

**НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ
ОСВІТИ ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА**

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ХЛЄБАС СВІТЛАНА ВАСИЛІВНА

УДК 616.31.17 – 0.08.1 – 0.8:615.27:615.356

**КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ
МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ ДЕСТРУКТИВНИХ
ФОРМ ПЕРІОДОНТИТІВ**

14.01.22 – стоматологія

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело



С. В. Хлебас

Науковий керівник: Мазур
Ірина Петрівна, доктор
медичних наук, професор

Київ – 2020

АНОТАЦІЯ

Хлебас С. В. Клініко-лабораторне обґрунтування застосування медикаментозної терапії при лікуванні деструктивних форм періодонтитів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія. – Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, МОЗ України, Київ, 2020.

Дисертацію присвячено підвищенню якості лікування деструктивних форм періодонтитів шляхом удосконалення медикаментозної обробки корневих каналів розробленими антибактеріальними композиціями та обґрунтуванню їх ефективності при лікуванні хронічного гранулематозного періодонтиту за допомогою сучасних клініко-лабораторних досліджень.

Актуальність дослідження зумовлена високою поширеністю хронічних форм періодонтитів серед населення України. Близько 30% від загальної кількості звернень до закладів охорони здоров'я. Разом із захворюваннями тканин пародонта ускладнення карієсу є однією із головних причин ранньої втрати зубів.

Результати проведеного дослідження на визначення поширеності хронічних форм періодонтитів у стоматологічних пацієнтів продемонстрували, що 185 (34,13%) пацієнтів з 542 обстежених стоматологічних пацієнтів мають різні види хронічних форм періодонтитів. Хронічні гранулематозний, гранулюючий та фіброзний форми періодонтитів зустрічались у 23,06%, 5,90% та 5,17% відповідно. Отже, у структурі хронічних форм періодонтитів превалює гранулематозний періодонтит.

Проводили визначення поширеності хронічних форм періодонтитів у стоматологічних пацієнтів у залежності від віку. Результати проведеного дослідження продемонстрували, що 153 (34,54%) пацієнти із 443 обстежених стоматологічних пацієнтів молодого віку мають різні види хронічних форм періодонтитів. Серед осіб середнього віку 32 (32,32%) пацієнти із 99

обстежених стоматологічних пацієнтів мають різні види хронічних форм періодонтитів. Результати проведеного дослідження продемонстрували, що 103 (40,39%) пацієнти із 255 обстежених стоматологічних пацієнтів чоловічої статі мають хронічні форми періодонтитів. Результати визначення поширеності хронічних форм періодонтитів у жінок продемонстрували, що 82 (28,57%) пацієнтки із 287 обстежених стоматологічних пацієнтів жіночої статі мають хронічні форми періодонтитів. Проведений аналіз поширеності хронічних форм періодонтитів у стоматологічних пацієнтів в залежності від статі продемонстрував, що у пацієнтів чоловічої статі наявність хронічних форм періодонтитів була достовірно частіше ($p=0,005$), порівняно із пацієнтками жіночої статі. Отримані результати уточнюють поширеність різних форм хронічних періодонтитів у стоматологічних пацієнтів в залежності від віку та статі.

Вивчали етіопатогенетичну роль мікробіоти у розвитку деструктивних форм періодонтиту, визначали структуру, відносну біомасу біофільму та метаболічну активність мікроорганізмів на різних ділянках кореневого каналу. Уперше було досліджено цитохімічні аспекти мікробних пейзажів при деструктивних процесах у периапікальній ділянці із використанням специфічних цитологічних барвників і візуалізацією за допомогою конфокального лазерного скануючого мікроскопу Leica TCS SPE на базі інвертованого мікроскопу DMi8 (Leica Microsystems). Зокрема, було досліджено вміст позаклітинної ДНК та бактеріальних амілоїдних фібрил у матеріалі зіскобу тканин стінки кореневого каналу, отриманих із різних ділянок кореневого каналу. Результати проведеного мікроскопічного аналізу цитологічних зразків мікробного біофільму продемонстрували, що загальний об'єм біомаси біофільму у кореновому каналі дещо зменшується у напрямку верхівки кореня. Цитохімічний аналіз мікробного біофільму при деструктивних формах періодонтитів продемонстрував високу метаболічну активність мікроорганізмів уздовж усього кореневого каналу, разом із тим, не виявлено суттєвого вмісту полісахаридів та протеїнів у позаклітинному

матриксі. Результат цитохімічного аналізу продемонстрував суттєві відмінності структури мікробного біофільму у залежності від зони кореневого каналу. В апікальній частині кореневого каналу зареєстровано підвищення вмісту амілоїдних фібрил, які є важливим фактором адгезії, посиленої колонізації мікроорганізмів і їх вірулентності та формування матриксу біофільму, а також позаклітинної ДНК, яка відіграє важливу роль у структурі матриксу біофільму, прискорює амілоїдну фібриляцію та сприяє формуванню мультирезистентної мікрофлори до антибактеріальних препаратів. Результати цитохімічного аналізу свідчать, що біофілім кореневого каналу у хворих із деструктивними формами періодонтиту є динамічним та пластичним утворенням, яке структурно-функціонально змінюється відповідно до умов навколишнього середовища. Виявлені зміни у структурі та біологічних функціях мікробного біофільму в апікальній частині кореневого каналу свідчать про посилення його патогенних властивостей на периапікальні тканини, посилену індукцію амілоїдних структур, формування стійкості мікроорганізмів до навколишніх факторів та антибактеріальних препаратів.

Досліджували загальну метаболічну активність у матеріалі кореневого каналу у пацієнта, хворого на хронічний гранулематозний періодонтит до початку лікування. За результатами цитохімічного аналізу встановлено, що загальна метаболічна активність біофільму у кореновому каналі була високою, при чому, як у верхній частині (коронкова), так і в апікальній частині, про що свідчило інтенсивне забарвлення зеленим барвником, що відповідало активній мембрані та загальному активному метаболізму. Уперше визначено загальну метаболічну активність та біологічні властивості мікробного біофільму у коренових каналах у пацієнтів із хронічним гранулематозним періодонтитом, отриманго із різних ділянок кореневого каналу.

Із метою підвищення ефективності антибактеріальної обробки та знешкодження мікробного біофільму коренових каналів у хворих із

деструктивними формами періодонтитів було розроблено медикаментозні композиції на основі 2,5% тетрацикліну та на основі 2% хлоргексидину. Визначали *in vitro* чутливість патогенних мікроорганізмів до запропонованих антибактеріальних композицій. Було встановлено, що медикаментозна композиція на основі 2,5% тетрацикліну значно пригнічувала ріст представників умовно-патогенної мікрофлори інфікованих корневих каналів, зокрема зони затримки росту для *Enterococcus faecalis* становила $26,1 \pm 0,84$ мм, *Peptostreptococcus anaerobius* - $36 \pm 0,97$ мм, *Porphyromonas gingivalis* – $13,0 \pm 1,35$ мм, *Prevotella intermedia* – $30,0 \pm 0,97$ мм, *Fusobacterium nucleatum* – $30,0 \pm 0,94$ мм, *Staphylococcus aureus* – $32,0 \pm 0,97$ мм. Зони затримки росту представників умовно-патогенної мікрофлори інфікованих корневих каналів при застосуванні медикаментозної композиції на основі 2% хлоргексидину становили для *E.faecalis* – $14,90 \pm 1,28$ мм, *P.anaerobius* – $20,0 \pm 1,15$ мм, *P.gingivalis* – $17,0 \pm 1,35$ мм, *P.intermedia* – $9,9 \pm 0,94$ мм, *F.nucleatum* – $14,0 \pm 0,94$ мм, *S.aureus* – $18,0 \pm 1,15$ мм, що підтверджує їх антибактеріальну дію.

Проводили оцінювання ефективності застосування розробленої медикаментозної композиції на основі 2,5% тетрацикліну при проведенні одноетапного ендодонтичного лікування корневих каналів. Результатами клініко-рентгенологічного дослідження встановлено позитивну динаміку лікування пацієнтів І-ї групи із хронічним гранулематозним періодонтитом. Рентгенморфометричні результати дослідження продемонстрували, що показники рівня РАІ через 6, 12 та 24 місяці після лікування у пацієнтів ІА підгрупи ($2,80 \pm 0,68$, $1,47 \pm 0,74$ та $1,00 \pm 0,54$ балів відповідно) були нижчими, порівняно із пацієнтами ІБ підгрупи ($2,93 \pm 0,59$, $1,73 \pm 0,59$ та $1,20 \pm 0,56$ балів відповідно), однак не було виявлено достовірної різниці між підгрупами. Хоча, різниця між підгрупами у показнику РАІ через 12 місяців після лікування була близькою до достовірної ($p=0,069$). Результати визначення площі периапікального дефекту до лікування продемонстрували відсутність достовірної різниці ($p=0,838$) між підгрупами. Однак, у пацієнтів ІА підгрупи

площа периапікального дефекту через 6 та 12 місяців після лікування (1,55 [1,16–1,68] мм² та 0,99 [0,84–1,14] мм² відповідно) була достовірно меншою ($p<0,001$ та $p=0,001$ відповідно), порівняно з пацієнтами ІБ підгрупи (2,16 [1,80–2,27] мм² та 1,32 [1,17–1,42] мм² відповідно). Віддалені результати лікування не виявили достовірної різниці між підгрупами ($p=0,384$). Отже, застосування розробленої медикаментозної композиції на основі 2,5% тетрацикліну сприяло зменшенню інфекційно-запальних процесів та швидшій редукції деструктивних проявів у периапікальній ділянці при лікуванні хронічного гранулематозного періодонтиту.

