал» и «Стоматофит», уже в середине периода наблюдения была выявлена нормализация значений индекса.

Статистический анализ выявил:

- отсутствие статистически значимых различий показателя «пародонтальный индекс PI» в условиях применения препаратов «Холисал» и «Пародонтоцид» ($p = 0,092211$);

- наличие статистически значимых различий этого же показателя между всеми остальными группами в составе базы сравнения ($p < 0,05$ во всех случаях межгрупповых сравнений) (параметрический t-критерий Стьюдента для несвязанных выборок, параметрический однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, критерий Шефе).

На *этапе 3 (14 сут., окончание периода наблюдения)* в исследуемых группах выявлены следующие значения показателя (таблица 3.5):

- в группе 1 («Хлоргексидина биглюконат», $n_1 = 100$ чел.): $0,1 \pm 0,01$ у.е.;

- в группе 2 («Холисал», $n_2 = 100$ чел.): $0,07 \pm 0,001$ у.е.;

- в группе 3 («Стоматофит», $n_3 = 100$ чел.): $0,09 \pm 0,001$ у.е.;

- в группе 4 («Пародонтоцид», $n_4 = 100$ чел.): $0,07 \pm 0,001$ у.е.

В группе пациентов с применением хлоргексидина биглюконата у многих пациентов (32%) имели место остаточные явления воспаления на уровне «патологии парадонта» легкой степени. В группе с применением препарата «Стоматофит», напротив, была достигнута нормализация значений индекса. В группах с применением «Холисала» и «Пародонтоцида» было отмечено продолжение снижения индекса в пределах коридора физиологических значений (т.е. не достигая уровня $0,1$ у.е.).

Статистический анализ выявил:

- отсутствие статистически значимых различий показателя «пародонтальный индекс PI» в условиях применения препаратов «Холисал» и «Пародонтоцид» ($p = 0,082971$);

- наличие статистически значимых различий этого же показателя между всеми остальными группами в составе базы сравнения ($p < 0,05$ во всех случаях межгрупповых сравнении) (параметрический t-критерий Стьюдента для

несвязанных выборок, параметрический однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, критерий Шефе).

Результаты динамического исследования пародонтального индекса PI в условиях применения изучаемых препаратов представлены на рисунке 3.5.

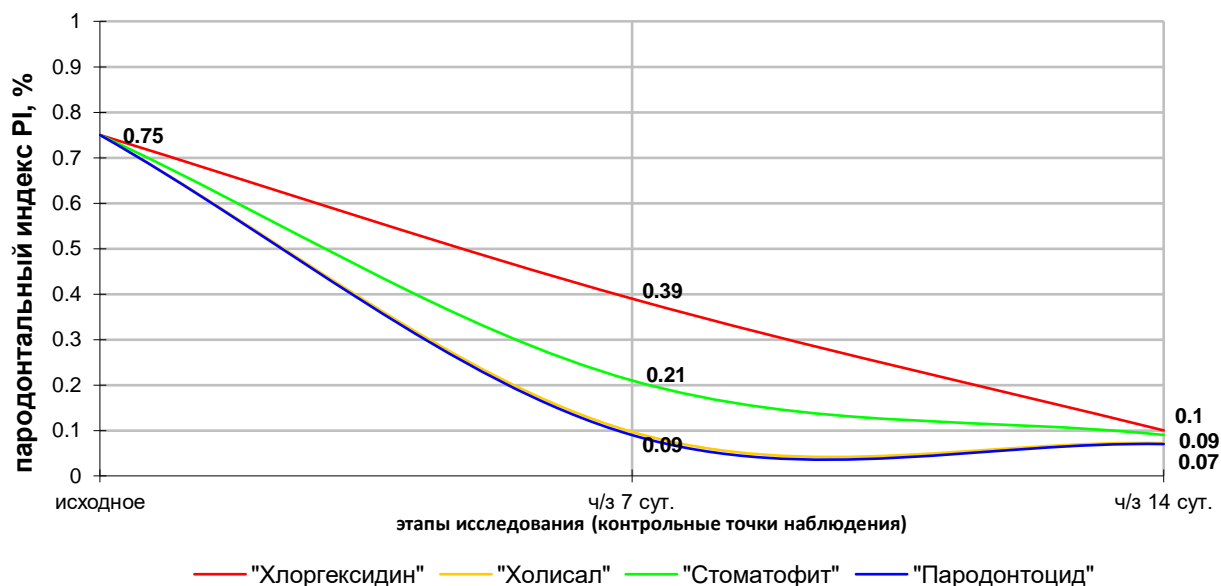


Рисунок 3.5 - Динамика пародонтального индекса PI в исследуемых группах, * - различия статистически значимы $p < 0,05$ по сравнению с данными до лечения

Результаты статистического анализа показателя «пародонтальный индекс PI» позволили построить его обоснованную рейтинговую оценку среди сравниваемых препаратов:

«Пародонтоцид» = «Холисал» > «Стоматофит» > «Хлоргексидин».

На основании рейтинговой и динамической оценки клинической эффективности сравниваемых препаратов по показателю пародонтального индекса PI при лечении пациентов с пародонтитом легкой степени наиболее эффективными препаратами в этом отношении следует считать равноценные между собой «Холисал» и «Пародонтоцид», наименее эффективным – «Хлоргексидина биглюконат». «Стоматофит» в базе сравнения занимает промежуточное положение.

При исследовании показателя «кровоточивость десневой борозды» по этапам исследования в сравниваемых группах получены следующие результаты.

На *этапе 1 (перед началом лечения)* в каждой из исследуемых групп у всех 100% пациентов данный симптом был определен как положительный. На этом основании группы следует признать исходно неразличимыми и пригодными для дальнейшего сопоставительного анализа эффективности сравниваемых препаратов в динамике.

На *этапе 2 (7 сут., середина периода наблюдения)* в исследуемых группах выявлено следующее количество пациентов с положительным симптомом:

- в группе 1 («Хлоргексидина биглюконат», $n_1 = 100$ чел.): 41% (41 из 100 чел.);
- в группе 2 («Холисал», $n_2 = 100$ чел.): 41% (41 из 100 чел.);
- в группе 3 («Стоматофит», $n_3 = 100$ чел.): 52% (52 из 100 чел.);
- в группе 4 («Пародонтоцид», $n_4 = 100$ чел.): 41% (41 из 100 чел.).

Очевидно, что в каждой из групп происходит снижение относительного количества пациентов с наличием кровоточивости. Однако, в группах с применением хлоргексидина биглюконата, «Холисала» и «Пародонтоцида» величина снижения является идентичной и составляет 59%, в группе с применением «Стоматофита» уровень эффективности «отстает» от других групп на 11%.

На *этапе 3 (14 сут., окончание периода наблюдения)* в исследуемых группах выявлено следующее количество пациентов с положительным симптомом:

- в группе 1 («Хлоргексидина биглюконат», $n_1 = 100$ чел.): 5% (5 из 100 чел.);
- в группе 2 («Холисал», $n_2 = 100$ чел.): 5% (5 из 100 чел.);
- в группе 3 («Стоматофит», $n_3 = 100$ чел.): 15%;
- в группе 4 («Пародонтоцид», $n_4 = 100$ чел.): 5% (5 из 100 чел.).

Установлено, что в конце периода наблюдения достигается еще большее снижение относительного количества случаев кровоточивости десневой борозды. При этом в группах с применением хлоргексидина биглюконата, «Холисала» и «Пародонтоцида» величина снижения продолжает оставаться идентичной и составляет 95%. В группе с применением «Стоматофита» количество пациентов с положительным симптомом кровоточивости в 3 раза больше.

Результаты динамического исследования относительного количества пациентов с положительным симптомом кровоточивости десневой борозды в условиях применения изучаемых препаратов представлены на рисунке 3.6.

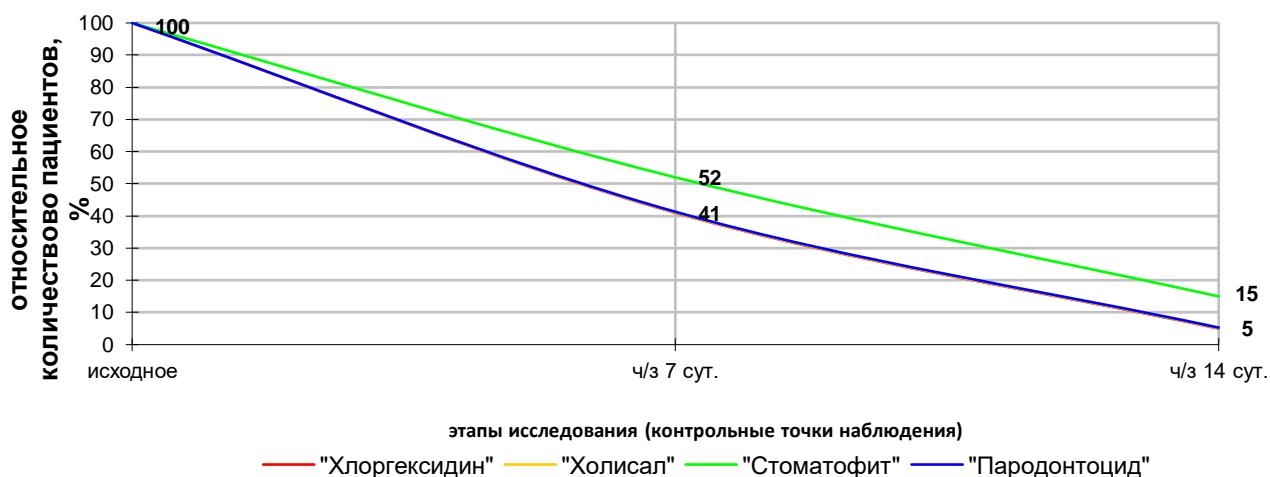


Рисунок 3.6 - Динамика относительного количества пациентов с положительным симптомом кровоточивости десневой борозды в исследуемых группах, * - различия статистически значимы $p < 0,05$ по сравнению с данными до лечения

Результаты статистического анализа изолированного показателя «кровоточивость десневой борозды» позволили построить его обоснованную рейтинговую оценку среди сравниваемых препаратов:

«Хлоргексидин» = «Холисал» = «Пародонтоцид» > «Стоматофит».

На основании рейтинговой и динамической оценки клинической эффективности сравниваемых препаратов по показателю кровоточивости десневой борозды (после зондирования) при лечении пациентов с пародонтитом

легкой степени наиболее эффективными препаратами в этом отношении следует считать сопоставимые между собой «Хлоргексидин», «Холисал» и «Пародонтоцид», наименее эффективным – «Стоматофит».

3.1.1.5. Результаты исследования осложнений

Относительное количество случаев осложнений в сравниваемых группах с применением препаратов «Хлоргексидина биглюконат», «Холисал», «Стоматофит» и «Пародонтоцид» составило 24%, 12%, 10% и 3% соответственно.

Далее, при детализации видов осложнений среди них были обнаружены кандидоз, визуальные признаки местной аллергической реакции и атрофические изменения слизистой. При оценке их распределения между сравниваемыми группами были установлены следующие данные.

Относительное количество случаев кандидоза слизистой составило:

- в группе 1 («Хлоргексидина биглюконат», $n_1 = 100$ чел.): 7% (7 из 100 чел.);
- в группе 2 («Холисал», $n_2 = 100$ чел.): 2% (2 из 100 чел.);
- в группе 3 («Стоматофит», $n_3 = 100$ чел.): 2% (2 из 100 чел.);
- в группе 4 («Пародонтоцид», $n_4 = 100$ чел.): 2% (2 из 100 чел.).

Рейтинг сравниваемых препаратов по данному осложнению имел вид:

«Холисал» = «Стоматофит» = «Пародонтоцид» > «Хлоргексидин».

Относительное количество случаев местноаллергических поражений слизистой составило:

- в группе 1 («Хлоргексидина биглюконат», $n_1 = 100$ чел.): 15% (15 из 100 чел.);
- в группе 2 («Холисал», $n_2 = 100$ чел.): 10% (10 из 100 чел.);
- в группе 3 («Стоматофит», $n_3 = 100$ чел.): 8% (8 из 100 чел.);
- в группе 4 («Пародонтоцид», $n_4 = 100$ чел.): 1% (1 из 100 чел.).

Рейтинг сравниваемых препаратов по данному осложнению имел вид:

«Пародонтоцид» > «Стоматофит» > «Холисал» > «Хлоргексидин».

Относительное количество осложнений, развившихся в оцениваемых группах, представлено на рисунках 3.7 - 3.10.

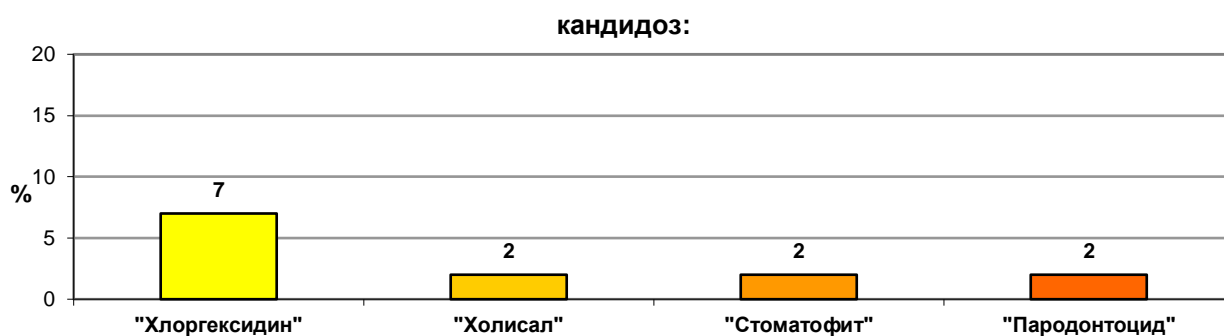


Рисунок 3.7 - Количество случаев кандидоза в исследуемых группах

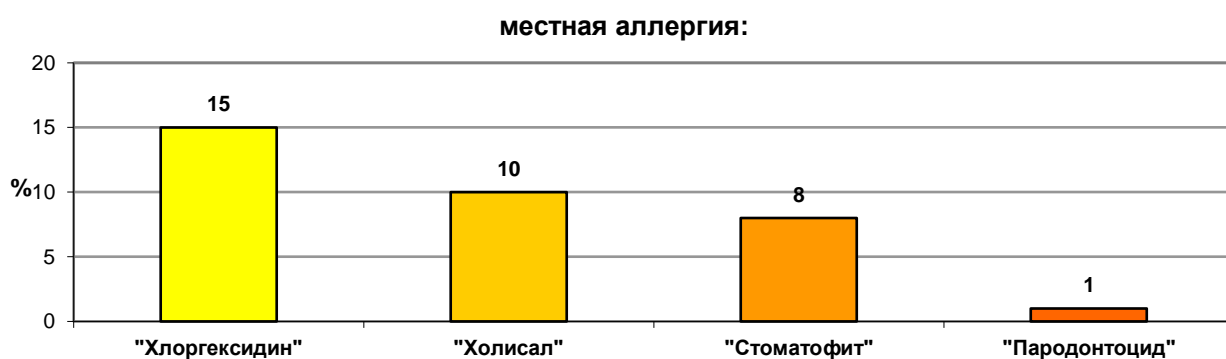


Рисунок 3.8 – Количество случаев местной аллергии в исследуемых группах.