Проводили клініко-рентгенологічне оцінювання ефективності застосування розробленої медикаментозної композиції на основі 2% хлоргексидину для проведення ендодонтичного лікування кореневих каналів у хворих із хронічним гранулематозним періодонтитом у два етапи. Результати дослідження продемонстрували відсутність достовірної різниці ($p>0,05$) рівня РАІ до лікування, через 6, 12 та 24 місяці після лікування між пацієнтами ІА (4,33±0,13, 2,47±0,24, 0,47±0,19 та 0,08±0,02 балів відповідно) та ІВ підгрупами (4,24±0,14, 2,47±0,24, 0,59±0,28 та 0,13±0,03 балів відповідно). Результати визначення площі периапікального дефекту виявили наявність достовірної різниці ($p<0,01$) площі периапікального дефекту через 6 та 12 місяців після лікування між ІА (0,46±0,15 мм² та 0,09±0,06 мм² відповідно) та ІВ (0,98±0,32 мм² та 0,64±0,024 мм² відповідно) підгрупами, хоча на початку лікування не було достовірної різниці ($p=0,941$) між підгрупами. Однак, достовірне зменшення ($p<0,05$) площі периапікального ураження було виявлено у всіх підгрупах через 6 та 12 місяців після лікування. Віддалені результати лікування не виявили достовірної різниці між підгрупами ($p>0,05$). Отже, застосування розробленої медикаментозної композиції на основі 2% хлоргексидину сприяло швидшому зменшенню деструктивних проявів у периапікальній ділянці при лікуванні хронічного гранулематозного періодонтиту.

Проводили оцінювання ефективності поєднаного застосування розроблених медикаментозних композицій на основі 2,5% тетрацикліну та на основі 2% хлоргексидину при проведенні ендодонтичного лікування корневих каналів у два етапи. За результатами клініко-рентгенологічних досліджень виявили, що у ІБ підгрупі рівень показника індексу PAI зменшився з $4,21 \pm 0,11$ балів до $2,14 \pm 0,23$ балів через 6 місяців, до $0,09 \pm 0,03$ балів через 12 місяців та до $0,02 \pm 0,01$ балів через 24 місяці. Зниження рівня PAI у пацієнтів ІБ підгрупи становило 97,88%. У ІІВ підгрупі (контрольній) рівень PAI зменшився з $4,24 \pm 0,14$ балів до $2,47 \pm 0,24$ балів через 6 місяців, до $0,59 \pm 0,28$ балів через 12 місяців та до $0,13 \pm 0,03$ балів через 24 місяці. Результати порівняльного аналізу рівня PAI між підгрупами дослідження продемонстрували відсутність достовірної різниці ($p > 0,05$) між показниками на початку лікування, через 6 місяців та через 24 місяці після лікування. Однак, наявна достовірна різниця ($p = 0,021$) рівня PAI між підгрупами через 12 місяців після лікування. Результати визначення площі периапікального дефекту виявили наявність достовірної різниці ($p < 0,001$) площі периапікального дефекту через 6 та 12 місяців після лікування, хоча на початку лікування не було достовірної різниці ($p = 0,718$) між підгрупами. У ІБ підгрупі площа периапікального дефекту зменшилась з $3,29 \pm 0,11$ мм² до $0,58 \pm 0,026$ мм² через 6 місяців та до $0,03 \pm 0,01$ мм² через 12 місяців. У ІІВ підгрупі порівняння площа периапікального дефекту зменшилась з $3,34 \pm 0,11$ мм² до $0,98 \pm 0,32$ мм² через 6 місяців та до $0,64 \pm 0,024$ мм² через 12 місяців. Віддалені результати лікування не виявили достовірної різниці між підгрупами ($p > 0,05$). Отже, застосування розроблених медикаментозних композицій на основі 2,5% тетрацикліну та на основі 2% хлоргексидину сприяло швидшій редукції деструктивних проявів у периапікальній ділянці при лікуванні хронічного гранулематозного періодонтиту.

Проведено цитохімічну оцінку ефективності поєднаного застосування розроблених медикаментозних композицій на основі 2,5% тетрацикліну та на основі 2% хлоргексидину на мікробний біофільм корневих каналів при

лікуванні деструктивних форм періодонтитів. Результати досліджень після проведення медикаментозної обробки корневих каналів при лікуванні хронічного гранулематозного періодонтиту продемонстрували високий антибактеріальний ефект запропонованих композицій на мікробний біофільм кореневого каналу, що проявлялось суттєвим зниженням біомаси мікробіоти кореневого каналу та метаболічної активності мікроорганізмів і свідчило про значний антибактеріальний ефект використаних медикаментозних композицій при комплексному лікуванні деструктивних форм періодонтитів.

Отже, результати проведених досліджень продемонстрували високу поширеність хронічних форм періодонтитів у стоматологічних пацієнтів (34,13%), у структурі яких переважає хронічний гранулематозний періодонтит (63,64%). При лікуванні деструктивних форм періодонтитів високоефективним є застосування розроблених медикаментозних композицій на основі 2,5% тетрацикліну та 2% хлоргексидину, які підвищують якість антибактеріальної обробки корневих каналів, що підтверджується мікробіологічними і цитохімічними дослідженнями мікробного біофільму та пришвидшують загоєння в периапікальній ділянці, що підтверджується клінко-рентгенологічними методами діагностики.

Ключові слова: хронічні форми періодонтитів, хронічний гранулематозний періодонтит, ендодонтичне лікування, площа периапікального ураження, медикаментозні композиції, тетрациклін, хлоргексидин, мікробний біофільм.

ABSTRACT

S. V. Khlyebas. Clinical and laboratory substantiation of the use of drug therapy in the treatment of destructive forms of periodontitis. – On the rights of the manuscript.

Dissertation for the Degree of Candidate of Medical Sciences in the specialty 14.01.22 – Dentistry. – Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, 2020.

The dissertation presents an original approach to the treatment of destructive forms of apical periodontitis with the enhanced intracanal medication by the newly developed antibacterial compositions which contribute to better clinical outcomes. The therapeutic effectiveness of the suggested antibacterial compositions in the treatment of chronic granulomatous periodontitis was confirmed in a number of laboratory and clinical assays.

No less than 30% of all dental visits to the healthcare facilities in Ukraine is associated with the chronic forms of apical periodontitis which suggests an urgency of the presented study. There are both the periodontal disease and the caries complications are one the main causes of early tooth loss.

The prevalence of chronic forms of apical periodontitis in dental patients was shown in the current research. Specifically, it was shown that 185 (34.13%) out of 542 examined dental patients had different types of chronic forms of apical periodontitis. Chronic granulomatous, granulating and fibrous periodontitis occurred in 23.06%, 5.90% and 5.17%, respectively. Thus, granulomatous periodontitis dominated in the structure of the chronic forms of apical periodontitis.

The occurrence of the chronic forms of apical periodontitis with respect to the patients' age was investigated. It was established that 153 (34.54%) out of 443 examined dental patients of young age had different types of the chronic forms of apical periodontitis. There were 32 (32.32%) out of 99 examined dental patients of middle age suffered from different types of the chronic forms of apical

periodontitis. The further investigation showed that 103 (40.39%) out of 255 examined male dental patients were diagnosed with the chronic forms of apical periodontitis. The prevalence of the chronic forms of apical periodontitis in women corresponds to 82 (28.57%) out of 287 examined female dental patients. The gender-dependent analysis of the chronic forms of apical periodontitis in dental patients revealed that male patients suffered from the chronic forms of apical periodontitis significantly more frequent ($p = 0.005$) than female patients. The obtained results specified the occurrence of different forms of the chronic apical periodontitis in dental patients depending on their age and gender.

The research studied the etiopathogenetic role of microorganisms in the development of the destructive forms of apical periodontitis as well as determined the structure, relative biomass of the biofilms and metabolic activity of microorganisms in different parts of the root canal system. For the first time ever, the cytochemical aspects of microbial microcenosis during destructive processes in the periapical region were investigated. The specific cytological dyes and imaging with a Leica TCS SPE confocal laser scanning microscope based on the DMI8 inverted microscope (Leica Microsystems) were applied. In particular, the extracellular DNA and bacterial amyloid fibrils were studied using the tissue sample obtained from different parts of the root canal wall. The microscopic analysis of the cytological samples of microbial biofilm showed that the total volume of biofilm biomass in the root canal system decreased slightly following the root apex. The cytochemical analysis of microbial biofilm in the destructive forms of apical periodontitis revealed high metabolic activity of microorganisms along the entire root canal, however, no significant content of polysaccharides and proteins in the extracellular matrix was observed. The cytochemical analysis established the significant differences in the structure of microbial biofilm depending on the area of the root canal. The increased concentration of amyloid fibrils was found in the apical part of the root canal. The amyloids are known as an important factor in adhesion responsible for the enhanced colonization by microorganisms as well as their virulence. Amyloids along with the extracellular

DNA are responsible for the development of biofilm matrix. The extracellular DNA plays an important role in the biofilm matrix structure, intensifies amyloid fibrillation and contributes to the formation of multidrug resistance. The cytochemical analysis indicated that the biofilm in the root canal in patients with the destructive forms of apical periodontitis was a dynamic and plastic formation which changed structurally and functionally according to the environmental conditions. The revealed structural and biological changes in the microbial biofilm in the apical part of the root canal were a sign of its enhanced pathogenic properties on the periapical tissues, intensified induction of amyloid structures, and the formation of resistance of microorganisms to the environmental factors and antibacterial drugs.

The same method was used to investigate the general metabolic activity in the root canal sample taken from a patient with chronic granulomatous periodontitis before treatment. The cytochemical analysis found that the general metabolic activity of the biofilm in the root canal was high, both in the upper part (crown) and in the apical part, as evidenced by the intense green staining corresponded to the active membrane and general active metabolism. For the first time ever, the research determined the general metabolic activity and biological properties of the microbial biofilm in the root canals in patients with the chronic granulomatous periodontitis by using the tissue samples obtained from different parts of the root canal surface.

In order to increase the efficiency of antibacterial treatment and neutralize the microbial biofilm of the infected root canals in patients with the destructive forms of apical periodontitis, the drug combination based on 2.5% tetracycline and 2% chlorhexidine was developed. The *in vitro* sensitivity of pathogenic microorganisms to the suggested antibacterial drug combination was determined. It was found that a drug combination based on 2.5% tetracycline significantly inhibited the growth of opportunistic microflora of the infected root canals, in particular the zone of growth inhibition for *E. faecalis* was 26.1 ± 0.84 mm, *P. anaerobius* - 36 ± 0.97 mm, *P. gingivalis* - 13.0 ± 1.35 mm, *P. intermedia* - 30.0

± 0.97 mm, *F. nucleatum* - 30.0 ± 0.94 mm, *S. aureus* - 32.0 ± 0.97 mm. The zones of growth inhibition for the representatives of opportunistic microflora of the infected root canals when using a drug combination based on 2% chlorhexidine were for *E. faecalis* - 14.90 ± 1.28 mm, *P. anaerobius* - 20.0 ± 1.15 mm, *P. gingivalis* - 17.0 ± 1.35 mm, *P. intermedia* - 9.9 ± 0.94 mm, *F. nucleatum* - 14.0 ± 0.94 mm, *S. aureus* - 18.0 ± 1.15 mm, which confirms their antibacterial action.

The effectiveness of the developed drug combination based on 2.5% tetracycline was evaluated during one-stage endodontic treatment of the root canals. The clinical and radiological examination revealed a positive dynamics of treatment of chronic granulomatous periodontitis in patients in group I. The X-ray morphometric results showed that 6, 12 and 24 months after treatment the PAI levels in patients in subgroup IA (2.80 ± 0.68 , 1.47 ± 0.74 and 1.00 ± 0.54 points, respectively) were lower than in patients in subgroup IB (2.93 ± 0.59 , 1.73 ± 0.59 and 1.20 ± 0.56 points, respectively), but no significant difference was found between the subgroups. However, the difference between the subgroups in PAI levels was close to significant ($p = 0.069$) 12 months after treatment. After determining the area of the periapical lesion before treatment no significant difference ($p = 0.838$) was established between the subgroups. However, in patients in subgroup IA, the area of the periapical lesion ($1.55 [1.16-1.68]$ mm² and $0.99 [0.84-1.14]$ mm², respectively) was significantly smaller ($p < 0.001$ and $p = 0.001$, respectively) than in patients in subgroup IB ($2.16 [1.80-2.27]$ mm² and $1.32 [1.17-1.42]$ mm², respectively) 6 and 12 months after treatment. The long-term treatment results did not reveal a significant difference between the subgroups ($p = 0.384$). Therefore, the administration of the suggested drug combination based on 2.5% tetracycline helped to reduce the infection-caused inflammatory processes and promoted faster improvement of destructive manifestations in the periapical area in the treatment of the chronic granulomatous periodontitis.

Clinical and radiological evaluation of the effectiveness of the developed drug combination based on 2% chlorhexidine was performed after two-stage endodontic treatment of the root canals in patients with chronic granulomatous

periodontitis. The results of the study showed no significant difference ($p > 0.05$) in the PAI levels before treatment, 6, 12 and 24 months after treatment between the patients of subgroup IIA (4.33 ± 0.13 , 2.47 ± 0.24 , 0.47 ± 0.19 and 0.08 ± 0.02 points, respectively) and the patients of subgroup IIB (4.24 ± 0.14 , 2.47 ± 0.24 , 0.59 ± 0.28 and 0.13 ± 0.03 points, respectively). After determining the area of the periapical lesion, a significant difference ($p < 0.01$) was revealed between subgroup IIA ($0.46 \pm 0.15 \text{ mm}^2$ and $0.09 \pm 0.06 \text{ mm}^2$, respectively) and subgroup IIB ($0.98 \pm 0.32 \text{ mm}^2$ and $0.64 \pm 0.024 \text{ mm}^2$, respectively) 6 and 12 months after treatment, although at the beginning of treatment there was no significant difference ($p = 0.941$) between the subgroups. However, a significant decrease ($p < 0.05$) in the area of periapical lesions was found in all subgroups 6 and 12 months after treatment. The long-term treatment results did not reveal a significant difference between the subgroups ($p > 0.05$). Therefore, the administration of the suggested drug combination based on 2% chlorhexidine contributed to faster improvement of destructive manifestations in the periapical area in the treatment of the chronic granulomatous periodontitis.

The effectiveness of the administration of the developed drug combinations based on 2.5% tetracycline and 2% chlorhexidine in the two-stage endodontic treatment of the root canals was evaluated. The clinical and radiological studies found that in subgroup IIB, the level of the PAI index decreased from 4.21 ± 0.11 points to 2.14 ± 0.23 points after 6 months, to 0.09 ± 0.03 points after 12 months and up to 0.02 ± 0.01 points, respectively. The reduction in the PAI levels in patients in subgroup II was 97.88%. In subgroup IIB (comparison subgroup), the level of PAI decreased from 4.24 ± 0.14 points to 2.47 ± 0.24 points after 6 months, to 0.59 ± 0.28 points after 12 months and to 0.13 ± 0.03 points after 24 months. The comparative analysis of PAI levels between the subgroups showed no significant difference ($p > 0.05$) at the beginning of treatment, 6 months and 24 months after treatment. However, there was a significant difference ($p = 0.021$) in the PAI levels between the subgroups 12 months after treatment. After determining the area of the periapical lesion, a significant difference ($p < 0.001$) was revealed 6

and 12 months after treatment, although at the beginning of treatment there was no significant difference ($p = 0.718$) between the subgroups. In subgroup IIB, the area of periapical lesion decreased from $3.29 \pm 0.11 \text{ mm}^2$ to $0.58 \pm 0.026 \text{ mm}^2$ after 6 months and to $0.03 \pm 0.01 \text{ mm}^2$ after 12 months. In the comparison subgroup, the area of the periapical lesion decreased from $3.34 \pm 0.11 \text{ mm}^2$ to $0.98 \pm 0.32 \text{ mm}^2$ after 6 months and to $0.64 \pm 0.024 \text{ mm}^2$ after 12 months. The long-term treatment results did not reveal a significant difference between the subgroups ($p > 0.05$). Therefore, the administration of the developed drug combinations based on 2.5% tetracycline and 2% chlorhexidine contributed to the faster improvement of destructive manifestations in the periapical area in the treatment of the chronic granulomatous periodontitis.

The cytochemical evaluation of the effectiveness of the developed drug combinations based on 2.5% tetracycline and 2% chlorhexidine applied into the infected root canals in the treatment of the destructive forms of apical periodontitis was conducted. The outcomes of the intracanal medication showed a high antibacterial effect of the suggested drug combinations on the microbial biofilm of the root canal. Specifically, the substantial decrease in the biofilm biomass found in the root canal system and in the metabolic activity of microorganisms dropped down correspondingly. The obtained results confirmed the significant antibacterial effect of the developed drug combinations administered in the complex treatment of the destructive forms of apical periodontitis.