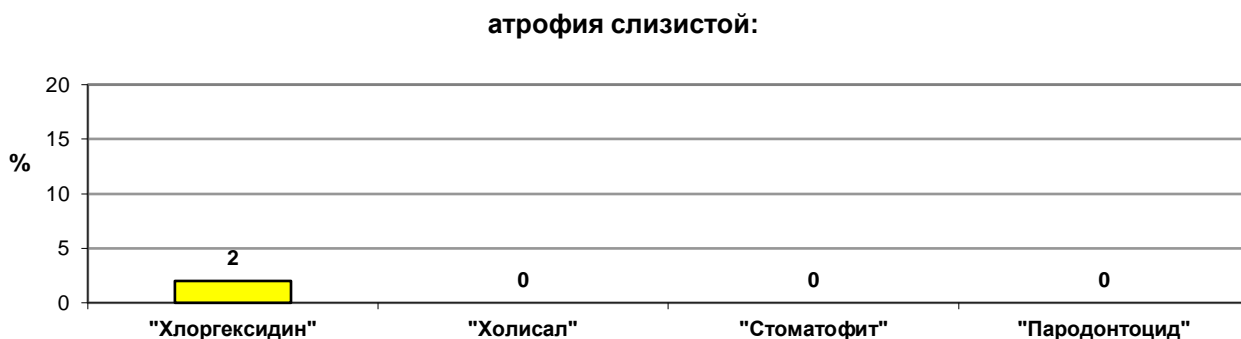


Рисунок 3.9 – Количество случаев атрофии слизистой в исследуемых группах.



Рисунок 3.10 - Профили осложнений в сравниваемых группах

Относительное количество случаев атрофических поражений слизистой составило:

- в группе 1 («Хлоргексидина биглюконат», $n_1 = 100$ чел.): 2% (2 из 100 чел.);
- в группе 2 («Холисал», $n_2 = 100$ чел.): 1% (1 из 100 чел.);
- в группе 3 («Стоматофит», $n_3 = 100$ чел.): 0%;
- в группе 4 («Пародонтоцид», $n_4 = 100$ чел.): 0%.

Рейтинг сравниваемых препаратов по данному осложнению имел вид:
«Стоматофит» = «Пародонтоцид» > «Холисал» > «Хлоргексидин».

Рейтинг интегрального показателя осложнений в условиях применения изучаемых препаратов, соответственно, представился как:

«Пародонтоцид» > «Стоматофит» > «Холисал» > «Хлоргексидин».

Таким образом, следует заключить, что в аспекте развития осложнений хлоргексидина биглюконат представляет собой наиболее «проблемный» препарат, «Пародонтоцид» показывает максимальный уровень несопряженности применения с развитием осложнений, «Холисал» и «Стоматофит» занимают промежуточное место в рейтинге с преимуществом со стороны стоматофита.

3.1.1.6. Результаты оценки интегрального показателя клинической эффективности изучаемых препаратов при пародонтите легкой степени

Производя многокритериальное сравнение четырех изучаемых препаратов по 5 критериям (антисептической активности (1 показатель), противовоспалительной активности (1 показатель), репаративной активности (1 показатель), комплексному пародонтальному статусу (3 показателя) и осложнениям (3 показателя)), статистический расчет интегрального показателя клинической эффективности сравниваемых препаратов с помощью метода суммы мест показал следующие результаты (таблица 3.6).

Таблица 3.6 - Интегральная рейтинговая оценка клинической эффективности сравниваемых препаратов

место в рейтинге по:	сравниваемые группы			
	«Хлоргексидин» (n ₁ = 100)	«Холисал» (n ₂ = 100)	«Стоматофит» (n ₃ = 100)	«Пародонтоцид» (n ₄ = 100)
-микробному числу	1	2	3	4
-нейтрофильной инфильтрации	3	1	2	1
-глубине пародонтального кармана	3	2	2	1
-индексу РМА	3	1	2	1
-индексу РІ	3	1	2	1
-кровоточивости десневой борозды	1	1	1	2
-кандидозу слизистой	2	1	1	1
-местной аллергии слизистой	4	3	2	1
-атрофии слизистой	3	2	1	1
Сумма:	23	14	16	13
Кол-во рейтинговых параметров:	9	9	9	9
М	2,26	1,56	1,78	1,44
Итоговый рейтинг, место:	4	2	4	1

Результаты, представленные в таблице 3.6, позволили представить обоснованную интегральную рейтинговую оценку клинической эффективности сравниваемых препаратов:

«Пародонтоцид» > «Холисал» > «Стоматофит» > «Хлоргексидин».

На основании этой оценки следует заключить, что в аспекте суммарной клинической эффективности среди базы сравнения наиболее адаптивным препаратом к ситуации лечения пародонтита легкой степени следует признать «Пародонтоцид», наименее адаптивным – «Хлоргексидина биглюконат». «Холисал» и «Стоматофит» занимают одинаковое промежуточное положение.

3.1.2. Результаты исследования эффективности изучаемых препаратов при пародонтите легкой степени по дополнительным условиям применения

3.1.2.1. Результаты исследования органолептических качеств

При количественном подсчете мнений пациентов относительно органолептических (прежде всего – вкусовых) свойств сравниваемых препаратов были получены следующие результаты (таблица 3.7).

Таблица 3.7 - Результаты анкетирования пациентов (n = 100 чел.) для сравнительной оценки органолептических свойств исследуемых препаратов

Препарат	препарату присвоено следующее место в рейтинге	отн. кол-во пациентов, осуществивших выбор, %
«Хлоргексидина биглюконат»	1 («первое»)	0
	2 («второе»)	0
	3 («третье»)	0
	4 («четвертое»)	100
«Холисал»	1 («первое»)	0
	2 («второе»)	100
	3 («третье»)	0
	4 («четвертое»)	0
«Стоматофит»	1 («первое»)	0
	2 («второе»)	0
	3 («третье»)	100
	4 («четвертое»)	0
«Пародонтоцид»	1 («первое»)	100
	2 («второе»)	0
	3 («третье»)	0
	4 («четвертое»)	0

Данные, представленные в таблице 3.7, показывают отсутствие какой-либо рассогласованности мнений пациентов относительно органолептических качеств сравниваемых стоматологических препаратов. Это позволило установить и объективизировать их следующий рейтинг:

«Пародонтоцид» > «Холисал» > «Стоматофит» > «Хлоргексидин».

Было установлено, по мнению пациентов «хорошими» вкусовыми качествами обладают препараты «Пародонтоцид» и «Холисал», «плохими» – «Стоматофит» и «Хлоргексидина биглюконат». При этом в пределах базы сравнения наилучшую органолептическую оценку получил «Пародонтоцид», наихудшую – «Хлоргексидина биглюконат».

3.1.2.2. Результаты исследования ситуационной доступности

При количественной оценке ситуационной доступности сравниваемых препаратов ее уровень при запросе данных по каждому препарату у репрезентативного количества фиксированных аптечных организаций ($n = 100$) в пределах Центрально-черноземного региона были получены следующие данные:

- в группе 1 («Хлоргексидина биглюконат», $n_1 = 100$ чел.): 94%;
- в группе 2 («Холисал», $n_2 = 100$ чел.): 51%;
- в группе 3 («Стоматофит», $n_3 = 100$ чел.): 52%;
- в группе 4 («Пародонтоцид», $n_4 = 100$ чел.): 24%.

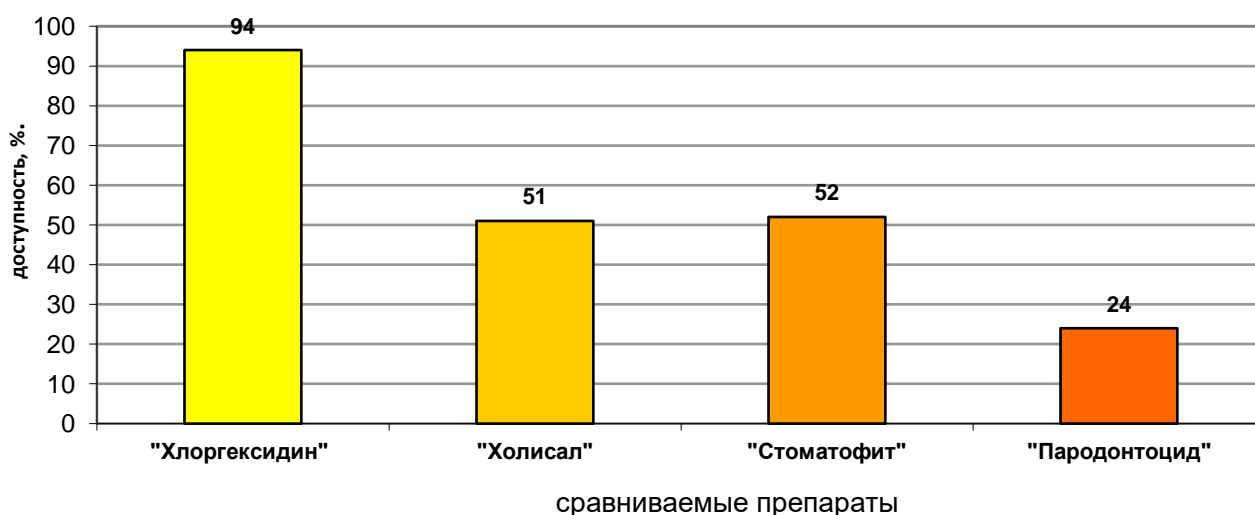


Рисунок. 3.11 - Уровень ситуационной доступности сравниваемых препаратов для лечения пародонтита легкой степени

На этом основании для изучаемых препаратов был получен следующий рейтинг ситуационной доступности (рисунок 3.11):

«Хлоргексидин» > «Холисал» \approx «Стоматофит» > «Пародонтоцид».

Таким образом, препаратом с практически абсолютным уровнем ситуационной доступности (94%) продолжает оставаться хлоргексидина биглюконат, наименее доступным (на уровне 24%) на период исследования являлся «Пародонтоцид». «Промежуточное» положение в рейтинге ситуационной доступности (на приблизительном 50%-м уровне) занимают «Холисал» и «Стоматофит» с различием в 1%.

3.1.2.3 Результаты оценки интегрального показателя эффективности по дополнительным условиям применения изучаемых препаратов при пародонтите легкой степени

Производя многокритериальное сравнение четырех изучаемых препаратов по 3 критериям (органолептических качеств, экономической и ситуационной доступности), статистический расчет интегрального показателя эффективности сравниваемых препаратов по дополнительным условиям применения с помощью метода суммы мест показал следующие результаты (таблица 3.8).

Таблица 3.8 - Интегральная рейтинговая оценка эффективности сравниваемых препаратов по дополнительным условиям применения

место в рейтинге по:	сравниваемые группы			
	«Хлоргексидин» (n ₁ = 100)	«Холисал» (n ₂ = 100)	«Стоматофит» (n ₃ = 100)	«Пародонтоцид» (n ₄ = 100)
органолептическим качествам	4	2	3	1
ситуационной доступности	1	3	2	4
Сумма:	6	8	9	7
Кол-во рейтинговых параметров:	3	3	3	3
М	2	2,7	3	2,3
Итоговый рейтинг, место:	1	3	4	2

Результаты, представленные в таблице 3.8, позволили представить обоснованную интегральную рейтинговую оценку эффективности сравниваемых препаратов по дополнительным условиям применения:

«Хлоргексидин» > «Пародонтоцид» > «Холисал» > «Стоматофит».

На основании этой оценки следует заключить, что в аспекте суммарной эффективности по дополнительным условиям применения среди препаратов базы сравнения наиболее эффективным следует признать «Хлоргексидина биглюконат», наименее адаптивным – «Стоматофит». «Пародонтоцид» и «Холисал» занимают соответствующие второе и третье место в рейтинге.

3.1.3. Результаты оценки интегрального показателя комплексной эффективности изучаемых препаратов при пародонтите легкой степени

На основании анализа всех результатов первой стадии исследования, включившей статистическое изучение показателей клинической эффективности (антисептической, противовоспалительной, репаративной активности, состояния тканей пародонта и уровня осложнений) и эффективности по дополнительным условиям применения (органолептических свойств и ситуационной доступности) сравниваемых препаратов, с помощью метода суммы мест представилось возможным рассчитать интегральный показатель их комплексной эффективности.

База сравнения, включившая все изучаемые препараты и рейтинговые показатели эффективности их применения, представлена в таблице 3.9.

Таблица 3.9 - Интегральная рейтинговая оценка комплексной эффективности сравниваемых препаратов для лечения пародонтита легкой степени

место в рейтинге по:	сравниваемые группы			
	«Хлоргексидин» (n ₁ = 100)	«Холисал» (n ₂ = 100)	«Стоматофит» (n ₃ = 100)	«Пародонтоцид» (n ₄ = 100)
- микробному числу	1	2	3	4
- нейтрофильной инфильтрации	3	1	2	1

Продолжение таблицы 3.9

- глубине пародонтального кармана	3	2	2	1
- индексу РМА	3	1	2	1
- индексу РІ	3	1	2	1
- кровоточивости десневой борозды	1	1	1	2
- кандидозу слизистой	2	1	1	1
- местной аллергии слизистой	4	3	2	1
- атрофии слизистой	3	2	1	1
-органолептическим свойствам	4	2	3	1
- ситуационной доступности	1	3	2	4
Сумма:	28	19	21	18
Кол-во рейтинговых параметров:	11	11	11	11
М	2,55	1,73	1,9	1,64
Итоговый рейтинг, место:	4	2	3	1

Собственно интегральные показатели комплексной эффективности по каждому сравниваемому препарату представлены в нижней части таблицы 3.9.

Они позволяют привести их обоснованный рейтинг:

«Пародонтоцид» > «Холисал» > «Стоматофит» > «Хлоргексидин».

Из этих данных видно, что наиболее оптимальным препаратом с позиции многокритериальной оптимизации с охватом всех оцениваемых в настоящем исследовании показателей и свойств является «Пародонтоцид», наименее оптимальным – «Хлоргексидина биглюконат», «Холисал» и «Стоматофит» занимают «промежуточное» положение в рейтинге с преимуществом со стороны «Холисала».

Результаты первой стадии исследования являются эмпирическим подтверждением части выдвинутой научной гипотезы о том, что интегральная оценка эффективности позволяет определить оптимальные препараты оральных антисептиков.

Совокупные результаты первой стадии исследования с анализом сравниваемых препаратов по интегральным показателям эффективности и

дифференцированным терапевтическим свойствам были использованы при разработке оптимизированной программы лечения пародонтита легкой степени, которая была реализована и статистически оценена на последующей второй стадии исследования.

3.2. Результаты второй стадии исследования (сравнительный анализ эффективности традиционного подхода и оптимизированной программы лечения пародонтита легкой степени)

Для улучшения результативности применяемого лечения пародонтита легкой степени в составе настоящей стадии исследования была разработана и апробирована оптимизированная терапевтическая программа. Она была разработана на основе полученных в предыдущей стадии исследования данных о:

- закономерностях действия изучаемых препаратов в клинической ситуации пародонтита легкой степени;
- их фактической эффективности на основании многокритериальных оценок.

Основной целью разработки программы явилось повышение эффективности традиционного лечения при сохранении высокого уровня доступности для использования.

Для реализации цели разработки были применены следующие принципы:

принцип 1: мультимодальный подход – комбинированное применение двух препаратов с различными максимально выраженными (по сравнению с препаратами-аналогами) желаемыми терапевтическими эффектами; это направлено на достижение полноценного лекарственного синергизма и взаимное «перекрытие» недостатков каждого из препаратов, включенных в лекарственную комбинацию;

принцип 2: реализация принципиальных терапевтических эффектов, которые должна обеспечивать лечебная программа (антисептический, противовоспалительный, репаративный);

принцип 3: ограничение повышения продолжительности «стандартного» периода активной фазы лечения (14 сут.);

принцип 4: техническая простота и удобство использования (эргономичность);

принцип 5: высокий уровень доступности терапевтической программы к использованию.

Мультимодальный подход реализуется за счет того, что в лекарственную комбинацию были включены 2 препарата – «Хлоргексидина биглюконат» и «Пародонтоцид». Как известно из результатов первой стадии исследования, данные препараты существенно отличаются друг от друга по уровню, прежде всего, антисептической и противовоспалительной активности.

Реализация принципиальных терапевтических эффектов обеспечивается за счет того, что хлоргексидин из всех препаратов базы сравнения обладает наиболее выраженным антисептическим действием. Однако, при этом по сравнению с фитопрепаратами («Стоматофитом», «Пародонтоцидом») его противовоспалительная и репаративная активность явно недостаточны. С целью сохранения максимальной антисептической эффективности лечения и добавления к нему максимальной противовоспалительной и репаративной эффективности хлоргексидин в составе разработанной программы «дополняется» фитопрепаратом «Пародонтоцид». Последний имеет максимальный уровень противовоспалительной и репаративной активности, но антисептическая эффективность его ниже, чем у препаратов-аналогов. Таким образом, комбинированная программа «Хлоргексидин + Пародонтоцид» направлена на перманентное поддержание максимального антисептического, противовоспалительного и репаративного эффектов, чего, согласно результатам первой стадии исследования, не имеет места при монотерапии.

Конкретно выбор фитопрепарата «Пародонтоцид» для включения в схему комплексного лечения обусловлен его следующими характеристиками (в сравнении с изученными препаратами-аналогами):

- 1) максимальный наряду с «Холисалом» противовоспалительный эффект и влияние на комплексный пародонтальный статус, определяемый по индексам РМА и РІ;
- 2) максимально выраженный репаративный эффект;
- 3) минимальное количество осложнений;
- 4) лучшие среди аналогов органолептические качества и имеет за счет этого максимальный комплаенс среди исследуемого контингента стоматологических пациентов;

Избежание повышения продолжительности «стандартного» периода активной фазы лечения (14 сут.) реализуется за счет того, что (как показывают результаты, представленные ниже) у абсолютного большинства пациентов полное купирование явлений пародонтита наступает уже в середине периода наблюдения.

Эргономичность использования программы реализуется за счет того, что техника способа практически не отличается от традиционного лечения с выбором только одного препарата (сложность лечения не повышается).

Высокий уровень доступности терапевтической программы к использованию реализуется за счет того, что даже комбинированное лечение с использованием хлоргексидина биглюконата и «Пародонтоцида» имеет меньшую стоимость, чем монолечение с использованием «Холисала» (в 2 раза) и «Стоматофита» (в 2,4 раза).

В структурированном виде разработанная программа представлена на рисунке 3.12. Она включает (после предэтапа предварительного осмотра пациента, его соответствия легкой степени и определения показаний к активному лечению), 3 последовательных этапа с заменой и комбинированием препаратов в течение периода активной фазы лечения (14 сут.):

этап 1: 1-5-й день лечения: только «Хлоргексидин»;

этап 2: 6-10-й день лечения: «Хлоргексидин» + «Пародонтоцид»;

этап 3: 11-14-й день лечения: только «Пародонтоцид».

Применение программы заканчивается постэтапом контроля результативности (рисунок 3.12).

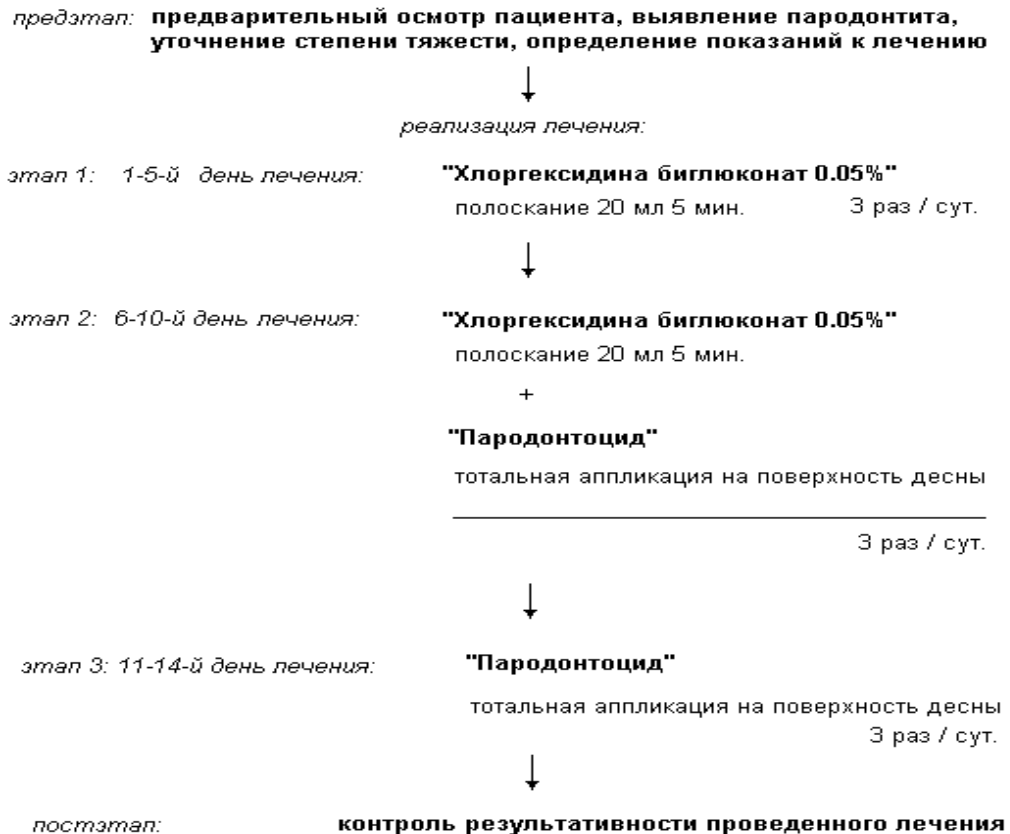


Рисунок 3.12 - Оптимизированная программа терапевтического этапа лечения пародонтита легкой степени, разработанная на основании результатов первой стадии настоящего исследования

С целью верификации действительного уровня эффективности разработанной лечебной программы произведено ее исследование в сравнении с традиционным подходом. Был изучен ключевой параметр эффективности активного лечения пародонтита – относительное количество пациентов в группе с полностью купированными явлениями этого заболевания.

Полное купирование явлений пародонтита констатировалось при одновременном соответствии конкретного пациента 3 критериям:

- значение папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса гингивита РМА от 0 до 29%;
- значение пародонтального индекса PI = 0 баллов;
- отсутствие кровоточивости десневой борозды при зондировании.

При несоответствии конкретного пациента хотя бы одному из указанных критериев заключение о полном купировании у него явлений пародонтита не принималось.

Этот комплексный параметр (одновременное соответствие трем указанным критериям) был оценен в контрольных точках наблюдения (этапах), эквивалентных таковым в первой стадии исследования – «до начала лечения», «7 сут., середина периода наблюдения» и «14 сут., окончание периода наблюдения».

Результаты эмпирической проверки эффективности разработанной программы (верификации) представлены на рисунке 3.13.

Из данных, представленных на рисунке 3.13, видно, что исходно в обеих сравниваемых группах («традиционный подход» и «разработанная программа») не было пациентов с купированными явлениями пародонтита (0% в обоих случаях). Далее, при динамической оценке относительного количества пациентов без явлений пародонтита в сравниваемых группах появились статистически значимые различия.

Так, на *этапе «7 сут., середина периода наблюдения»* в группе с применением «традиционного подхода» ($n_1 = 100$ чел.) относительное количество пациентов с полностью купированными явлениями пародонтита составило статистическое меньшинство, а именно – 49% (49 из 100 чел.) (рисунок 3.13).

В группе с применением разработанной программы количество таких же пациентов составило статистическое большинство, а именно – 76% (76 из 100 чел.) (рисунок 3.13).

Межгрупповое преимущество со стороны основной группы на промежуточном этапе наблюдения составило 27% (27 из 100 чел.).

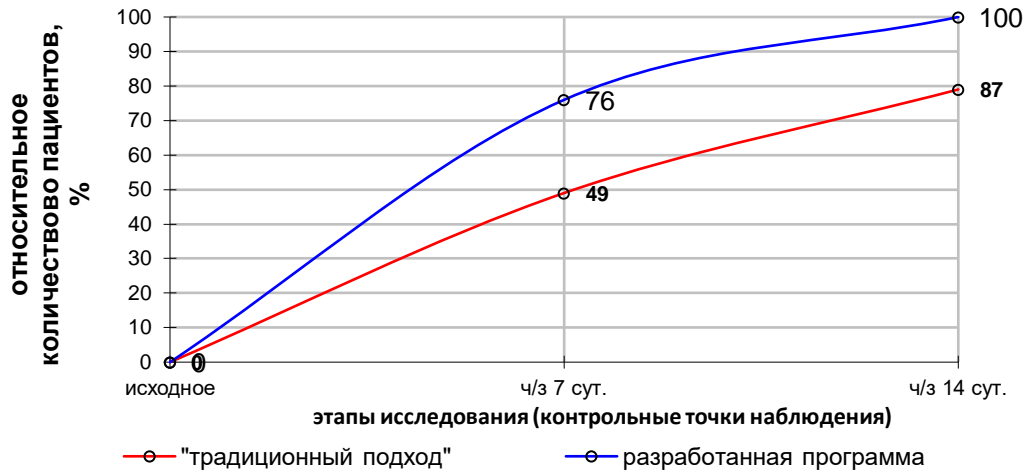


Рисунок 3.13 - Динамика относительного количества пациентов с полностью купированными явлениями пародонтита в исследуемых группах

Далее, на *этапе «14 сут, окончание периода наблюдения»* в группе с применением «традиционного подхода» ($n_1 = 100$ чел.) относительное количество пациентов с полностью купированными явлениями пародонтита составило 87% (87 из 100 чел.) (рис. 3.13). Это говорит о том, что даже к завершению фазы активного лечения в условиях применения «традиционного подхода» 13% пациентов имеют резидуальные явления пародонтита.

В группе с применением разработанной программы количество пациентов без явлений пародонтита составило 100% (т.е. весь состав группы) (рисунок 3.13).

Межгрупповое преимущество со стороны основной группы на окончательном этапе наблюдения составило 21% (21 из 100 чел.). Помимо этого количественного преимущества следует выделить качественное преимущество разработанной программы: только в группе с ее применением достигнут «тотальный охват» в отношении излеченности.

Далее, при анализе осложнений при использовании сравниваемых подходов к лечению пародонтита было установлено следующее.

В *контрольной группе («традиционный подход», $n_1 = 100$ чел.)* имела место следующая качественно-количественная картина осложнений: кандидоз – 3% случаев (3 из 100 чел.), местноаллергические проявления – 7% случаев (7 из 100

чел.), атрофические изменения слизистой – 2% случаев (2 из 100 чел.) (рисунки 3.7-3.10). Как и в первой стадии исследования, развитие осложнений лечения составило статистическое меньшинство случаев в группе, но они объективно существовали.

В основной группе («разработанная программа», $n_2 = 100$ чел.) качественно-количественная картина осложнений выглядела как: кандидоз – 3% случаев (3 из 100 чел.), местноаллергические проявления – 1% случаев (1 из 100 чел.), атрофические изменения слизистой – 0% случаев (рисунки 3.7-3.10).

Таким образом, при детализации межгрупповых различий по осложнениям, следует отметить, что использование разработанной программы не влияет на риск развития кандидоза, но существенно снижает % местноаллергических реакций (с 7 до 1%) и полностью предотвращает развитие атрофических изменений слизистой (рисунок 3.14).

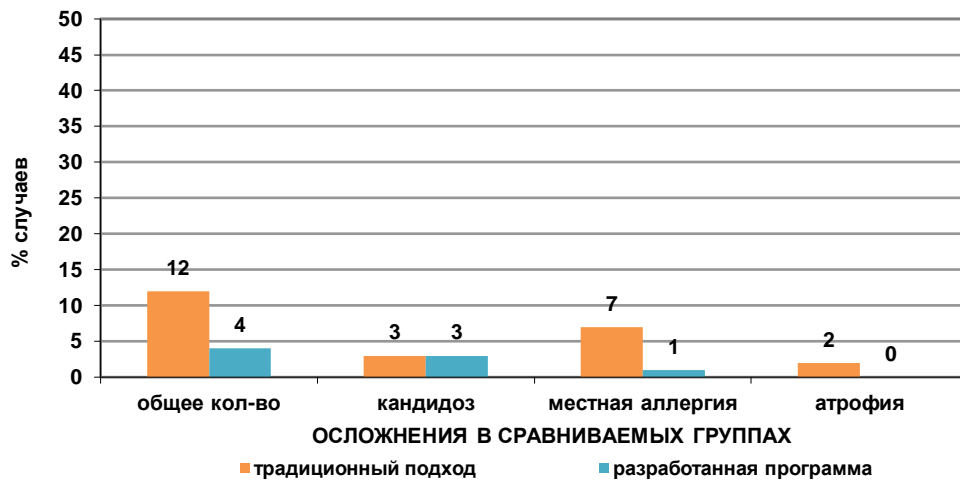


Рисунок 3.14 - Профили осложнений в условиях применения традиционного подхода и разработанной программы лечения ХГПЛС

При подсчете общего количества осложнений было установлено, что их количество в контрольной группе составило 12%, в основной – 4% случаев. Следовательно, в широком смысле использование разработанной программы вместо традиционного подхода снижает фактическое развитие осложнений в 3 раза.

Результаты второй стадии исследования являются эмпирическим подтверждением выдвинутых научных гипотез о том, что интегральная оценка эффективности позволяет определить оптимальные препараты оральных антисептиков и разработать на их основе оптимизированную программу терапевтического этапа лечения пародонтита легкой степени, и о том, что разработанная оптимизированная программа терапевтического этапа повышает эффективность лечения пародонтита легкой степени по сравнению с «традиционным подходом».

Помимо этого, результаты обеих стадий свидетельствуют об адекватности предложенной концептуальной модели исследования.