Thus, the results of the present study demonstrated a high prevalence of the chronic forms of apical periodontitis in dental patients (34.13%), in the structure of which chronic granulomatous periodontitis (63.64%) dominates. The findings of the research indicated the high effectiveness of the suggested drug combinations based on 2.5% tetracycline and 2% chlorhexidine in the treatment of destructive forms of apical periodontitis. The developed drug combinations improved the quality of antibacterial intracanal medication as evidenced by microbiological and cytochemical studies of the microbial biofilm, and promoted healing in the periapical area as evidenced by clinical and radiological diagnostic methods.

Key words: chronic forms of periodontitis, chronic granulomatous periodontitis, endodontic treatment, area of periapical lesion, drug compositions, tetracycline, chlorhexidine, microbial biofilm.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Хлебас С. В. Сравнительная оценка чувствительности бактерий инфицированного корневого канала к медикаментозным препаратам / С. В. Хлебас // Современная стоматология. – 2016. – № 5. – С. 5–8. – URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/ss_2016_5

2. Мазур И. П. Медикаментозные средства, применяемые для обработки корневых каналов при проведении эндодонтического лечения / И. П. Мазур, В. Е. Новошицкий, С. В. Хлебас // Стоматология. Эстетика. Инновации. – 2018. – Том 2. – № 4. – С. 424–432.

3. Мазур І. П. Застосування медикаментозної композиції на основі тетрацикліну та аскорбінової кислоти при лікуванні деструктивних процесів у периапікальній ділянці / І. П. Мазур, С. В. Хлебас, Н. О. Бакшутова // Сучасна стоматологія. – 2019. – № 3. – С. 12–17. – URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/ss_2019_3_4

4. Мазур І. П. Клінічна ефективність лікування хронічного гранулематозного періодонтиту із застосуванням медикаментозної композиції на основі 2 % хлоргексидину / І. П. Мазур, С. В. Хлебас, Н. О. Бакшутова // East European Science Journal. – 2019. – part 3. – № 8. – Р. 53–58.

5. Khlyebas S. V. A comparative analysis of the clinical efficiency of the treatment of chronic granulomatous periodontitis using different protocols of drug treatment of the root canals / S. V. Khlyebas // [Вестник стоматологии](#). – 2019. – № 3. – Р. 17–23

6. Хлебас С. В. Поширеність клінічних форм хронічного періодонтиту в стоматологічних пацієнтів залежно від віку / С. В. Хлебас, В. Є. Новошицький // Клінічна стоматологія. – 2019. – № 3. – С. 18–24.

7. Хлебас С. В. Гендерні особливості поширеності клінічних форм хронічного періодонтиту у пацієнтів стоматологічного профілю / С. В. Хлебас // Український медичний часопис. – 2020. – № 1 (2) (135)–І/ІІ. DOI: [10.32471/umj.1680-3051.135.170326](https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.135.170326)

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	21
ВСТУП	22
РОЗДІЛ 1	
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	31
1.1 Актуальність теми	31
1.2 Етіопатогенетичні аспекти ураження тканин порожнини зуба та периапікальних тканин	32
1.3 Засоби та методи дезінфекції кореневих каналів.....	36
1.3.1 Засоби для ірригації кореневих каналів	36
1.3.2 Засоби для хімічного розширення кореневих каналів	40
1.3.3 Засоби для тимчасового пломбування кореневих каналів та антисептичних пов'язок	40
1.3.4 Альтернативні методи медикаментозної обробки кореневих каналів	43
1.3.5 Порівняльний аналіз ефективності застосування засобів для медикаментозної обробки кореневих каналів при деструктивних формах періодонтитів.....	47
1.3.6 Ефективність медикаментозної обробки кореневих каналів при поєднаному застосуванні засобів для дезінфекції при лікуванні деструктивних форм періодонтитів.....	50
1.4 Етапність, помилки та ускладнення при проведенні лікування деструктивних форм періодонтитів	52
РОЗДІЛ 2	
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	57
2.1 Визначення поширеності різних форм хронічних періодонтитів у стоматологічних пацієнтів в залежності від віку та статі	57
2.2 Лабораторні методи дослідження	58
2.2.1 Цитологічні методи дослідження мікробного біофільму на	

	18
різних ділянках інфікованого кореневого каналу	58
2.2.2 Розроблення медикаментозних композицій на основі тетрацикліну та на основі хлоргексидину і визначення <i>in vitro</i> чутливості патогенних мікроорганізмів до запропонованих медикаментозних композицій	59
2.3 Обґрунтування ефективності застосування розроблених медикаментозних композицій на основі 2,5 % тетрацикліну та на основі 2% хлоргексидину у комплексному лікуванні хронічного гранулематозного періодонтиту	63
2.3.1 Групи клінічних досліджень	64
2.3.1.1 Обґрунтування ефективності застосування розробленої медикаментозної композиції на основі 2,5% тетрацикліну при одноетапному лікуванні хронічного гранулематозного періодонтиту.....	64
2.3.1.2 Обґрунтування ефективності застосування розробленої медикаментозної композиції на основі 2% хлоргексидину при двоетапному лікуванні хронічного гранулематозного періодонтиту.....	65
2.3.1.3 Обґрунтування ефективності поєднаного застосування розроблених медикаментозних композицій на основі 2,5 % тетрацикліну та на основі 2 % хлоргексидину при двоетапному лікуванні хронічного гранулематозного періодонтиту.....	67
2.3.2 Клініко-рентгенологічні методи дослідження.....	69
2.3.2.1 Клінічні методи дослідження	69
2.3.2.2 Рентгенологічні методи дослідження	70
2.4 Методи статистичної обробки результатів	72
РОЗДІЛ 3	
ПОШИРЕНІСТЬ РІЗНИХ ФОРМ ХРОНІЧНИХ ПЕРІОДОНТИТІВ	
У СТОМАТОЛОГІЧНИХ ПАЦІЄНТІВ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД	

	19
ВІКУ ТА СТАТІ	74
3.1 Поширеність різних форм хронічних періодонтитів у стоматологічних пацієнтів	75
3.2 Поширеність різних форм хронічних періодонтитів у стоматологічних пацієнтів у залежності від віку	77
3.3 Гендерні особливості поширеності різних форм хронічних періодонтитів у стоматологічних пацієнтів.....	81
3.4 Гендерні особливості поширеності різних форм хронічних періодонтитів у стоматологічних пацієнтів в залежності від віку ...	85
РОЗДІЛ 4	
ЦИТОХІМІЧНИЙ АНАЛІЗ МІКРОБНОГО БІОФІЛЬМУ КОРЕНЕВИХ КАНАЛІВ ТА РОЗРОБЛЕННЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ КОМПОЗИЦІЙ НА ОСНОВІ ХЛОРГЕКСИДИНУ ТА НА ОСНОВІ ТЕТРАЦИКЛІНУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДЕСТРУКТИВНИХ ФОРМ ПЕРІОДОНТИТІВ.....	89
4.1 Цитохімічний аналіз метаболічної активності, структурних особливостей та біологічних властивостей мікробного біофільму на різних ділянках інфікованого кореневого каналу	89
4.2 Розроблення антибактеріальних композицій на основі тетрацикліну та на основі хлоргексидину для медикаментозної обробки корневих каналів при лікуванні хронічних деструктивних періодонтитів та визначення <i>in vitro</i> чутливості патогенних мікроорганізмів до запропонованих антибактеріальних композицій	95
4.2.1 Розроблення антибактеріальної композиції на основі тетрацикліну для медикаментозної обробки корневих каналів при лікуванні хронічних деструктивних періодонтитів	96
4.2.2 Розроблення антибактеріальної композиції на основі хлоргексидину для медикаментозної обробки корневих	

	20
каналів при лікуванні хронічних деструктивних періодонтитів	98
4.3 Порівняльна оцінка антибактеріальної активності розроблених медикаментозних композицій на основі 2,5% тетрацикліну та на основі 2% хлоргексидину із існуючими на ринку медикаментозними засобами	101
РОЗДІЛ 5	
ОБҐРУНТУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ РОЗРОБЛЕНИХ МЕДИКАМЕНТОЗНИХ КОМПОЗИЦІЙ НА ОСНОВІ 2,5 % ТЕТРАЦИКЛІНУ ТА НА ОСНОВІ 2 % ХЛОРГЕКСИДИНУ ПРИ ОДНОЕТАПНОМУ ТА ДВОЕТАПНОМУ ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОГО ГРАНУЛЕМАТОЗНОГО ПЕРІОДОНТИТУ	108
5.1 Обґрунтування ефективності застосування розробленої медикаментозної композиції на основі 2,5% тетрацикліну при одноетапному лікуванні хронічного гранулематозного періодонтиту клініко-рентгенологічними методами	108
5.2 Обґрунтування ефективності застосування розробленої медикаментозної композиції на основі 2 % хлоргексидину при двоетапному лікуванні хронічного гранулематозного періодонтиту клініко-рентгенологічними методами.....	118
5.3 Обґрунтування ефективності поєднаного застосування розроблених медикаментозних композицій на основі 2,5% тетрацикліну та на основі 2 % хлоргексидину при двоетапному лікуванні хронічного гранулематозного періодонтиту клініко- рентгенологічними та цитохімічними методами	127
РОЗДІЛ 6	
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	148
ВИСНОВКИ	157
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	159
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	160