Таким образом, следует заключить, что разработанная программа лечения пародонтита легкой степени, включающая комбинированное использование «классического» антисептика хлоргексидина биглюконата и фитопрепарата «Пародонтоцид» в предлагаемом режиме устраняет недостатки «традиционного подхода». За счет этого ее применение позволяет достичь лучших клинически и статистически значимых результатов в виде ускорения сроков купирования пародонтического процесса и максимализации количества завершенных положительных результатов лечения при минимизации развития осложнений в течение «стандартного» периода лечения, сохраняя при этом удобство и доступность использования. По причине достигнутых результатов оптимизированная программа лечения пародонтита легкой степени, разработанная в результате настоящего исследования, может быть рекомендована к внедрению в практику стоматологического здравоохранения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хроническая воспалительная патология пародонта остается одной из основных проблем современной стоматологии. В ее структуре пародонтит легкой степени имеет особое значение, которое обусловлено тем, что именно данная степень пародонтического процесса наиболее распространена среди населения. При этом меньшая выраженность клинических проявлений (по сравнению с пародонтитом средней и тяжелой степени) создает ситуацию недостаточной концентрации внимания специалистов на проблеме его лечения. Несмотря на то, что общеизвестно, что легкая степень пародонтита рано или поздно переходит в среднюю и тяжелую, указанная недооцененность патогенетической значимости легкой степени неизбежно приводит к прогрессии воспалительного поражения тканей пародонта с переходом в более тяжелые формы. Закономерным исходом последних являются негативные медико-социальные последствия, к которым следует отнести риск потери зуба, интоксикацию и сенсibilизацию организма, развитие системных инфекционно-воспалительных процессов, все большее вовлечение в патологический процесс костной ткани, эстетические нарушения и неизбежное снижение качества жизни пациентов, а также принципиальное повышение сложности и стоимости лечения пародонтита на запущенных стадиях.

Упомянутая выше и существующая до настоящего времени недооцененность медико-социальной значимости пародонтита легкой степени приводила к тому, что количество случаев его недостаточно эффективного лечения, развития осложнений и допущения перехода в более тяжелые формы оставалось значительным. Учитывая то, что речь идет исключительно о пациентах с выявленным заболеванием, следует заключить, что создававшаяся в популяции картина медико-социальных последствий пародонтита легкой степени обусловлена не дефицитом его ранней выявляемости, а относительным несовершенством «традиционного подхода» к его лечению.

«Традиционный подход» к лечению пародонтита легкой степени в абсолютном большинстве случаев представляет собой местное аппликационное

лечение одним из утвержденных официальных препаратов. Наибольшее распространения из них (при наибольшей истории применения) получил «классический» антисептик хлоргексидина биглюконат. Однако, недостаточная удовлетворенность пациентов и клиницистов его использованием в ряде случаев привела к поиску альтернативных препаратов. Относительно частыми альтернативами хлоргексидина, обратившими на себя внимание при теоретическом анализе проблемы лечения пародонтита, являются антисептически-противовоспалительная композиция «цеталкония хлорид + холина салицилат» в составе препарата «Холисал», а также набравшие в последнее время популярность фитопрепараты типа «Стоматофит» и «Пародонтоцид». Тем не менее, ни «традиционное» использование хлоргексидина биглюконата, ни его замена на альтернативные средства, включая фитопрепараты, не привели к надлежащему решению проблемы.

Результаты детализированных клинико-статистических исследований эффективности этих препаратов в комплексном аспекте антисептических, противовоспалительных, регенеративных и дополнительных свойств, имеющих важное практическое значение, смогли бы определить направления оптимизации местного лечения пародонтита. Однако, подобных работ в доступных информационных источниках обнаружено не было. По-видимому, по этой же причине не найдено завершенных исследований, посвященных разработке и реализации усовершенствованных программ лечения этого важного стоматологического заболевания.

Приведенные данные составили «проблемную» зону в индустрии лечения пародонтитов – необходимость оптимизации лечения пародонтита легкой степени. С целью ее разрешения было запланировано и реализовано настоящее исследование. Для этого в соответствии с выявленной проблемой была актуализирована тема, поставлены цели и задачи, произведено собственно выполнение всех этапов исследования.

Характеристиками работы явились репрезентативность выборок, наличие корректного дизайна исследования, акцент на статистическую значимость

полученных результатов, а также систематизированность, релевантность и непредвзятость.

Необходимо отметить, что перед началом исследования все пациенты, включенные в сравниваемые группы исходно были стандартизированы по возрастным и гендерным характеристикам, соответствию пародонтита легкой степени по индексам CPITN, PMA и PI.

Исследование было реализовано в две стадии.

В первой стадии исследования в четырех несвязанных выборках пациентов (с применением синтетических препаратов «Хлогексидина биглюконат», «Холисал», фитопрепаратов «Стоматофит» и «Пародонтоцид» соответственно) произведен сопоставительный анализ частных характеристик и показателей антисептической эффективности (по значению микробного числа), противовоспалительной эффективности (по уровню нейтрофильной инфильтрации), репаративной эффективности (по глубине пародонтального кармана), эффективности комплексной коррекции пародонтального статуса (по индексам PMA и PI и симптому кровоточивости десневой борозды), уровню осложнений, органолептическим качествам, ситуационной доступности.

Для решения проблемы множественных сравнений (т.к. неизбежно возникает необходимость параллельного сравнения 4 групп пациентов и комплексной оценки 2 групп показателей (из 7 и 3 показателей соответственно)) были применены статистические процедуры параметрического однофакторного дисперсионного анализа ANOVA и расчета интегральных показателей с помощью метода суммы рейтинговых мест. Таким образом, на основании оценок соответствующих частных показателей относительно изучаемых препаратов были получены интегральные показатели клинической эффективности, эффективности по дополнительным условиям применения и комплексной эффективности.

Основными результатами первой стадии исследования явились следующие статистически подтвержденные рейтинги изучаемых пародонтологических препаратов:

по частным показателям и характеристикам:

- **по антисептической активности:**

«Хлоргексидин» > «Холисал» > «Стоматофит» > «Пародонтоцид».

- **по противовоспалительной активности:**

«Холисал» = «Пародонтоцид» > «Стоматофит» > «Хлоргексидин».

- **по репаративной активности:**

«Пародонтоцид» > «Холисал» = «Стоматофит» > «Хлоргексидин».

- **по эффективности коррекции пародонтологического статуса (по индексам РМА и PI):**

«Пародонтоцид» = «Холисал» > «Стоматофит» > «Хлоргексидин».

- **по показателю кровоточивости десневой борозды:**

«Хлоргексидин» = «Холисал» = «Пародонтоцид» > «Стоматофит».

- **по уровню осложнений:**

«Пародонтоцид» > «Стоматофит» > «Холисал» > «Хлоргексидин».

- **по органолептическим качествам:**

«Пародонтоцид» > «Холисал» > «Стоматофит» > «Хлоргексидин».

- **по ситуационной доступности:**

«Хлоргексидин» > «Холисал» ≈ «Стоматофит» > «Пародонтоцид».

- **по интегральному показателю клинической эффективности:**

«Пародонтоцид» > «Холисал» > «Стоматофит» > «Хлоргексидин».

- **по интегральному показателю эффективности по дополнительным условиям применения:**

«Хлоргексидин» > «Пародонтоцид» > «Холисал» > «Стоматофит».

- **по итоговой интегральной оценке комплексной эффективности:**

«Пародонтоцид» > «Холисал» > «Стоматофит» > «Хлоргексидин».

Полученные рейтинги частных и интегральных показателей эффективности использования позволили составить комплексные характеристики 4 препаратов базы сравнения.

Синтетический препарат «Хлоргексидина биглюконат» обладает наилучшими показателями по антисептической эффективности, ситуационной доступности, интегральной эффективности по дополнительным условиям применения, наихудшими показателями – противовоспалительной и репаративной эффективности, нормализации индексов состояния пародонта, уровню осложнений (среди которых выявлены кандидоз (7%), местноаллергические реакции (15%) и атрофические изменения слизистой (2%)), органолептических качеств, а также по интегральному показателю клинической эффективности.

Синтетический препарат «Холисал» обладает наилучшими показателями по противовоспалительной эффективности и коррекции комплексного пародонтального статуса. Он также занимает «промежуточное» положение в рейтинге по антисептической и репаративной эффективности, органолептическим качествам и ситуационной доступности, интегральным показателям клинической и комплексной эффективности («вторые места»), уровню осложнений, интегральной эффективности по дополнительным условиям применения («третьи места»).

Фитопрепарат «Стоматофит» не является лучшим ни по одному из исследуемых показателей и свойств. Преимущественно он занимает «промежуточное положение» в рейтингах по противовоспалительной и репаративной активности, индексам состояния пародонта, уровню осложнений и ситуационной доступности («вторые места»), антисептической активности, органолептическим качествам, интегральной клинической и комплексной эффективности («третьи места»). Помимо этого, его характеризуют наихудшие среди изучаемых препаратов-аналогов показатели симптома кровоточивости десневой борозды, интегральной эффективности по дополнительным условиям применения.

Фитопрепарат «Пародонтоцид» обладает наилучшими показателями по противовоспалительной и репаративной активности, коррекции пародонтального статуса, уровня осложнений (среди них выявлены только кандидоз (2%) и случай

местноаллергической реакции (1%) при отсутствии случаев атрофических изменений слизистой), органолептическим качествам, а также по интегральным показателям клинической и комплексной эффективности. Недостатками препарата являются минимальная среди препаратов базы сравнения антисептическая активность и относительно низкий уровень ситуационной доступности.

При ранжировании исследуемых препаратов по ключевым частным показателям и интегральным показателям эффективности было установлено, что наилучшими характеристиками обладают:

- по антисептической активности – хлоргексидина биглюконат;
- по противовоспалительной активности – «Холисал» и «Пародонтоцид»;
- по репаративной активности – «Пародонтоцид»;
- по уровню осложнений – «Пародонтоцид»;
- по ситуационной доступности – хлоргексидина биглюконат;
- по интегральным показателям клинической эффективности – «Пародонтоцид», эффективности по дополнительным условиям применения – «Хлоргексидина биглюконат», комплексной эффективности – «Пародонтоцид».

Результаты первой стадии исследования явились эмпирическим подтверждением части выдвинутой научной гипотезы о том, что интегральная оценка эффективности позволяет определить оптимальные препараты оральных антисептиков.

Результаты, полученные на первой стадии исследования (в виде выявленных особенностей и закономерностей действия изучаемых препаратов по интересующим параметрам в процессе применения при изучаемой патологии) явились базисом для разработки «Оптимизированной программы терапевтического этапа лечения пародонтита легкой степени».

Собственно разработка этой терапевтической программы явилась своеобразным «связующим мостиком» между первой и второй стадиями исследования. Ее задачей явилась максимализация принципиальных клинических свойств (а именно – антисептической, противовоспалительной и репаративной активности) при сохранении эргономичности лечения. Логика разработки программы включила (на основании полученных статистических результатов) следующие этапы:

1. выбор базисного препарата с наилучшей антисептической активностью (хлоргексидина биглюконат);

2. дополнение базисного препарата препаратом с наилучшими противовоспалительными и репаративными свойствами. Оно осуществлялось следующим образом: при предварительной «фильтрации» препаратов по заданным критериям первоначально был исключен препарат «Стоматофит», т.к. он не обладает наилучшим уровнем противовоспалительной и репаративной активности;

- после исключения из процесса рассмотрения препарата «Стоматофит» в базе выбора остаются синтетический препарат «Холисал» и фитопрепарат «Пародонтоцид», т.к. они обладают сопоставимой и максимальной противовоспалительной активностью;

- выбор был остановлен на препарате «Пародонтоцид», т.к. он в большей степени, чем «Холисал» обладает репаративной активностью и, помимо этого, значительно «выигрывает» при введении «поправки выбора на дополнительные условия применения» – среди всех препаратов-аналогов (кроме хлоргексидина биглюконата) он обладает наилучшими органолептическими свойствами.

3. в результате основой разработанной программы явилась лекарственная композиция «хлоргексидин + Пародонтоцид».

Лекарственная схема в составе разработанной программы в течение «стандартного» периода лечения (14 сут.) реализовывалась следующим образом:

- 1-5-й день: только хлоргексидина биглюконат;

- 6-10-й день: хлоргексидина биглюконат + «Пародонтоцид»;
- 11-14-й день: только «Пародонтоцид».

Во второй стадии исследования на 2 независимых выборках пациентов произведен сопоставительный анализ конечной результативности разработанной программы и «традиционного подхода» к лечению пародонтита легкой степени.

Основными результатами второй стадии исследования явились статистически подтвержденные данные о том, что относительно «традиционного подхода» разработанная программа позволяет:

- улучшить результативность лечения пародонтита легкой степени – количество пациентов с полностью купированными явлениями заболевания составило: уже в середине «стандартного» периода лечения 76% вместо 49% (уровень повышения – 27%), по его окончанию – 100% вместо 87% (уровень повышения – еще 21% в сочетании с беспрецедентным достижением 100%-й отметки уровня излеченности в группе);
- принципиально снизить или устранить осложнения лечения: несмотря на то, что риск кандидоза не снижается и составляет 3% в обеих группах (что, по всей видимости, обусловлено присутствием в составе программы лечения хлоргексидина биглюконата), уровень местноаллергических реакций минимизируется и сокращается в 7 раз (с 7% до 1%), развитие атрофических изменений слизистой предотвращается полностью (снижается с 2% до 0%); общее количество осложнений фактически снижается в 3 раза (с 12% до 4%);

Результаты второй стадии исследования являются эмпирическим подтверждением выдвинутых научных гипотез о том, что интегральная оценка эффективности позволяет определить оптимальные препараты оральных антисептиков и разработать на их основе оптимизированную программу терапевтического этапа лечения пародонтита легкой степени, и о том, что разработанная оптимизированная программа терапевтического этапа повышает

эффективность лечения пародонтита легкой степени по сравнению с «традиционным подходом».

Помимо этого, результаты обеих стадий свидетельствуют об адекватности предложенной концептуальной модели исследования.

Полученные совокупные результаты явились доказательствами принципиальных статистически значимых количественных и функциональных качественных преимуществ разработанной программы по сравнению с «традиционным подходом» к лечению пародонтита легкой степени.

Также необходимо отметить, что все полученные результаты, представляемые положительными, имеют высокий уровень статистической значимости ($p < 0,05$ во всех декларируемых случаях межгрупповых различий).

Подводя итоги анализа результатов настоящего исследования следует заключить, что «традиционный подход» к лечению пародонтита легкой степени в виде монотерапии не обладает достаточным уровнем эффективности. Выявленные (на первой стадии исследования) за счет интегральной многокритериальной оценки закономерностей воздействия изучаемых препаратов на течение патологического процесса в тканях пародонта и практически значимые особенности их использования, составляют предмет научной новизны и являются статистически обоснованным базисом для последующей разработки альтернативной программы лечения этого заболевания, устраняющей недостатки «традиционного подхода» и обладающей за счет этого повышенным уровнем эффективности.

Помимо этого, результаты работы доказали эффективность и реальное место фитопрепаратов в индустрии лечения пародонтита легкой степени. В действительности, разработанная при использовании этих принципов (на второй стадии исследования) терапевтическая программа позволяет достичь лучших клинически и статистически значимых результатов в виде убыстрения сроков купирования пародонтического процесса, максимализации количества

завершенных положительных результатов лечения при минимизации развития осложнений в течение «стандартного» периода лечения, сохраняя при этом удобство и доступность использования. На основании достигнутых результатов оптимизированная программа лечения пародонтита легкой степени, разработанная в результате настоящего исследования, может быть рекомендована к внедрению в практику стоматологического здравоохранения.

ВЫВОДЫ

1. Традиционный подход в лечении ХГПЛС имеет существенные недостатки, а именно недостаточная клиническая эффективность: наихудшие показатели противовоспалительной и репаративной активности, большой процент развития осложнений и неудовлетворенность пациентов комфортностью использования в сравнении с фитопрепаратами.

2. Сравнимые синтетические оральные антисептики в терапии ХГПЛС обладают наиболее выраженным антисептическим действием. Отмечена фактическая нормализация уровня микробной обсемененности тканей пародонта в группах с синтетическими антисептиками, в то время как в группах с фитопрепаратами значение показателя остается «завышенным» на 29%. Анализ противовоспалительной активности на основании снижения уровня нейтрофильной инфильтрации показал, что фитопрепараты оральных антисептиков имеют лучшую эффективность в сравнении с синтетическими.

3. При оценке репаративной активности в лечении ХГПЛС наиболее эффективными следует считать фитопрепараты оральных антисептиков. Уменьшение глубины пародонтального кармана в группах с фитопрепаратами составило в среднем 31%, а с синтетическими – 8%. По дополнительным условиям применения лучшие показатели были у фитопрепаратов.

4. Разработанная оптимизированная программа лечения ХГПЛС, включающая использование фитопрепаратов, имеет лучший уровень комплексной эффективности по сравнению с традиционным подходом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для составления оптимальной программы терапевтического этапа лечения ХГПЛС в качестве стартового базисного препарата к использованию рекомендуется хлоргексидина биглюконат, как обладающий наибольшим уровнем антисептической активности и экономической доступности.

2. Для составления оптимальной программы терапевтического этапа лечения пародонтита легкой степени базисный препарат рекомендуется дополнить фитопрепаратом «Пародонтоцид» (или препаратом-аналогом, идентичным по составу), отвечающим условиям обеспечения максимальной противовоспалительной и репаративной активности при сохранении оптимальных органолептических качеств.

3. С целью достижения оптимальных результатов терапевтического этапа лечения пародонтита легкой степени к использованию рекомендуется программа, разработанная в результате настоящего исследования – в течение «стандартного» периода (14 суток) в виде 3 последовательных этапов:

- a. 1-5-е сутки: только хлоргексидина биглюконат;
- b. 6-10-е сутки: хлоргексидина биглюконат + «Пародонтоцид»;
- c. 11-14-е сутки: только «Пародонтоцид».

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективой дальнейшей разработки темы диссертации является изучение применения комплексной оптимизированной программы с использованием фитопрепаратов и синтетических антисептиков у пациентов с хроническим пародонтитом средней и тяжелой степени.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВГМУ – Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко

ФГБОУ ВО – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

МЗ – Министерство Здравоохранения

РФ – Российская Федерация

у.е. – условные единицы

ANOVA – параметрический однофакторный дисперсионный анализ (Analysis of Variance)

$K_{\text{эргп}}$ – коэффициент экономических расходов в пересчете на конкретного пациента

M – среднее арифметическое

m – стандартная ошибка среднего

n – количество объектов или участников исследования в группе

p – уровень статистической значимости межгрупповых различий

$\pm s$ – среднее квадратическое отклонение

t – параметрический критерий Стьюдента

W – критерий Шапиро-Уилка

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Абдурахманова, С. А. Микробиологическое обоснование применения фитопрепаратов для лечения воспалительных заболеваний пародонта / С. А. Абдурахманова, Г. С. Рунова, М. С. Подпорин [и др.] // Пародонтология. – 2019. – Т. 24. – № 3. – С. 196-202.
2. Аверьянов, С. В. Современные аспекты лечебно-профилактической терапии воспалительного заболевания пародонта / С. В. Аверьянов, Э. Ф. Галиуллина, Д. Ф. Шакиров // Успехи современной науки и образования. – 2017. – Т. 4. – № 3. – С. 71-76.
3. Артюшкевич, А. И. Клиническая периодонтология / А. И. Артюшкевич, Е. К. Трофимова, С. В. Латышевский. – Минск, 2002. – 303 с.
4. Афанасьев, Ю. И. Гистология / Ю. И. Афанасьев, Н. А. Юрина, Е. Ф. Котовский. – Москва, 2002. – 744 с.
5. Бачимова, К. К. Разработка и клинико-лабораторное обоснование применения стоматологической пленки «Диплен КЛ» при лечении хронического пародонтита: специальность 14.00.21 «Стоматология», 03.00.07 «Микробиология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук /Бачимова Карана Кабаровна ; Центральный научно-исследовательский институт стоматологии МЗ РФ. – Москва, 2004. – 30с.
6. Безрукова, И. В. Быстропрогрессирующий пародонтит. Этиология. Клиника. Лечение: специальность 14.00.21 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Безрукова Ирина Владимировна ; Тверская государственная медицинская академия. – Москва, 2001. – 40 с.
7. Безрукова, И. В. Применение средств природного происхождения при заболеваниях пародонта / И. В. Безрукова, И. Ю. Александровская // Пародонтология. – 2003. – № 3. – С. 42-46.
8. Белоусов, А. В. Состояние механизмов регуляции сосудистого тонуса тканей пародонта у лиц молодого возраста в условиях Забайкалья по данным

реопародонтографии и лазерной доплеровской флоуметрии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция / А. В. Белоусов, С. В. Якушенко, Ю. В. Кухаренко // Клинические исследования. – 2007. – Т. 6, № 1. – С. 27.

9. Биопленки: основные методы исследования: учебно-методическое пособие / А. М. Морданова Д. А. Кабанов, Н. Л. Рудакова, М. Р. Шарипова. – Казань, 2016. – 42 с.

10. Богданова, В. О. Клинические возможности использования метаболитов микрофлоры в диагностике и лечении воспалительных заболеваний пародонта / В. О. Богданова, В. В. Свирин, М. Д. Ардатская // Стоматология для всех. – 2009. – № 4. – С. 46-50.

11. Большедворская, Н. Е. Принципы лечения воспалительного процесса в пародонте / Н. Е. Большедворская, Е. М. Казанкова, О. П. Белозерцева // Научный альманах. – 2016. – Т. 18, № 4-3. – С. 294-297.

12. Борисова, Э.Г. Возможности применения физических методов в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта (обзор литературы) (часть I)/ Ковалевский А.М., Потоцкая А.В., Подберёзкина Л.А., Борисова Э.Г., Шарафутдинова Д.О. // Институт стоматологии. - 2018. - № 4 (81). - С. 84-86.

13. Борисова, Э.Г. Возможности применения физических методов в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта (обзор литературы)(часть II)/ Ковалевский А.М., Потоцкая А.В., Подберёзкина Л.А., Борисова Э.Г., Шарафутдинова Д.О. // Институт стоматологии. - 2019. - № 1 (82). - С. 98-101.

14. Борисова, Э.Г. Возможности применения физических методов в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта (обзор литературы)(часть III)/ Ковалевский А.М., Потоцкая А.В., Подберёзкина Л.А., Борисова Э.Г., Шарафутдинова Д.О. // Институт стоматологии. - 2019. - № 2 (83). С. 90-93.

15. Борисова, Э.Г. Опыт применения препаратов серии "ПАРОДОНТОЦИД" для лечения и профилактики заболеваний пародонта/ Борисова Э.Г., Потоцкая

- А.В.// Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. - 2017. - Т. 19, № 7. - С. 17-20.
16. Бритова, А. А. Пародонтология: учебное пособие / А. А. Бритова // Международный журнал экспериментального образования. – 2013. –№ 9. – С. 9-10.
17. Булгакова, А. И. Клинико-иммунологические аспекты лечения хронического генерализованного пародонтита / А. И. Булгакова, Г. Ш. Зубаирова, Ю. А. Медведев. – Уфа, 2008. – 117 с.
18. Булгакова, А. И. Обоснование местного применения иммуномодулирующих препаратов при комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита: специальность 14.00.21 «Стоматология»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Булгакова Альбина Ирековна ; Институт повышения квалификации Федерального управления «Медико-биологических и экстремальных проблем». – Москва, 2004. – 195 с.
19. Булгакова, А. И. Результаты лечения хронического генерализованного пародонтита с использованием диспергированного биоматериала «Аллоплант» / А. И. Булгакова // Стоматология. – 2004. – № 1. – С. 19-23.
20. Булкина, Н. В. К вопросу об этиологии и патогенезе быстро прогрессирующего пародонтита / Н. В. Булкина, Ф. П. Ведяева // Российский стоматологический журнал. – 2012. – № 5. – С. 50-52.
21. Булкина, Н. В. Новые возможности местной антибактериальной терапии воспалительных заболеваний пародонта на фоне патологии органов пищеварения / Н. В. Булкина, Л. Ю. Островская // Русский медицинский журнал. – 2007. – № 4. – С. 230-232.
22. Булкина, Н. В. Новые физиотерапевтические методы лечения заболеваний пародонта / Н. В. Булкина, В. А. Титоренко, Л. Ю. Островская // Пародонтология. – 2006. – № 41. – С. 57-60.
23. Булкина, Н. В. Современные аспекты этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний пародонта. Особенности клинических проявлений

рефрактерного пародонтита / Н. В. Булкина, В. М. Моргунова // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – № 2 (часть 2). – С. 415-420.

24. Буракшаев, С. А. Хронический генерализованный пародонтит: метаболические и иммунологические характеристики: специальность 14.01.14 «Стоматология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Буракшев Станислав Александрович; Самарский государственный медицинский университет. – Самара, 2010. – 23 с.

25. Бутюгин, И. А. Оценка эффективности применения иммуномодулирующих препаратов в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита / И. А. Бутюгин, И. И. Долгушин // *Современная наука*. – 2015. – № 12. – С.133-139.

26. Бухарин, О. В. Механизмы транслокации бактерий при генерализованном хроническом пародонтите / О. В. Бухарин // *Стоматология*. – 2011. – № 4. – С.16-19.

27. Вилкова, М. Г. Лечение воспалительных заболеваний пародонта препаратами пихты: специальность 14.00.21 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Вилкова Мария Георгиевна; Ставропольская государственная медицинская академия. – Ставрополь, 2005. – 22 с.

28. Вичканова, С. А. Данные клинического исследования антимикробного растительного препарата «Сангвиритрин» / С. А. Вичканова // *Пародонтология*. – 2002. – № 3. – С. 69-70.

29. Влияние компонентов метаболического синдрома на развитие хронического генерализованного пародонтита / К. Г. Караков Г. Касимова, А. Еременко [и др.] // *Пародонтология*. – 2017. – Т. 22, № 1. – С. 15-19.

30. Волошина, А. А. Значение микробного фактора в развитии и течении воспалительных заболеваний пародонта / А. А. Волошина // *Молодой ученый*. – 2011. – № 1. – С. 248-251.

31. Волошина, А. А. Хирургические методы лечения заболеваний пародонта / А. А. Волошина // *Молодой ученый*. – 2011. – Т. 2, № 2. – С. 150-152.

32. Вольф, Г.Ф. Пародонтология / Г.Ф. Вольф, Э. М. Ратейцхак, К. Ратейцхак. – Москва, 2014. – 548 с.
33. Воронина, А. И. Оптимизация консервативного лечения хронического генерализованного пародонтита легкой и средней степени тяжести с использованием различных антибактериальных средств: специальность 14.01.14 «Стоматология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Воронина Александра Ириковна ; Московский государственный медико-стоматологический университет. – Нижний Новгород, 2011. – 138 с.
34. Вусатая, Е. В. Комплексный подход к лечению ранних форм воспалительных заболеваний пародонта / Е. В. Вусатая // Молодой ученый. – 2015. – № 5. – С.75-78.
35. Вышковский, Г. Л. Регистр лекарственных средств России. РЛС энциклопедия лекарств / Г. Л. Вышковский. – Москва, 2017. – 1384 с.
36. Гажва, С. И. Сравнительная оценка эффективности лечения хронического генерализованного пародонтита легкой и средней степени тяжести с использованием антибактериальных средств «Асепта» / С. И. Гажва, А. И. Воронина // Пародонтология. – 2009. – № 3. – С. 77-81.
37. Гажва, С. И. Хирургические методы лечения заболеваний пародонта / С. И. Гажва. – Нижний Новгород, 2003. – 105 с.
38. Гилл, Г. У. Клиническая цитология; теория и практика цитотехнологии / Г. У. Гилл. – Москва, 2015. – 384 с.
39. Гланц, С. Медико-биологическая статистика/С. Гланц. – Москва, 1999. – 459с.
40. Гончарова, Е. И. Препараты лекарственных растений в стоматологической практике: учебное пособие / Е. И. Гончарова. – Москва, 2008. – 45 с.
41. Горбатова, Е.А. Отечественные препараты из растительного сырья в комплексном лечении заболеваний пародонта / Е. А. Горбатова, Т. Н. Ломецкая, Б. М. Мануйлов // Институт стоматологии. – 2000. – Т. 6, № 1. – С. 32-33.

42. Горбачева, И. А. Общесоматические аспекты патогенеза и лечения генерализованного пародонтита / И.А. Горбачева, А.И. Кирсанов, Л.Ю. Орехова // Стоматология. – 2001. – № 1. – С. 26-34.
43. Горбачева, И. А. Связь заболеваний внутренних органов с воспалительными поражениями полости рта / И. А. Горбачева //Пародонтология. – 2009. – Т. 52, № 3. – С. 3-7.
44. Грудянов, А. И. Зависимость антимикробной эффективности препарата «Метрогил-дента» от длительности локального введения при воспалительных поражениях пародонта/ А. И. Грудянов, Н. А. Дмитриева, В. В. Овчинникова // Пародонтология. – 2001. – Т. 19-20, № 1-2. – С. 32-36.
45. Грудянов, А. И. Изучение клинической эффективности лечебно-профилактических средств линии «Асепта» при лечении воспалительных заболеваний пародонта / А. И. Грудянов, И. Ю. Александровская, В. Ю. Корзунина // Пародонтология. – 2008. – № 3. – С. 48-49.
46. Грудянов, А. И. Изучение эффективности использования препарата «Имудон» в пародонтологии / А. И. Грудянов // Стоматология для всех. – 2000. – № 2. – С. 36-37.
47. Грудянов, А. И. Методы диагностики воспалительных заболеваний пародонта: руководство для врачей / А. И. Грудянов, О. А. Зорина. – Москва, 2009. – 112 с.
48. Грудянов, А. И. Обоснование оптимальной концентрации препарата «Метрогил-дента» при лечении воспалительных заболеваний пародонта / А. И. Грудянов, Н. А. Дмитриева, В. В. Овчинников // Стоматология. – 2002. – № 1. – С. 44-45.
49. Грудянов, А. И. Профилактика воспалительных заболеваний пародонта / А. И. Грудянов, В. В. Овчинникова. – Москва, 2007. – 80 с.
50. Грудянов, А. И. Этиология и патогенез воспалительных заболеваний пародонта / А. И. Грудянов, Е. В. Фоменко. – Москва, 2010. – 96 с.