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

РМА	–	папілярно-маргинально-альвеолярний індекс
КПВ	–	сума каріозних, пломбованих та видалених зубів
РАІ	–	периапікальний індекс
ЕДТА	–	етилендіамінтетраоцтова кислота
КЛСМ	–	конфокальний лазерний скануючий мікроскоп
пкДНК	–	позаклітинна ДНК
ХГП	–	хронічний гранулематозний періодонтит

ВСТУП

Актуальність теми. У структурі надання стоматологічної допомоги лікування інфекційно-запальних процесів у периапікальних тканинах складає близько 31 % від загальної кількості звернень до закладів охорони здоров'я і наразі відмічається тенденція до збільшення даної патології [11]. Ускладнення карієсу є одними із найбільш поширених стоматологічних захворювань [8, 5] і потреба у проведенні ендодонтичного лікування зубів серед населення України досягає 75–78 % [2]. Спрогнозувати певну соматичну патологію можливо ще на доклінічному етапі, маючи дані популяційних досліджень частоти хронічного періодонтиту у даному регіоні [36]. Разом із захворюваннями тканин пародонта ускладнення карієсу являються однією із головних причин ранньої втрати зубів [2], що призводить до порушень не лише у зубощелепній системі, а й впливає на здоров'я людини вцілому.

При лікуванні інфекційно-запальних процесів у периапікальних тканинах важливим аспектом є зменшення мікробного навантаження кореневого каналу внаслідок проведення медикаментозної обробки. Застосування ультразвуку при проведенні іригації кореневого каналу сприяє кращому очищенню поверхні дентину [32]. Від якісної та ефективної деконтамінації системи корневих каналів залежить успіх проведеного ендодонтичного лікування.

Мікробіологічні дослідження показали, що при періодонтитах домінують анаеробні бактеріальні популяції. [60]. Сучасні методи дослідження видового складу мікроорганізмів інфікованого кореневого каналу дозволяють реєструвати його постійні зміни та формування нових мікробних асоціацій. Разом із тим змінюються як властивості біоплівки, так і чутливість патогенних мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів.

Упродовж останніх років проводяться дослідження стосовно впливу медикаментозних композицій, які містять антибіотики, на біоплівку [68]. Їх

застосування направлене на дезінфекцію системи кореневого каналу та стимуляцію репаративних процесів у периапікальній ділянці [89]. При лікуванні деструктивних форм періодонтитів використовуються різні комбінації медикаментозних препаратів на основі антибіотиків, зокрема, були запропоновані пасти до складу яких входили метронідазол, ципрофлоксацин і міноциклін [47]. Разом із тим, наукові дослідження, які направлені на пошуки більш ефективних антибактеріальних препаратів та медикаментозних композицій при лікуванні деструктивних форм періодонтитів тривають.

Вивчення властивостей біоплівки системи кореневих каналів, чутливості патогенних мікроорганізмів до антибактеріальних засобів та необхідність підвищення ефективності ендодонтичного лікування стало основою для планування та проведення даної дисертаційної роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконувалась у рамках науково-дослідної роботи кафедри стоматології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика «Клініко-лабораторне обґрунтування застосування сучасних медичних технологій в комплексному лікуванні та реабілітації основних стоматологічних захворювань» (державний реєстраційний номер 0111U002806, термін виконання 2011–2016 рр. та державний реєстраційний номер 0117U006451, термін виконання 2017–2021 рр.). Здобувач є безпосереднім виконавцем окремих частин зазначеної теми.

Мета дослідження. Підвищення якості лікування деструктивних форм періодонтитів шляхом удосконалення медикаментозної обробки кореневих каналів розробленими антибактеріальними композиціями та обґрунтування їх ефективності при лікуванні хронічного гранелуматозного періодонтиту за допомогою сучасних клініко-лабораторних досліджень.

Відповідно до мети дослідження були поставлені такі **завдання**:

1. Визначити поширеність різних форм хронічних періодонтитів у стоматологічних пацієнтів у залежності від віку та статі.

2. Оцінити метаболічну активність, структурні особливості та біологічні властивості мікробного біофільму на різних ділянках інфікованого кореневого каналу за результатами цитохімічного дослідження.

3. Розробити антибактеріальні композиції на основі тетрацикліну та хлоргексидину для медикаментозної обробки корневих каналів при лікуванні хронічних деструктивних періодонтитів та визначити *in vitro* чутливість патогенних мікроорганізмів до запропонованих антибактеріальних композицій.

4. Обґрунтувати ефективність застосування розробленої медикаментозної композиції на основі 2,5 % тетрацикліну при одноетапному лікуванні хронічного гранулематозного періодонтиту клініко-рентгенологічними методами.

5. Обґрунтувати ефективність застосування розробленої медикаментозної композиції на основі 2 % хлоргексидину при двоетапному лікуванні хронічного гранулематозного періодонтиту клініко-рентгенологічними методами.

6. Обґрунтувати ефективність поєднаного застосування розроблених медикаментозних композицій на основі 2,5 % тетрацикліну та на основі 2 % хлоргексидину при двоетапному лікуванні хронічного гранулематозного періодонтиту клініко-рентгенологічними та цитохімічними методами.

Об'єкт дослідження: деструктивні форми періодонтитів, цитологічний матеріал, мікробіота поверхні корневих каналів.

Предмет дослідження: структурні особливості та метаболічна активність мікробного біофільму корневих каналів, антибактеріальні властивості розроблених медикаментозних композицій, рентгенологічна структура периапікальних тканин.

Методи дослідження: клінічні – стоматологічне обстеження з визначенням параклінічних індексів, аналіз ефективності запропонованого лікування у короткі та віддалені терміни спостереження; рентгенологічні – прицільна периапікальна рентгенографія зубів, сегментна комп'ютерна

томографія (визначення наявності деструктивних процесів у периапікальній ділянці (рентгенологічної прозорості) та площі периапікального ураження); лабораторні – визначення чутливості мікроорганізмів до розроблених медикаментозних композицій (на основі 2,5 % тетрацикліну та на основі 2 % хлоргексидину); цитологічний (цитохімічний) – визначення кількості мікробної біомаси, оцінка метаболічної активності біофільму кореневого каналу; статистичні – статистична обробка отриманих показників за допомогою параметричних та непараметричних методів статистичного аналізу.

Наукова новизна отриманих результатів. Уточнено поширеність різних форм хронічних періодонтитів у стоматологічних пацієнтів залежно від віку та статі.

Уперше було досліджено цитохімічні аспекти мікробних пейзажів при деструктивних процесах у периапікальній ділянці із використанням специфічних цитологічних барвників і візуалізацією за допомогою конфокального лазерного скануючого мікроскопу *Leica TCS SPE* на базі інвертованого мікроскопу *DMi8 (Leica Microsystems)*. Зокрема, було досліджено вміст позаклітинної ДНК та бактеріальних амілоїдних фібрил у матеріалі зіскобу тканин стінки кореневого каналу отриманих із різних ділянок кореневого каналу.

Уперше визначено загальну метаболічну активність та біологічні властивості мікробного біофільму у корневих каналах у пацієнтів із хронічним гранулематозним періодонтитом, отриманого із різних ділянок кореневого каналу.

Уперше було проведено дослідження серед пацієнтів із деструктивними формами хронічних періодонтитів сучасними цитохімічними методами для встановлення ролі некультивованих бактерій при ураженні периапікальних тканин зуба.

Розроблено медикаментозні композиції на основі 2,5 % тетрацикліну та на основі 2 % хлоргексидину, до яких чутливі мікроорганізми інфікованих

кореневих каналів, що підтверджено проведеними лабораторними дослідженнями.

Запропоновано удосконалені схеми медикаментозної обробки інфікованих кореневих каналів при проведенні одноетапного та двоетапного ендодонтичного лікування пацієнтів із деструктивними формами періодонтитів. Клініко-лабораторними та рентгенологічними дослідженнями доведено ефективність застосування медикаментозної композиції на основі тетрацикліну на етапі інструментальної обробки кореневих каналів ручними та ротаційними інструментами при одноетапному та двоетапному ендодонтичному лікуванні, а також застосування медикаментозної композиції на основі хлоргексидину для тимчасової obturaції при проведенні ендодонтичного лікування у декілька етапів.

Практичне значення одержаних результатів. Результати проведених досліджень мають теоретичне та практичне значення у стоматології. Ефективність застосування розроблених медикаментозних композицій на основі 2,5 % тетрацикліну та на основі 2 % хлоргексидину для медикаментозної обробки кореневих каналів ґрунтується на результатах клініко-лабораторних та клініко-рентгенологічних досліджень при проведенні ендодонтичного лікування хронічних деструктивних процесів у периапікальній ділянці.

За результатами проведених досліджень встановлено, що застосування медикаментозної композиції на основі тетрацикліну покращує прогнози при проведенні одноетапного ендодонтичного лікування хронічних періодонтитів.

При проведенні ендодонтичного лікування у два етапи після препарування кореневого каналу по вище зазначеній методиці для його тимчасового заповнення (obturaції) доцільно застосовувати медикаментозну композицію на основі 2 % хлоргексидину, яка діє на основні періодонтопатогени.

Використання розроблених медикаментозних композицій на основі

2,5 % тетрацикліну та на основі 2 % хлоргексидину сприяє швидшій редукції патологічних змін у периапікальній ділянці при лікуванні деструктивних форм періодонтитів.

Використання на практиці удосконалених схем медикаментозної обробки інфікованих корневих каналів при проведенні ендодонтичного лікування в один та два етапи у пацієнтів із деструктивними формами періодонтитів підвищували якість лікування.

Основні наукові та практичні положення виконаної дисертаційної роботи впроваджено у навчальний процес кафедри стоматології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Удосконалені схеми лікування впроваджено в лікувально-діагностичний процес ПП «Стоматологічний науково-клінічний центр Стаміл», КНП «Київська стоматологічна поліклініка», КНП «Черкаська обласна стоматологічна поліклініка Черкаської обласної ради» та КНП «Черкаська міська стоматологічна поліклініка».

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням, яке виконане на базі кафедри стоматології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика та Приватного підприємства «Стоматологічний науково-клінічний центр Стаміл». Під керівництвом наукового керівника було визначено тему роботи, сформульовано мету, завдання та висновки дослідження, здобувачка здійснила інформаційно-патентне дослідження, опрацювала наукові джерела, проаналізувала актуальність роботи.

Здобувачка особисто виконала клінічний етап роботи, який включав відбір, обстеження та лікування хворих. Здобувачка провела визначення площі периапікального ураження на прицільних рентгенівських знімках та здійснила статистичну обробку отриманих результатів, написала усі розділи роботи, висновки та практичні рекомендації. Клініко-рентгенологічними методами дослідження обґрунтувала необхідність застосування розроблених медикаментозних композицій на основі тетрацикліну і аскорбінової кислоти

та на основі хлоргексидину при проведенні ендодонтичного лікування хронічного гранулематозного періодонтиту. На основі положень дисертації побудовано відповідні висновки та рекомендації, підготовлено рукопис дисертації. Внесок здобувачки в отримані результати досліджень є основним. Здобувачка висвітлювала основні результати досліджень на наукових медичних форумах: з'їздах, симпозіумах, конгресах та науково-практичних конференціях з міжнародною участю та семінарах.

Апробація. Основні положення та результати дисертаційної роботи доповідались та були обговорені на наукових медичних форумах: з'їздах, симпозіумах, конгресах та науково-практичних конференціях: «Інноваційні вітчизняні розробки для профілактики та лікування стоматологічних захворювань» (7 виступів на конференціях у форматі телемосту: «Професійний розвиток лікаря-стоматолога: сучасні рекомендації, інновації та практичний досвід», 2015), «Міждисциплінарний підхід при лікуванні стоматологічних захворювань» (Міжнародний стоматологічний конгрес, Київ, 2016), у рамках 74-го Міжнародного Київського стоматологічного форуму ГО «Асоціація стоматологів України» та виставки Медвін (Київ, 2016): «Ефективні методи лікування деструктивних процесів в періапикальній ділянці кореня зуба. Нові вітчизняні розробки для стоматології» (7 виступів на конференціях у форматі телемосту: «Професійний розвиток лікаря-стоматолога: сучасні рекомендації, інновації та практичний досвід», 2016), «Запальні процеси в порожнині рота та шляхи їх превенції» у рамках проведення 4-го Національного українського стоматологічного конгресу (Київ, 2017) та у рамках проведення науково-практичної конференції ГО «Асоціація стоматологів України» (Харків, 2017), «Запальні процеси в порожнині рота та шляхи їх превенції» (7 виступів на конференціях у форматі телемосту: «Сучасні стратегії профілактики і лікування стоматологічних захворювань: світовий досвід і перспективи розвитку», 2017), на з'їзді ГО «Асоціація стоматологів України» (Київ, 2018), у рамках проведення Міжнародного стоматологічного конгресу «Фармакотерапія

інфекційно-запальних уражень тканин періодонту», «Превенція та лікування деструктивних процесів в периапікальній ділянці» (Київ, 2018), «Методологічний підхід для оптимізації лікувального процесу в стоматології» (7 виступів на навчальному семінарі у форматі телемосту «Імплементация міжнародних протоколів у стоматологічну практику», 2018), на I-ому Українському конгресі з міжнародною участю «Інтегрована медицина та стоматологія»: «Нові ефективні засоби лікування деструктивних процесів в периапікальній ділянці. Підтримувальна медикаментозна терапія. Постендодонтичне відновлення коронкової частини зуба. Клінічний досвід» (Київ, 2019), на 5-му Національному українському стоматологічному конгресі «Стоматологічне здоров'я – інтегральна складова здоров'я нації»: «Деконтамінація мікрофлори кореневих каналів у лікуванні ускладненого карієсу», «Фармакотерапія інфекційно-запальних уражень тканин періодонту» (Київ, 2019), на 2-ому International Congress «Рациональне використання антибіотиків у сучасному світі. Antibiotic resistance STOP!»: «Антисептики у формуванні розвитку резистентності до антибіотиків: мікробіологічні передумови клінічних ускладнень», «Сучасна стратегія лікування інфекційно-запальних захворювань порожнини рота» (Київ, 2019), на регіональній науково-практичній конференції ГО «Асоціація стоматологів України»: «Нові ефективні засоби для лікування, попередження загострення та превенції періодонтитів. Клінічний досвід» (Рівне, Умань, Вінниця, 2019), «Методологічний підхід для оптимізації лікувального процесу в стоматології. Нові можливості для розширення Вашої практики» (6 виступів на конференції по безперервній післядипломній освіті «Мультидисциплінарний підхід в лікуванні стоматологічних захворювань в практичній діяльності лікаря-стоматолога» в форматі телемосту, 2019).

Основні положення дисертаційної роботи доповідалися на міжкафедральному семінарі кафедр стоматології, терапевтичної стоматології, ортопедичної стоматології, щелепно-лицевої хірургії, ортодонтії та стоматології дитячого віку Національної медичної академії післядипломної

освіти імені П. Л. Шупика.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 7 друкованих праць, із них 5 статей у наукових фахових виданнях України, 2 статті у зарубіжних виданнях. В опублікованих працях викладено всі основні положення дисертаційного дослідження.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 178 сторінках комп'ютерного друку. Складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, до якого увійшло 39 вітчизняних та 114 іноземних авторів. Дисертаційна робота ілюстрована 64 рисунками та 14 таблицями

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Актуальність теми

У структурі надання стоматологічної допомоги лікування інфекційно-запальних процесів у периапікальних тканинах складає близько 31 % від загальної кількості звернень до закладів охорони здоров'я [11]. У державних закладах охорони здоров'я, підпорядкованих МОЗ України та у приватних клініках відмічається поступове збільшення питомої ваги пролікованих зубів із ускладненим карієсом до всіх пролікованих зубів: із 22,1% (2008 р.) до 24,2% (2017 р.) серед дорослого населення та дітей країни. Запальні процеси у порожнині зуба та у периапікальних тканинах, які виникають унаслідок ускладнення карієсу, займають третє місце серед стоматологічних захворювань у населення України [8]. Поширеність хронічного фіброзного пульпіту, хронічного фіброзного та гранулематозного періодонтитів серед населення м. Києва складає до 34% залежно від віку [28]. Разом із захворюваннями тканин пародонта [10] ускладнення карієсу є однією із головних причин ранньої втрати зубів [2]. На жаль, кількість ускладнень після проведеного ендодонтичного лікування становить від 30 до 74%. [17]. Та все ж, спрогнозувати певну соматичну патологію можливо ще на доклінічному етапі, маючи дані популяційних досліджень частоти хронічного періодонтиту у даному регіоні [37]. Додаткові можливості діагностики хронічних форм періодонтиту надає застосування ультразвукового дослідження альвеолярного відростку [1].