51. Гуменова, М. И. Микробиоценоз пародонта у больных хроническим генерализованным пародонтитом на фоне тонзиллярной патологии и без нее / М. И. Гуменова // Пародонтология. – 2007. – Т. 43, № 2. – С. 37-39.
52. Гусенов, С. Г. Клинико-иммунологическая оценка эффективности комплексного лечения генерализованного пародонтита с применением мирамистина и ликопада: специальность 14.00.21 «Стоматология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Гусенов Серажутдин Гусенович ; Дагестанская государственная медицинская академия. – Москва, 2005. – 127 с.
53. Даниленко, А. Н. Клинико-лабораторная оценка эффективности применения препарата «Гиалудент-гель № 2 с метронидазолом» / А. Н. Даниленко // «Здоровье и образование в XXI веке»: сборник научных трудов VII научно-практической конференции. – Москва, 2006. – С. 153-154.
54. Даревский, В. И. Клиническое исследование применения препарата «Амоксиклав» при лечении хронического генерализованного сложного периодонтита средней степени тяжести в стадии обострения / В. И. Даревский, А. А. Володько / Стоматолог. – 2012. – № 3. – С. 59-60.
55. Дмитриева, Л. А. Клинико-микробиологическая оценка эффективности применения хлоргексидинсодержащих форм «Элюдрил», «Пародиум» и «Эльгидиум» в комплексном лечении пародонтита: методическое пособие для врачей-стоматологов / Л. А. Дмитриева. – Москва, 2003. – 32 с.
56. Дмитриева, Л.А. Терапевтическая стоматология: национальное руководство / Л. А. Дмитриева, Ю. М. Максимовский. – Москва, 2009. – 468 с.
57. Елисеева, А. Ф. Сочетанное поражение пародонта и сердечно-сосудистой системы: клинико-морфологическое и микробиологическое исследование: специальность 14.01.14 «Стоматология», 14.03.02 «Патологическая анатомия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Елисеева Анна Фёдоровна ; Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации. – Санкт-Петербург, 2014. – 149 с.

58. Ермолаева, Л. А. Физиотерапевтические методы реабилитации стоматологических заболеваний: учебно-методическое пособие / Л. А. Ермолаева, Д. Ю. Федотова, А. Ю. Рязникова. – Санкт-Петербург, 2014. – 44 с.
59. Ефанов О. И. Физиотерапия одонтогенных воспалительных заболеваний / О. И. Ефанов // Одонтогенные воспалительные заболевания / под редакцией Т. Г. Робустовой. – Москва, 2006. – С. 624-636.
60. Ефанов, О. И. Магнитолазерная терапия /О. И. Ефанов. – Москва, 2002. – 92с.
61. Жулев, Е. Н. Лечение заболеваний пародонта: Учебное пособие / Е. Н. Жулев, Н. В. Круглова, А. В. Кочубейник. – Нижний Новгород: Нижегородская государственная медицинская академия, 2016. – 162 с.
62. Зверьков, А. В. Хлоргексидин: прошлое, настоящее и будущее одного из основных антисептиков / А. В. Зверьков, А. П. Зузова // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2013. – Т. 15, № 4. – С. 279-285.
63. Зеленская, А. В. Лечение воспалительных заболеваний пародонта с использованием иммобилизованного индометацина / А. В. Зеленская, Н. Н. Гаража // Стоматология. – 2001. – № 1. – С. 58-60.
64. Зорина, О. А. Взаимосвязь качественного и количественного состава биоценозов ротовой полости и индивидуального генетического профиля на фоне воспалительных заболеваний пародонта: специальность 14.01.14 «Стоматология», 03.02.07 «Генетика»: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Зорина Оксана Александровна; Тверская государственная медицинская академия. – Москва, 2011. – 206 с.
65. Зорян, А. В. Сравнительная оценка эффективности местного применения различных групп противовоспалительных препаратов при гингивите и пародонтите легкой степени: специальность 14.00.21 «Стоматология»: автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Зорян Андрей Владимирович ; Центральный научно-исследовательский институт стоматологии. – Москва, 2004. – 23 с.

66. Зубаирова, Г. Ш. Совершенствование лечения хронического генерализованного пародонтита с использованием комплекса иммуномодулирующего и пробиотического препаратов: специальность 14.00.21 «Стоматология»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Зубаирова Гульнара Шамилевна; МОНКИ им. Владимирского. – Казань, 2009. – 120 с.
67. Иващенко, Ю. Ю. Оценка клинико-лабораторных показателей у больных с патологией зубочелюстной системы на фоне ишемической болезни сердца: специальность 14.00.46 «Клиническая лабораторная диагностика», 14.00.21 «Стоматология»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук/ Иващенко Юлия Юрьевна; Саратовский государственный медицинский университет. – Саратов, 2006. – 121 с.
68. Ипатова, Е. В. Клинико-физиологические показатели состояния тканей пародонта при применении препаратов на основе биологически активных веществ в комплексном лечении пародонтита: специальность 14.00.21 «Стоматология»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Ипатова Елена Валентиновна; Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова– Санкт- Петербург, 2004. – 104 с.
69. Ипполитов, Е. В. Обоснование применения фторхинолонов IV поколения при лечении больных пародонтитом: специальность 14.00.21 «Стоматология» 03.00.07 «Микробиология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Ипполитов Евгений Валерьевич ; Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Росмедтехнологий. – Москва, 2004. – 23 с.
70. Казарина, Л. Н. Влияние геля «Метрогил-дента» и лечебной зубной пасты «Мексидол-дент-актив» на показатели состояния пародонта и перекисного окисления липидов у лиц с хроническим генерализованным катаральным гингивитом / Л. Н. Казарина // Стоматология. – 2007. – Т. 86, № 4. – С. 19-21.

71. Казарина, Л.Н. Оценка иммунокоррекции при лечении пародонтита у больных с ревматоидным артритом / Л. Н. Казарина, Е. В. Кондюрова, Л. В. Вдовина // Нижегородский медицинский журнал. – 2008. – № 2. – С. 70-73.
72. Киричук, В. Ф. Микроциркуляторное звено системы гемостаза у больных хроническим генерализованным пародонтитом / В. Ф. Киричук, В. Ю. Широков, Н. Л. Ерокина // Пародонтология. – 2005. – № 1. – С. 21-25.
73. Кирсанов, А. И. Оценка эффективности иммунокорректирующего лечения препаратом «Имудон» больных с генерализованным пародонтитом на фоне заболеваний внутренних органов / А. И. Кирсанов // Стоматология. – 2000. – № 3. – С. 60-62.
74. Клинико-экономический анализ / под редакцией П. А. Воробьева. – Москва, 2008. – 778 с. – ISBN 978-5-88107-065-6.
75. Клинические рекомендации Стоматологической ассоциации России (протоколы лечения) при диагнозе «Пародонтит»/ О. О. Янушевич, Э. М. Кузьмина, Ю. М. Максимовский [и др.]. – Москва, 2014. – 124 с.
76. Ключникова, М. О. Роль микробного фактора в этиологии воспалительных заболеваний пародонта / М. О. Ключникова, О. Н. Ключникова// «Наука XXI века»: сборник научных трудов. – Краснодар, 2013. – С. 280-305.
77. Ковалевский, А. М. Лечение пародонта / А. М. Ковалевский. – Москва, 2010. – 160 с.
78. Колмогоров, А. Н. Элементы теории функций и функционального анализа / А. Н. Колмогоров, С. И. Фомин. – Москва, 2004. – 572 с.
79. Кондюрова, Е. В. Особенности клинико-иммунологического состояния полости рта у больных с ревматоидным артритом / Е. В. Кондюрова, Л. Н. Казарина, Л. В. Вдовина // Нижегородский медицинский журнал. – 2008. – № 2. – С. 66-67.
80. Кондюрова, Е. В. Сравнительная оценка эффективности применения лазеро- и иммунотерапии в комплексном лечении хронического пародонтита у больных ревматоидным артритом: специальность 14.00.21 «Стоматология», 14.00.05 «Внутренние болезни» : диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук / Кондюрова Евгения Викторовна ; Тверская государственная медицинская академия. – Нижний Новгород, 2008. – 127 с.

81. Корсун, В. Ф. Фитотерапия. Традиции российского травничества / В. Ф. Корсун, Е. В. Корсун. – Москва, 2010. – 880 с.

82. Костин, А. Ю. Реология крови и физико-химические свойства эритроцитов у практически здоровых лиц и больных хроническим генерализованным пародонтитом до и после КВЧ-терапии: специальность 03.00.13 «Физиология», 14.00.21 «Стоматология»: диссертация на соискание ученой степени канддата медицинских наук / Костин Андрей Юрьевич ; Самарский государственный медицинский университет. – Саратов, 2005. – 242 с.

83. Кострюков, Д. А. Применение хлоргексидинсодержащего геля «Пародиум» в сочетании с медицинским клеем «МК-8» в комплексном лечении пародонтита / Д. А. Кострюков // Пародонтология. – 2000. – Т. 30, № 1. – С. 60-62.

84. Костюк, А. Л. Военная фитотерапия. Целебная сила растений / А. Л. Костюк, А. И. Чирков. – Москва, 2002. – 278 с.

85. Косырева, Т. Ф. Оценка условно-патогенной флоры зубного налета и ротовой жидкости у детей с хроническим генерализованным гингивитом на фоне дисбактериоза / Т. Ф. Косырева, Е. С. Запорожская-Абрамова // Стоматология для всех. – 2010. – № 1. – С. 49-51.

86. Кражан, И. А. Лечение хронического гингивита с применением календулы, иммобилизованной на полисорбе / И. А. Кражан, Н. Н. Гаража // Стоматология. – 2001. – № 5. – С. 24-27.

87. Кренделев, М. С. Нормальная микрофлора ротовой полости человека / М. С. Кренделев // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – С. 635.

88. Кречина, Е. К. Патогенетическое обоснование лечения заболеваний пародонта методом фотодинамической терапии / Е. К. Кречина, Н. В. Ефремова, В. В. Маслова // Стоматология. – 2006. – № 4. – С. 20-25.

89. Круглова, Н. В. Оценка эффективности комплексного лечения воспалительных заболеваний пародонта: специальность 14.01.14 «Стоматология»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук /

- Круглова Наталия Валерьевна ; Московский государственный медико-стоматологический университет. – Нижний Новгород, 2011. – 111 с.
90. Кузьминых, О. М. Клиническое обоснование автоматизированной системы комплексной оценки состояния пародонта: специальность 14.00.21 «Стоматология»: автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Кузьминых Ольга Михайловна; Московский государственный медико-стоматологический университет. – Москва, 2004. – 24 с.
91. Куклина, Е. А. Клинико-цитологические параллели при начальных формах поражения пародонта: специальность 14.00.21 «Стоматология»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Куклина Елена Александровна; Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко. – Воронеж, 2000. – 150 с.
92. Курякина, Н. В. Заболевания пародонта / Н. В. Курякина, Т. Ф. Кутепова. – Москва; Нижний Новгород, 2003. – 250 с.
93. Курякина, Н. В. Лекарственные растения и продукты пчеловодства, применяемые в стоматологии / Н. В. Курякина. – Нижний Новгород, 2000. – 282 с.
94. Куттубасова, К. Б. Лечение рефрактерных форм распространенного генерализованного пародонтита с использованием растительных иммуномодуляторов – фитопрепаратов из *Radus Grajana Maxim* / К. Б. Куттубасова // Новое в стоматологии. – 2002. – № 1. – С. 95-98.
95. Кучумова, Е. Д. Применение новых противовоспалительных средств в комплексе лечебно-профилактических мероприятий при заболеваниях пародонта / Е. Д. Кучумова, А. А. Леонтьев, О. В. Калинина // Пародонтология. – 2008. – № 1. – С. 83-88.
96. Левицкий, А. П. Зубной налет / А. П. Левицкий, И. К. Мизина. – Киев, 2002. – 80 с.
97. Лемецкая, Т. И. Обоснование включения в комплексную терапию воспалительных заболеваний пародонта нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) / Т. И. Лемецкая, И. В. Багдасарова // Материалы II научно-

практической конференции, посвященной памяти профессора Е. Е. Платонова : сборник научных трудов. – Москва, 2004. – С. 77-80.

98. Леонова, Л. Е. Медикаментозная терапия у больных пародонтитом с использованием препарата «Холисал»: методические рекомендации для врачей / Л. Е. Леонова. – Москва, 2008. – 40 с.

99. Леонтьев, А. А. Противосенситивные средства гигиены полости рта – зубная паста «Асепта sensitive» / А. А. Леонтьев // Пародонтология. – 2009. – Т. 52, № 3. – С. 75-76.

100. Леус, П. А. Заболевания периодонта. Диагностика, профилактика, лечение: современные методы / П. А. Леус, Н. А. Юдина. – Минск, 2015. – 368 с.

101. Лисицын, Ю. П. Общественное здоровье и здравоохранение / Ю. П. Лисицын. – Москва, 2010. – 512 с.

102. Лукиных, Л. М. Болезни пародонта: клиника, диагностика, лечение и профилактика / Л. М. Лукиных, Е. Н. Жулев, И. Н. Чупрунова. – Нижний Новгород, 2000. – 322 с.

103. Луцкая, И. К. Болезни пародонта: карманный справочник врача / И. К. Луцкая. – Москва, 2010. – 256 с.

104. Мазур, Р. Местная антимикробная терапия активных пародонтальных карманов / Р. Мазур // Новое в стоматологии. – 2000. – № 4. – С. 78-80.

105. Максимовская, Л. Н. Лекарственные средства в стоматологии. – 2-е изд. / Л. Н. Максимовская, П. И. Рощина. – Москва, 2000. – 240 с.

106. Максимовский, Ю. М. Влияние медикаментозной терапии с применением гидроокиси меди-кальция на уровень воспаления в пародонте и подвижность зубов при комплексном лечении пародонтитов / Ю. М. Максимовский, К. А. Морозов, Е. В. Кабанова // Стоматология для всех. – 2009. – № 2. – С. 42-44.

107. Максимовский, Ю. М. Препарат «Стоматофит» в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / Ю. М. Максимовский // Стоматология сегодня. – 2010. – Т. 92, № 2. – С. 62-63.

108. Маланьин, И. В. Современные методы комплексной терапии заболеваний пародонта: специальность 14.00.21 «Стоматология»: диссертация на соискание

ученой степени доктора медицинских наук / Маланьин Игорь Валентинович; Московский государственный медико-стоматологический университет. – Волгоград, 2005. – 297 с.

109. Мартов, В. Ю. Лекарственные средства в практике врача / В. Ю. Мартов, А. Н. Огороков. – Москва, 2010. – 1008 с.

110. Махмутова, А. Ф. Эффективность комплексного восстановительного лечения больных воспалительными заболеваниями пародонта: специальность 14.00.51 «Восстановительная медицина, лечебная физкультура, спортивная медицина, курортология и физиотерапия: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Махмутова Аделина Фуатовна; Всероссийский научно-исследовательский и испытательный институт медицинской техники. – Москва, 2009. – 147 с.

111. Медик, В. А. Математическая статистика в медицине / В. А. Медик, М. С. Токмачев. – Москва, 2007. – 800 с.