Успішне ендодонтичне лікування залежить від якісного та ефективного проведення трьох аспектів («ендодонтичної тріади»): препарування, дезінфекції та obturaції системи кореневих каналів. Важливу роль у сучасній ендодонтії відводять саме якісній дезінфекції кореневого каналу [4]. Не зважаючи на застосування новітніх технологій, матеріалів і методів ірригації та obturaції кореневих каналів необхідність повторного ендодонтичного

лікування є високою [31]. Estrela C. із співавторами відмічають, що при проведенні ендодонтичного лікування можливі помилки від етапу планування лікування до постендодонтичного відновлення коронкової частини зуба та диспансеризації пацієнтів [65].

1.2 Етіопатогенетичні аспекти ураження тканин порожнини зуба та периапікальних тканин

Первинне інфікування кореневих каналів відбувається не одним видом збудника, а відзначається поліморфізм мікрофлори. До патогенів, які спричиняють первинне ураження кореневих каналів відносяться [109, 117, 128]: чорні пігментуючі грамнегативні палички, до яких належать різні види *Prevotella* та *Porphyromonas*; *Tannerella forsythia* (перший пародонтопатоген, виявлений в кореновому каналі); асахаролітичні грамнегативні облигатні анаероби (*Dialister pneumosintes* та *Dialister invisus*); *Fusobacterium* (*F. nucleatum* та *F. periodonticum*; спірохети (різні види *Treponema*); грампозитивні коки (*E. faecalis* та різні види *Streptococcus*). Також у первинному інфікуванні кореневих каналів беруть участь наступні групи мікроорганізмів: *Campylobacter*, *Veillonella parvula*, *Eikenella corrodens*, *Granulicatella adiacens*, *Neisseria mucosa* та інші; гриби (переважно типу *Candida*); віруси (віруси герпесу (цитомегаловірус, вірус Епштейн-Барра) та вірус імунодефіциту людини).

Інфекція кореневих каналів є головною причиною виникнення різних форм періодонтитів і відіграє важливу роль у їх прогресуванні. Є багато шляхів, якими мікроорганізми можуть проникнути до пульпи зуба та в периапікальну ділянку [109]: дентинні каналці (мікроорганізми можуть проникнути до пульпи зуба, якщо відстань від дна каріозної порожнини до порожнини зуба складає 0,2 мм; відкрита порожнина зуба (внаслідок травми, ятрогенних факторів); періодонтальна зв'язка (при захворюваннях тканин пародонту через латеральні канали або верхівку кореня зуба (ендо-періо

ураження)) [18].; кров'яне русло; відсутність або неякісна реставрація, а також від сусідніх інфікованих зубів.

Аналіз поперечних досліджень продемонстрував, що до мікроорганізмів, які найчастіше виявляються при первинному інфікуванні корневих каналів належать: *P. gingivalis*, *P. endodontalis*, *B. forsythus*, *P. intermedia* та *P. nigrescens* [117]. До збудників, які переважно спричиняють вторинне інфікування корневих каналів відносять *Bacteroides*, *Prophyromonas*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Treponema*, *Peptostreptococcus*, *Eubacterium* та *Camphylobacter species* [111]. При потраплянні у систему корневих каналів та периапікальні тканини мікроорганізми утворюють біоплівку. Утворення біоплівки відбувається у 3 етапи [109, 103, 113]: спочатку адсорбуються неорганічні та органічні молекули до твердої поверхні, що призводить до утворення шару сприятливого до прикріплення мікроорганізмів; потім відбувається адгезія мікроорганізмів до даного шару (на прикріплення бактерій впливає багато факторів, таких як рН, температура, поверхневий заряд субстрату, доступність харчування, час контакту бактерій, заряд поверхні мікроорганізмів та гідрофобність субстрату). На заключному етапі відбувається розвиток та поширення біоплівки – вторинна колонізація та утворення остаточної структури біоплівки [105].

Зазвичай матрикс біоплівки займає 85% біофільму. Біоплівка лише на 20% складається із органічної та неорганічної частини, а 80% із води. Мікроорганізми у біоплівці в 1000-1500 разів стійкіші до антимікробних засобів чим у планктонній формі [105]. До механізмів антимікробної резистентності мікроорганізмів у біоплівці відносяться [105]: полісахариди біоплівки можуть сповільнити дифузію антибіотиків; виділення β -лактамаз інактивує β -лактамі антибіотики; субпопуляції бактерій біоплівки створюють певний фенотипний стан, в якому вони високо захищені; мікроорганізми, які знаходяться у глибині біоплівки більш захищені; сповільнення росту мікроорганізмів, сповільнює вплив на них

антибактеріальних засобів, а зупинка їх росту робить їх нечутливими до антибактеріальних засобів; брак кисню гальмує певні антибіотики, а зміна рН має антагоністичний ефект на антибіотики. Тому видалення змазаного шару є дуже важливим для дезінфекції корневих каналів перед їх пломбуванням. Потенційно, продукти харчування для життєдіяльності мікроорганізми в кореновому каналі можуть отримувати із ротової порожнини, компонентів крові та сполучної тканини деградованої пульпи, вмісту дентинних каналців чи із сироваткоподібної рідини із периапікальних тканин [66].

При певних умовах внутрішньоканальна інфекція може поширюватись за верхівку кореня викликаючи перирадикулярні ураження. До мікроорганізмів, які найчастіше виявляються за верхівкою кореня зуба відносяться [109]: *Actinomyces spp.*, *Pr. propionicum*, *Treponema spp.*, *P.endodontalis*, *P.gingivalis*, *Tr. forsythia*, *Prevotella spp.* та *F.nucleatum*. При екстраканальній інфекції переважно виявляють актиноміцети (*A.Israelii* та *A.gerencseriae*) [66]. Wang J. із співавторами проводили дослідження і виявили, що екстрадикулярна біоплівка складається із великої кількості аморфної позаклітинної речовини та бактерій, до яких належать *Actinomyces sp. oral*, *Propionibacterium*, *Prevotella sp. oral*, *Streptococcus*, *P.endodontalis*, та *Burkholderia*. Найчастіше виявляли *Actinomyces sp. oral* (84,6%) і *Propionibacterium* (61,5%) та автори прийшли до висновку, що дані мікроорганізми відіграють важливу роль в утворенні екстрадикулярної біоплівки [143].

Ендодонтичні бактеріальні біоплівки можна класифікувати як [109, 105]: інтрадикулярні; екстрадикулярні (утворюються на поверхні кореня зуба (цементі), яка прилягає до верхівки кореня); периапікальні (ізолювані біоплівки, які знаходяться за верхівкою кореня і може залежати або не залежати від внутрішньоканальної інфекції); біоматеріалоцентричні інфекції (біоплівка, яка утворена на поверхні силера, може бути як екстра- так і інтрадикулярною).

Навіть після проведеної дезінфекції та пломбування корневих каналів у них можуть виявлятися такі мікроорганізми [109, 128]: грамнегативні анаеробні палички (*F. nucleatum*, *Prevotella spp.* та *C. rectus*), грампозитивні бактерії (*Streptococci*, *Lactobacilli*, *Staphylococci*, *E. faecalis* та інші) та гриби (*C. albicans*). На кожен міліметр в інфікованому кореновому каналі знаходиться більше 10⁸ бактерій [8]. Найчастіше в каналах, які потребують вторинного ендодонтичного лікування виявляють *E. faecalis* та *C. albicans* [109, 66]. Найпоширеніша бактерія, яку виявляють при вторинному інфікуванні корневих каналів є *E. faecalis* (77%) [128]. Хоча *E. faecalis* (грампозитивний факультативний анаероб) є складовою нормальної мікрофлори людини, саме з ними пов'язують неефективність ендодонтичного лікування [31]. Він може виживати в екстремальних умовах та переважно його висівають при верхівкових періодонтитах [51]. *E. faecalis* виявляють у 4-40% випадків у первинно інфікованих корневих каналах та він є однією із бактерій, яка залучена у патологічний процес периапікальних уражень, які є стійкими до ендодонтичного лікування [68]. *E. faecalis* володіє наступними характеристиками [109]: живе та зберігається у середовищі з невеликою кількістю поживних речовин; виживає за наявності декількох медикаментів (наприклад, гідроксид кальцію) та іригантів (наприклад, натрій гіпохлорит); утворює біоплівку у пролікованих каналах. *E. faecalis* демонструє стійкість до певних антимікробних агентів, зокрема гідроксиду кальцію з його високим рН [68], а також володіє високою резистентністю до тетрацикліну [97].

У більшості випадків факультативні анаероби більш стійкі до ендодонтичних втручань, чим облігатні анаероби. Це пов'язують із здатністю факультативних анаеробів тривалий час залишатися у латентній фазі з низькою метаболічною активністю. Однак, зміни зовнішнього середовища, такі як мікропідтікання можуть активувати їх та спричинити до подальшої проліферації [54].