112. Медик, В. А. Математическая статистика в медицине. Взгляд в будущее / В. А. Медик, Б. Б. Фишман // Экономика здравоохранения. – 2001. – № 4-5. – С. 41-43.

113. Мельничук, Г. М. Лечение хронического генерализованного пародонтита с применением средств природного происхождения / Г. М. Мельничук // Стоматология нового тысячелетия: сборник научных трудов. – Москва, 2002. – С. 33-34.

114. Микрофлора полости рта: норма и патология / Е. Г. Зеленова, М. И. Заславская, Е. В. Салина, С. П. Рассанов. – Нижний Новгород, 2004. – 128 с.

115. Михайлова, А. Б. Клинико-биохимическая оценка эффективности комплексного лечения заболеваний пародонта препаратами растительного происхождения: специальность 14.01.14 «Стоматология», 03.01.04 «Биохимия»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидат медицинских наук / Михайлова Антонина Борисовна; Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава. – Москва, 2010. – 24 с.

116. Михайлова, А. Б. Применение препаратов растительного происхождения в комплексном лечении катарального гингивита / А. Б. Михайлова, Т. П. Вавилова, Е. А. Горбатова // Российская стоматология. – 2009. – № 3. – С. 37-40.
117. Мухамеджанова, Л. Р. Генерализованный пародонтит и системный (вторичный) остеопороз / Л. Р. Мухамеджанова // Стоматология для всех. – 2005. – № 4. – С. 16-18.
118. Мухамеджанова, Л. Р. Особенности диагностики, клинического течения и лечения генерализованного пародонтита у больных системным (вторичным) остеопорозом: специальность 14.00.21 «Стоматология»: автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Мухамеджанова Любовь Рустемовна ; Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. – Казань, 2005. – 34 с.
119. Наумова, В. В. Клинико-функциональное обоснование применения геля Ревесал в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта: специальность 14.01.14 «Стоматология»: диссертация на соискание ученой степени кандидата наук / Наумова Виктория Витальевна; Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства России. – Москва, 2011. – 102 с.
120. Николаев, А. И. Практическая терапевтическая стоматология: учебное пособие. – 9-е изд. / А. И. Николаев, Л. М. Цепов. – 9-е изд. – Москва, 2013. – 548с.
121. Никонов, Г. К. Основы современной фитотерапии: учебное пособие / Г. К. Никонов, Б. М. Мануйлов. – Москва, 2005. – 520 с.
122. Ньюман, М. Антимикробные препараты в стоматологической практике / М. Ньюман, А. Ван Винкелькофф. – Москва, 2004. – 153 с.
123. Овчинникова, В. В. Сочетанное применение новых антимикробных и противовоспалительных средств в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта: специальность 14.00.21 «Стоматология»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Овчинникова Вероника Владимировна; Институт повышения квалификации Федерального управления

медико-биологических и экстремальных проблем при МЗ РФ. – Москва, 2002. – 157 с.

124. Окулова, Ю. В. Применение низкоинтенсивного широкополосного электромагнитного излучения КВЧ-диапазона в комплексном лечении генерализованного пародонтита: специальность 14.00.21 «Стоматология»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Окулова Юлия Викторовна; Московский государственный медико-стоматологический университет. – Нижний Новгород, 2005. – 133 с.

125. Олейник О. И., Вусатая Е. В., Попова В. С. Комплексный подход к лечению ранних форм воспалительных заболеваний пародонта//Молодой ученый. -2015. - № 5 (85). -С. 75-78.

126. Орехова, Л. Ю. Использование адгезивного бальзама «Асепта» при лечении воспалительных заболеваний пародонта / Л. Ю. Орехова // Пародонтология. – 2007. – Т. 44, № 3. – С. 3-7.

127. Основы статистического анализа в медицине: учебное пособие / В. И. Чернов, И. Э. Есауленко, С. Н. Семенов, Н. П. Сереженко. – Воронеж, 2003. – 113 с.

128. Островский, О. В. Биохимия полости рта / О. В. Островский, В. А. Храмов, Т. А. Попова. – Волгоград, 2010. – 184 с.

129. Отдельнова, К. А. Определение необходимого числа наблюдений в социально-гигиенических исследованиях / К. А. Отдельнова // Труды Московского медицинского института № 2. – Москва, 1980. — Т. 150, № 6. – С. 18-22.

130. Пальцев, М. А. Патологическая анатомия: национальное руководство / М. А. Пальцев. – Москва, 2014. – 1264 с.

131. Пародонтит / под редакцией Л. А. Дмитриевой. – Москва, 2007. – 504 с.

132. Пасечник, А. В. Пародонтит и метаболические нарушения: учебно-методическое пособие / А. В. Пасечник. – Москва, 2011. – 30 с.

133. Патент № 2220729 Российская Федерация, МПК А61К31/00, А61L15/00, А61Р7/00. Гелевая композиция используемая в стоматологии: № 2002102309/15:

заявл. 31.01.2002: опубл. 10.01.2004 /Ионов Д. А., Воложин А. И., Корнилова А. А.; заявители и патентообладатели ООО «Научный центр системных исследований и технологий».

134. Пахомов, Г.Н. Первичная профилактика в стоматологии / Г.Н. Пахомов. – Москва, 1982. – 240 с.

135. Пашкова, Г. С. Исследование степени интоксикации организма в процессе пародонтологического лечения в условиях мегаполиса / Г. С. Пашкова, В. М. Гринин, Т. П. Вавилова // Стоматология для всех. – 2010. – № 1. – С. 40-43.

136. Перова, М. Д. Новый взгляд на развитие и репарацию повреждений тканей пародонта с позиций молекулярной медицины (аналитический обзор). Часть II. Особенности иммунопатогенеза пародонтита и репарации тканей пародонта / М. Д. Перова, М. Г. Шубич, В. А. Козлов // Стоматология. – 2007. – Т. 86, № 5. – С. 79-81.

137. Персин, Л. С. Стоматология детского возраста / Л. С. Персин, В. М. Елизарова, С. В. Дьякова. – Москва, 2006. – 640 с.

138. Петрухина, Н. Б. Использование «Имудона» и медицинского озона в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта: специальность 14.00.21 «Стоматология»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Петрухина Наталия Борисовна. –Тверская государственная медицинская академия. – Москва, 2004. – 183 с.

139. Поздеев, О. К. Медицинская микробиология / О. К. Поздеев. – Москва, 2006. – 768 с.

140. Полторац, Н. А. Поддерживающее пародонтологическое лечение / Н. А. Полторац // Российская стоматология. – 2010. – № 1. – С. 16-19.

141. Пономаренко, Т. Н. Физические методы лечения / Т. Н. Пономаренко. – Санкт- Петербург, 2002. – 299 с.

142. Почтаренко, В. А. Изучение влияния генетического полиморфизма человека на особенности течения воспалительных заболеваний пародонта: специальность 14.00.21 «Стоматология»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Почтаренко Виктория Александровна ; Московский

государственный медико-стоматологический университет. – Москва, 2005. – 120 с.

143. Применение «Метрогил-дента» в лечении хронических воспалительных заболеваний пародонта / В. М. Гринин, В. В. Садовский, Е. А. Самбурская, Е. А. Мирошниченко // Маэстро стоматологии. – 2009. – № 2. – С. 34.

144. Применение пленок «диплен-дента» и «КП-пласт» при лечении пародонтита легкой степени / В. В. Бароева, М. В. Битарова, М. В. Дагуева [и др.] // Здоровье и образование в XXI веке. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 65.

145. Применение препаратов «Гиалудент» в лечении воспалительных заболеваний пародонта / Т. Ю. Вавилова, О. Ю. Жилкина, А. Ю. Митронин, И. Ю. Островская // Клиническая стоматология. – 2011. – № 2. – С. 34-36.

146. Рабинович, И. М. «Пиралвекс» в патологии слизистой оболочки полости рта / И. М. Рабинович, Л. Н. Герчиков, Г. В. Банченко // Стоматология для всех. – 2000. – № 1. – С. 34-36.

147. Рабинович, И. М. Опыт клинического применения препарата «Пародонтоцид» при патологии слизистой оболочки рта / И. М. Рабинович // Стоматолог-практик. – 2008. – № 1. – С. 40-41.

148. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – Москва, 2002. – 312с.

149. Ревенок, Б. А. Клинико-лабораторная оценка эффективности применения фитопрепаратов в комплексном лечении генерализованного пародонтита / Б. А. Ревенок, И. Г. Дикова, Л. Т. Алиева // Современная стоматология. – 2005. – № 1. – С. 45-47.

150. Резки, А. Клиническое исследование со слепым контролем эффекта локальной иммунотерапии при лечении болезней пародонта / А. Резки, А. Даниэль // Стоматология. Обзорение. – 2009. – Т. 68, № 3. – С. 27-28.

151. Решетников, А. В. Экономика и управление в здравоохранении / А. В. Решетников, Н. Г. Шамшурина, В. И. Шамшурин. – Москва, 2017. – 303 с.

152. Романенко, И. Г. Роль факторов внешней и внутренней среды в развитии и течении хронического генерализованного пародонтита / И. Г. Романенко, Е. А. Кекош // Крымский терапевтический журнал. – 2016. – № 4. – С. 19-22.
153. Ружило-Калиновска, И. Трехмерная томография в стоматологической практике / И. Ружило-Калиновска, Т.-К. Ружило. – Львов, 2012. – 584 с.
154. Рунова, Г. С. Клинико-лабораторное обоснование применения 25% геля метронидазола для лечения пародонтита / Г. С. Рунова, О. В. Соловьева // Пародонтология. – 2008. – Т. 46, № 1. – С. 66-69.
155. Салихова, М. М. Оценка эффективности «Пародиум-гель» в комплексе с хирургическими методами лечения пародонтита / М. М. Салихова // «Актуальные вопросы стоматологии Дагестана: сборник научных трудов научно-практической конференции. – Махачкала, 2002. – С. 31-35.
156. Сирак, С. В. Изучение противовоспалительных и регенераторных свойств стоматологического геля на основе растительных компонентов, глюкозамина гидрохлорида и димексида в эксперименте / С. В. Сирак, М. В. Зекерьяева // Пародонтология. – 2010. – Т. 54, № 1. – С. 46-50.
157. Современные подходы к консервативному лечению заболеваний пародонта (обзор) / О. И. Олейник О. П. Красникова, Е. А. Алферова [и др.] // Новые задачи современной медицины: сборник научных трудов IV Международной научной конференции. – Санкт-Петербург: Свое издательство, 2016. – С. 47-51.
158. Соловьева, А. М. Эпидемиологическое исследование распространенности периодонтопатогенной микрофлоры полости рта у населения России / А. М. Соловьева, С. К. Матело, А. А. Тотолян // Стоматология. – 2005. – № 5. – С. 14-20.
159. Соловьева, О. В. Применение геля «Метрогил-дента» в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / О. В. Соловьева, Ш. Л. Шимшелашвили // Пародонтология. – 2003. – № 4. – С. 25-28.
160. Соловьева, О. В. Эффективность комплексного лечения больных хроническим пародонтитом с местным применением новых форм антибактериальных препаратов пролонгированного действия: специальность 14.00.21 «Стоматология», 03.00.07 «Микробиология»: диссертация на соискание

ученой степени кандидата медицинских наук / Соловьева Ольга Владимировна ; Центральный научно-исследовательский институт стоматологии. – Москва, 2005. – 117 с.

161. Степанова, Т. Ю. Микробиом ротовой полости человека / Т. Ю. Степанова, А. В. Тимофеева // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 5. – С. 308.

162. Суфияров, Р. Р. Состояние системы антиоксидантной защиты у больных с воспалительными заболеваниями пародонта / Р. Р. Суфияров, К. В. Паличев // Проблемы медицины и биологии: сборник научных трудов научно-практической конференции. – Кемерово, 2006. – С. 138-139.

163. Сякин, Р. Р. Эффективность применения геля «Метрогил-дента профессиональный» в лечении воспалительных заболеваний пародонта / Р. Р. Сякин, Л. В. Николаенко // Молодежь и наука: итоги и перспективы: сборник научных трудов Межрегиональной научно-практической конференции. – Саратов, 2006. – С. 21.

164. Ткаченко, В. М. Экспериментальное обоснование применения бактерицидного остеointegrativного геля на основе гиалуроновой кислоты и гидроксиапатита для повышения эффективности дентальной имплантации: специальность 14.00.21 «Стоматология», 14.00.16 «Патологическая физиология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Ткаченко Вадим Михайлович ; Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства России. – Москва, 2008. – 35 с.

165. Трезубов, В. Н. Применение антисептической биодеградирующей композиции «Аргакол» при лечении протетических поражений слизистой оболочки полости рта / В. Н. Трезубов // Нижегородский медицинский журнал. – 2008. – № 2. – С. 129-130.

166. Усов, Л. А. Фармакотерапия заболеваний пародонта / Л. А. Усов, Н. Ф. Усова. – Иркутск, 2011. – 30 с.

167. Успенская, О. А. Повышение эффективности местного медикаментозного лечения быстро прогрессирующего пародонтита / О. А. Успенская, Е. С. Качесова // Cathedra-Кафедра. Стоматологическое образование. – 2017. – № 59. – С. 28-30.
168. Успенская, О. А. Роль общих и местных факторов в возникновении и развитии хронического генерализованного пародонтита тяжелой степени / О. А. Успенская, Е. С. Качесова // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 5. – С. 188.
169. Успенская, О. А. Цитокиновый профиль при лечении хронического генерализованного пародонтита/ О.А. Успенская, Е.В. Кондюрова, И.И.Фадеева//Проблемы стоматологии. - 2020. - Т. 16, № 4. - С. 64-70.
170. Ушаков, Р. В. Клиника хронического генерализованного пародонтита, ассоциированного с грибами рода *Candida* / Р. В. Ушаков, В. Н. Царев, Т. В. Ушакова // Стоматология. – 2005. – № 4. – С. 25-28.
171. Фазылова, Ю. В. Колонизационная резистентность и гуморальные факторы защиты слизистой оболочки полости рта у больных с хроническими воспалительными заболеваниями пародонта / Ю. В. Фазылова, В. Ю. Хитров, Ф. Х Закиров // Казанский медицинский журнал. – 2007. – Т. 88, № 5. – С. 569-472.
172. Фарвазова, Л. А. Клинико-экспериментальное обоснование применения препарата люцерны посевной в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита: специальность 14.00.21 «Стоматология»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Фарвазова Лилия Азатовна ; Уральская медицинская академия Росздрава. – Пермь, 2009. – 147 с.
173. Федосенко, Т. Д. Хирургические методы лечения заболеваний пародонта / Т. Д. Федосенко, О. В. Прохорова. – Санкт- Петербург, 2002. – 34 с.
174. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология: основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. – Москва, 1998. – 352 с.
175. Халафян, А. А. Statistica 6. Статистический анализ данных: учебник / А. А. Халафян. – Москва, 2008. – 512 с.

176. Царев, В. Н. Антимикробная терапия в стоматологии: руководство, 2-е издание / В. Н. Царев, Р. В. Ушаков. – Москва, 2006. – 144 с.
177. Царев, В. Н. Микробиология полости рта / В. Н. Царев, М. М. Давыдова. – Москва, 2008. – 50 с.
178. Царев, В. Н. Современные методы микробиологической диагностики заболеваний тканей пародонта / В. Н. Царев, Е. Н. Николаева, А. С. Носик // Стоматология. – 2005. – № 2. – С. 26-29.
179. Царев, В. Н. Этиология и современные подходы к совершенствованию тактики антибактериальной терапии больных хроническим генерализованным пародонтитом (лекция 2) / В. Н. Царев // Стоматология. – 2008. – № 8. – С. 53-63.
180. Цепов, Л. М. Хронический генерализованный пародонтит: ремарки к современным представлениям / Л. М. Цепов // Пародонтология. – 2010. – Т. 54, № 1. – С. 3-7.
181. Цепов, Л. М. Воспалительные генерализованные заболевания пародонта: проблемы, поиски, решения / Л. М. Цепов, А. И. Николаев. – Смоленск, 2002. – 115с.
182. Цепов, Л. М. Диагностика и лечение заболеваний пародонта / Л. М. Цепов, А. И. Николаев. – Москва, 2004. – 200 с.
183. Цепов, Л. М. Заболевания пародонта: взгляд на проблему / Л. М. Цепов. – Москва, 2006. – 192 с.
184. Цепов, Л. М. Множественные хронические системные заболевания и патология пародонта / Л. М. Цепов, А. И. Николаев, М. М. Нестерова [и др.] // Пародонтология. – 2019. – Т. 24. – № 2. – С. 127-131.
185. Цетлина, В. Камистад лечит и взрослых, и детей / В. Цетлина // Новая аптека. – 2007. – № 8. – С. 68-69.
186. Чепуркова, О. А. Обоснование использования антисептических препаратов в комплексном лечении пациентов с ХГП и обсемененностью биотопа пародонтального кармана грибами *Candida* / О. А. Чепуркова, М. Г. Чеснокова, В. Б. Недосеко // Пародонтология. – 2009. – Т. 51, № 2. – С. 34-38.

187. Чепуркова, О. А. Характер антибиотикочувствительности условнопатогенной микрофлоры пародонтального кармана при генерализованном пародонтите / О. А. Чепуркова, М. Г. Чеснокова, В. Б. Недосеко // Институт стоматологии. – 2007. – № 2. – С. 56-59.
188. Чепуркова, О. А. Прогнозирование степени обсемененности пародонтальных карманов дрожжеподобными грибами рода *Candida spp.* у пациентов с ХГП при различных факторах риска (часть I) / О. А. Чепуркова // Институт стоматологии. – 2009. – Т. 1, № 42. – С. 78-79.
189. Шаламай, Л. И. Клинико-лабораторное обоснование профилактики воспалительных заболеваний пародонта биологически активными пластинами пролонгированного действия: специальность 14.00.21 «Стоматология» : автореферат диссертации на соисканий ученой степени кандидата медицинских наук / Шаламай Людмила Ивановна ; Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. – Санкт-Петербург, 2007. – 22 с.
190. Шмагель, К. В. Современные взгляды на иммунологию пародонтита / К. В. Шмагель, О. В. Беляева, В. А. Чернышев // Стоматология. – 2003. – № 1. – С. 61-64.
191. Шматова, С. О. Оптимизация консервативного лечения заболеваний пародонта легкой и средней степени тяжести с использованием лазеротерапии: специальность 14.01.14 «Стоматология»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Шматова Софья Олеговна ; Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова. – Нижний Новгород, 2015. – 150 с.
192. Шмидт, Д. В. Цитокины десневой жидкости; их роль в патогенезе и контроле лечения хронического пародонтита: специальность 14.01.14 «Стоматология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Дарья Валерьевна Шмидт; Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН. – Пермь, 2009. - 141 с.
193. Шнейдер, О. Л. Клинико-лабораторное обоснование комплексного лечения пародонтита у больных первичным гипотиреозом: специальность 14.00.21

«Стоматология»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Шнейдер Ольга Леонидовна ; Омская государственная медицинская академия. – Екатеринбург, 2008. – 199 с.

194. Янушевич, О. О. Пародонтология: национальное руководство / О. О. Янушевич, Л. А. Дмитриева. – Москва, 2018. – 752 с.

195. A method to study sustained antimicrobial activity of rinse and dentifrice components on biofilm viability in vivo / H. C. van der Mei, D. J. White, J. Atema-Smit [et al.]. – DOI 10.1111/j.1600-051X.2005.00859.x // J. Clin. Periodontology. – 2006. – Vol. 33. – P. 14-20.

196. Ahn, J. Periodontal disease, Porphyromonas gingivalis serum antibody levels and orodigestive cancer mortality / J. Ahn, S. Segers, R.B. Hayes // Carcinogenesis. – 2012. – Vol. 33. – P. 1055-1058.

197. Anti-inflammatory effect of enoxolone in an ex-vivo human gingival mucosa model / S. Boisnic, L. Netuschil, T. Wester-Ebbinghaus, M. Brex // Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac. – 2010. – Vol. 111, № 2. – P. 69-73.

198. Antimicrobial penetration and efficacy in an in vitro oral biofilm model Antimicrob Ag / A. Corbin, B. Pitts, A. Parker, P. S. Stewart // Chemotherapy. – 2011. – Vol. 55. – P. 3338-3344.

199. Bascones-Martinez, A. Host defence mechanisms against bacterial aggression in periodontal disease: Basic mechanisms / A. Bascones-Martinez // Med. Oral. Patol. Oral Cir. Bucal. – 2009. – Vol. 14, № 12. – P. 680-685.

200. Beltrán-Aguilar, E. D. Recording and surveillance systems for periodontal diseases / E. D. Beltran- Aguilar // Periodontology. – 2000. – Vol. 60. – P. 40-53.

201. Bernimoulin, J. P. Recent concepts in plaque formation / J. P. Bernimoulin // J. Clin. Periodontology. – 2003. – Vol. 30. – P. 7-9.

202. Bodet, C. Pathogenic potential of Porphyromonas gingivalis, Treponema denticola and Tannerella forsythia, the red bacterial complex associated with periodontitis / C. Bodet, F. Chandad, D. Grenier // Pathologie Biologie. – 2007. – Vol. 55. – P. 154-162.

203. Changes in the incidence of periodontal pathogens during long-term monitoring and after application of antibacterial drugs / T. Janatova, L. Najmanova, L. Neubauerová, M. Kyselková // *Folia Microbiol (Praha)*. – 2009. – Vol. 54, № 5. – P. 429-435.
204. Chappie, I. L. C. Periodontal diagnosis and treatment - where does the future lie? / I. L. S. Chappie // *Periodontology*. – 2009. – Vol. 51, № 1. – P. 9-24.
205. Contribution of «Parodium gel» in an experimental model of human gingival inflammation / S. Boisnic, L. Ben Slama, M.-C. Branchet-Gumila, G d'Arros // *Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac.* – 2003. – Vol. 104, № 4. – P. 201-205.
206. Controlled indomethacin release from mucoadhesive film: in vitro and clinical evaluations / M. Tanabe, M. Watanabe, M. Yanagi [et al.] // *Yakugaku Zasshi*. – 2008. – Vol. 128, № 11. – P. 1673-1679.
207. De Carvalho, V. F. Compliance improvement in periodontal maintenance / V. F. de Carvalho // *J. Appl. Oral Sei.* – 2010. – Vol. 18, № 3. – P. 215-219.
208. Effect of a novel essential oil mouthrinse without alcohol on gingivitis: a double-blinded randomized controlled trial / M. A. Botelho, J. G. B. Filho, L. L. Correa [et al.] // *J. Appl. Oral Sei.* – 2007. – Vol. 15, № 3. – P.175-180.
209. Effect of metronidazole and modulation of cytokine production on human periodontal ligament cells / A. Rizzo, R. Paolillo, L. Guida [et al.] // *International Immunopharmacology*. – 2010. – Vol. 10. – P. 744-750.
210. Effect of various chlorhexidine regimens on salivary bacteria and de novo plaque formation / S. Sekino, P. Ramberg, N. G. Uzel [et al.] // *J. Clin. Periodontology*. – 2003. – Vol. 30. – P. 919-925.
211. Fitzpatrick, S.G. The Association between Periodontal Disease and Cancer: A Review of the Literature/ S.G. Fitzpatrick, J. Katz // *Journal of Dentistry*. – 2010. - Vol. 38. - P. 83-95.
212. Global burden of severe periodontitis in 1990–2010: A systematic review and meta-regression/ N.J. Kassebaum, E. Bernabé, M. Dahiya et al. // *J.Dent. Res.* -2014.- № 93. -P. 1045–1053. doi: 10.1177/0022034514552491.

213. Higashi, Y. Periodontal infection is associated with endothelial dysfunction in healthy subjects and hypertensive patients / Y. Higashi // *Hypertension*. – 2008. – Vol. 51, № 2. – P. 446-453.
214. Ide, M. Epidemiology of association between maternal periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: systematic review / M. Ide, P.N. Papapanou / *J. Clin. Periodont.* – 2013. – Vol. 40, № 14. – P. 181-194.
215. Kassebaum, N. J. Global Burden of Periodontitis: a Systematic Review and Meta-Regression / N. J. Kassebaum // *J. Dental Research (JDR)*. – 2014. – Vol. 93, № 11. – P. 1045-1053.
216. Kebschull, M. «Gum bug, leave my heart alone!» – epidemiologic and mechanistic evidence linking periodontal infections and atherosclerosis / M. Kebschull, R. T. Demmer, P. N. Papapanou. – DOI 10.1177/0022034510375281 // *J. Dent. Res.* 2010. – Vol. 89, № 9. – P.879-902.
217. Lalla, E. Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases / E. Lalla, P.N. Papapanou // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2011. – Vol. 7. – P. 738-748.
218. Microbiologic testing and outcomes of full-mouth scaling and root planning with or without Amoxicillin / Metronidazole in chronic periodontitis / N. Cionca C. Giannopoulou, G. Ugolotti, A. Mombelli // *J. Periodontol.* – 2010. – Vol. 81, № 1. – P. 15-23.
219. Monroe, D. Looking for Chinks in the Armor of Bacterial Biofilms / D. Monroe // *PLoS Biol.* – 2007. – Vol. 11, № 5. – P. 307.
220. Nanotechnology in ligature-induced periodontitis: protective effect of a doxycycline gel with nanoparticles / M. A. Botelho, J. G. Martins, R. S. Ruela [et al.] // *J. Appl. Oral Sei.* – 2010. – Vol. 18, № 4. – P.335-342.
221. Ohlrich, E. J. The immunopathogenesis of periodontal disease / E. J. Ohlrich, M. P. Cullinan, S. G. J. Seymour // *Aust. Dent. J.* – 2009. – Vol. 54, № 1. – P. 2-10.
222. Oral Biofilm Architecture on Natural Teeth / V. Zijng, M. Barbara, M. van Leeuwen [et al.] // *PLoS ONE*. – 2010. – Vol. 2, № 5. – P. 9321.

223. Pace, J. L. Biofilms, infection and antimicrobial therapy / J. L. Pace, M. E. Rupp, R. G. Finch. – London, New York, Singapore : Boca Raton, 2006. – 520 p.
224. Periodontal bacteria and prediabetes prevalence in ORIGINS: The oral infections, glucose intolerance, and insulin resistance study/ R.T. Demmer, D.R.Jacobs, R. Singh et al. // J. Dent. Res. -2015.-№94. - P. 201–211. doi:10.1177/0022034515590369.
225. Periodontal diseases / A. V. Kochubeynik, O.A.Uspenskaya, M. Yu. Saakyan, I. P. Goryacheva, [et al.]. – Nizhny Novgorod, 2020. – 48 p. – ISBN 9785703213445.
226. Periodontal maintenance therapy: an integral part of dental practice. Case reports on three periodontally involved patients / V. John, K. el Kholy, R. Krishna [et al.] // J. Indiana Dent. Assoc. – 2009. –Vol. 88. – P. 37-47.
227. Periodontal medicine / L. Rose, R. J. Genco, D. Cohen, B. Mealey [et al.]. – London: Decker Inc., 2000. – 294 p.
228. Periodontal systemic associations: review of the evidence / J. Gerard, A. Lyons, F. A. Scannapieco // Journal of Clinical Periodontology. – 2013. – Vol. 40, № 14. – P. 8-19.
229. Periodontal therapy reduce the severity of active rheumatoid arthritis in patients treated with or without tumor necrosis factor inhibitors / P. Ortiz, N. F. Bissada, L. Palomo [et al.] // Journal of Parodontology. – 2009. – Vol. 80. – P. 535-540.
230. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions/ P.N. Papapanou, M. Sanz, N. Buduneli, T. Dietrich// Journal of periodontology. – 2018. – Vol. 89, № 6. – P. 173-182.
231. Ruppert, M. La clorhexidina en Odontologia / M. Ruppert, U. Schlagenhauf // Aspectos generales. Quintessence (Ed. Espanola). – 2005. – Vol. 18. – P.12-23.
232. Salvi, G. E. Local antimicrobial therapy after initial periodontal treatment / G. E. Salvi // J. Clin. Periodontal. – 2002. – Vol. 29, № 6. – P. 540-550.
233. Schonfeld, S. E. Strategies for managing periodontal inflammation / S. E. Schonfeld // J. Calif. Dent. Assoc. – 2010. – Vol. 38, № 4. – P. 272-283.

234. Shah, R. Application of herbal products in management of periodontal diseases: mini review/ R. Shah, G.V. Gayathri, D.S. Mehta // *Int. J. Oral. Health Sci.* 2015. -Vol. 5, № 1.- 38–44.
235. Shaju, J. Global prevalence of periodontitis: a literature review / J. Shaju // *Parodontologie.* – 2012. – Vol. 1, № 3. – P. 26-30.
236. Slade, G. Australia's dental generations: the National Survey of Adult Oral Health 2004-06 / G. Slade, A. Spencer, K.F. Roberts-Thomson // *Dental Statistics and Research Series.* – 2007. – № 34. – P. 3.
237. Stelzel, M. Periodontitis and Coronary Heart Disease: a Review / M. Stelzel, A. Sattler // *Quintessence.* – 2003. – № 1. – P.29-34.
238. Summers, A. Gingivitis: diagnosis and treatment / A. Summers // *Emerg. Nurse.* –2009. – Vol. 17, № 1. – P. 18-20.
239. The effect of two different oral antiseptics on dental plaque formation (de novo biofilm) and on gingival inflammation / O. Zelic, S. Cakić, N. Luković // *Srp. Arh. Celok. Lek.* – 2009. – Vol. 137, № 1-2. – P. 6-9.
240. The synergistic antimicrobial effect by mechanical agitation and two chlorhexidine preparations on biofilm bacteria / Y. Shen, S. Stojicic, W. Qian [et al.] // *J. Endodontics.* – 2010. – Vol. 36. – P. 100-104.
241. Using Camelyn in stomatology: results and vista / M. S. Bakradze, V. G. Chantladze, N. O. Shoniia // *Georgian Med. News.* – 2009. – Vol. 171. – P. 24-27.
242. Velden, U. Purpose and problems of periodontal disease classification / U. Velden // *Periodontology.* – 2005. – Vol. 39. – P. 13-21.
243. World Association of Medical Editors. – URL: <http://www.wame.org>. – Text: electronic.