1.3 Засоби та методи дезінфекції кореневих каналів

Знання та вміння застосування засобів для дезінфекції системи кореневих каналів є важливим аспектом для досягнення успішного ендодонтичного лікування у практиці лікаря-стоматолога.

Засоби та методи, які застосовують для дезінфекції кореневих каналів можна поділити на декілька груп [4, 16, 25]:

- 1) для ірригації кореневих каналів (хлорвмісні речовини, препарати йоду, протеолітичні ферменти та ін.);
- 2) для хімічного розширення кореневих каналів (етилендіамінтетраоцтова кислота (ЕДТА), лимонна кислота);
- 3) для тимчасового пломбування кореневих каналів та антисептичних пов'язок (гідроксид кальцію, гелі на основі антибіотиків та інші);
- 4) альтернативні методи: ультразвукова дезінфекція; фотодинамічна терапія (дезінфекція, що фотоактивується); лазерне опромінення; дезінфекція медичним озоном; депофорез.

1.3.1 Засоби для ірригації кореневих каналів

Найпоширенішими засобами для ірригації системи кореневих каналів є представники хлорвмісних речовин, до яких належать гіпохлорит натрію та хлоргексидин. Згідно із даними літератури гіпохлорит натрію вважається «золотим стандартом» дезінфекції в ендодонтії [4]. Гіпохлорит натрію володіє багатьма позитивними властивостями, зокрема має виражену антимікробну та бактерицидну дії, розчиняє органічний вміст кореневих каналів та має високий рівень рН (11-12) [4, 72, 75]. В ендодонтії гіпохлорит натрію використовується в концентрації від 0,5% до 6%, кожна з яких володіє антибактеріальною активністю [45, 146, 151]. Гіпохлорит натрію діє як розчинник для органічних сполук та ліпідів, деградує жирні кислоти до солей жирних кислот (мила) та гліцерину (алкоголю) за допомогою реакції омилення, чим зменшує поверхневий натяг. Внаслідок реакції з амінною групою (-NH₂) утворюється хлорамін, який впливає на клітинний

метаболізм. Хлор є сильним оксидантом, володіє антимікробною дією та здатний пригнічувати бактеріальні ферменти, що призводить до незворотнього окислення сульфгідрильної (-SH) групи, яка необхідна для функціонування бактеріальних ферментів [77, 95]. Гіпохлорит натрію у воді іонізується до Na та OCL. Іони хлору при pH 4-7 існують у вигляді гіпохлористої кислоти (NaOCl), а при pH вище 9, переважно, як OCl. HClO володіє сильнішою антибактеріальною дією порівняно з OCl через його здатність порушувати окисне фосфорилювання та інші процеси, пов'язані з діяльністю мембрани клітин [27]. HClO також інгібує функцію мітохондрій та синтез ДНК бактерій [92]. Крім його антибактеріальної дії, гіпохлорит натрію має здатність розчиняти залишки пульпи [131, 135, 95] та органічного компоненту дентину. Збільшити ефективність дії гіпохлориту натрію можна за допомогою нагрівання, активації (за допомогою лазера або ультразвуку), зменшення pH розчину та використання його в більших об'ємах [82, 112, 95]. Розчиненню пульпи гіпохлоритом натрію сприяють збільшення його концентрації та збільшення рівня pH (при більших концентрації і рівні pH збільшується кількість молекул NaOH, які відіграють важливу роль у розчиненні пульпи. Після розчинення pH знижується та відбувається зсув до утворення HOCl і сповільнення розчинення [115], збільшення частоти введення у кореневий канал (NaOH майже повністю втрачає свою активність через 2 хвилини), збільшення температури, механічна (рух рідини), ультразвукова, лазерна та озонна активації [95]. Негативно на розчинення пульпи гіпохлоритом натрію впливають дентин, ЕДТА, перекис водню [95]. Для максимальної дезінфекції кореневого каналу за допомогою гіпохлориту натрію необхідно, як мінімум застосовувати його впродовж 30 хвилин [124]. Однак, дані літератури свідчать, що застосування підігрітого гіпохлориту натрію може знизити стійкість коронкової частини зуба до переломів [46]. Для дезінфекції кореневих каналів розчин гіпохлориту натрію рекомендують використовувати по чергові із декальцифікуючими агентами, оскільки він не здатний усувати змазаний шар, не впливаючи на неорганічну структуру [1].

Зокрема, Ozdemir HO із співавторами дійшли висновку, що застосування комбінації 2,5% розчину гіпохлориту натрію та 17% ЕДТА кислоти значно зменшує кількість внутрішньоканального біофільму [114]. Однак, використання гіпохлориту натрію може призвести до таких небажаних явищ, як біль, набряк, некроз, парестезії та геморагії внаслідок виведення його за верхівку кореня зуба. Також у літературі немає єдиного ставлення щодо впливу гіпохлориту натрію на силу з'єднання силера із дентином [1].

Хлоргексидин є гідрофобним та ліпофільним антисептиком, який володіє антибактеріальною дією проти грампозитивних та грамнегативних бактерій, грибів, дріжджів, а також є низькотоксичним, внаслідок чого широко використовується у стоматології [90, 103, 71]. Його позитивно заряджена молекула з'єднується із негативно зарядженою фосфатною групою на поверхні мембран бактерій, проникаючи всередину та знищує цитоплазматичний вміст клітини викликаючи її загибель [70,126]. В ендодонтії рекомендують застосовувати 2% розчин хлоргексидину [153]. У даній концентрації у вигляді рідини чи гелю володіє високою активністю проти *E. faecalis* [126]. Не зважаючи на позитивні властивості, хлоргексидин в ендодонтії не використовується рутинно, як монозасіб для ірригації кореневих каналів, внаслідок наявних негативних ознак, таких як відсутність розчинення біологічних тканин [102]. Trindade T. F. із співавторами у своїх дослідженнях продемонстрували, що застосування 2% хлоргексидину збільшує силу з'єднання EndoREZ із дентином та не впливає на силу з'єднання AN Plus із дентином [139].

Застосування водного розчину йодиду калію ефективно після видалення змазаного шару [4] та внаслідок слабого розчинення біологічних тканин рекомендується застосовувати його разом із гіпохлоритом натрію [137].

Для ендодонтичного лікування застосовують комбіновані препарати для антибактеріальної обробки та видалення змазаного шару з поверхні дентину кореня. Одним із таких препаратів є MTAD (BioPure MTAD,

Dentsply Sirona Endodontics) – комбінований препарат, який складається із 3% доксицикліну, 4,25% лимонної кислоти та дезінфікуючого засобу "TWEEN - 80", який зменшує поверхневий натяг і сприяє легшому потраплянню медикаментів у дентинні каналці. Проводячи дослідження на визначення впливу дезінфікуючих засобів на біоплівку, утворену *E. faecalis* Prabhakar J із співавторами виявили, що MTAD демонструє достовірну ($p < 0,05$) антибактеріальну активність та інгібує бактеріальний ріст [119]. Однак, Kho P. із співавторами у своїх дослідженнях продемонстрували, що не було різниці в антимікробній активності при використанні 5.25% NaOCl/15% EDTA та 1.3% NaOCl/Biopure MTAD проти *E. faecalis* [88]. А результати дослідження Lotfi M. із співавторами продемонстрували, що видалення змазаного шару було гіршим при використанні 1.3% NaOCl, як первинного ірриганта та MTAD, як кінцевого ірриганта, порівняно із застосуванням 5.25% NaOCl під час інструментальної обробки та 17% EDTA, як кінцевого ірриганта [98].

Останніми роками активно застосовують для дезінфекції корневих каналів мікрочастинки, зокрема чітозану, оксиду цинку та срібла. Фотодинамічна терапія використовується для дезінфекції корневих каналів, оскільки вона має антимікробну активність і здатність до перехресного зв'язку колагену з білками. [111]. Wu D. із співавторами проводили дослідження на виявлення антибактеріальної активності наночастинок срібла, як ірриганта та інтраканального медикаментозного засобу проти біоплівки, утвореної *E. faecalis* на поверхні дентину кореня. Виявили, що 0,02% гель із частинками срібла достовірно сильніше ($p < 0,05$) руйнує біоплівку та достовірно менше ($p < 0,05$) залишається живих *E. faecalis* після лікування, порівняно із гідроксидом кальцію. Однак, не побачили такого ефекту від застосування 0,01% розчину срібла, як ірриганта. Автори дійшли висновку, що медикаментозні засоби із частинками срібла необхідно застосовувати, як внутрішньоканальний медикаментозний засіб, а не для ірригації [149]. Встановлено, що хілак форте забезпечує зниження кількості

патогенної й умовно-патогенної мікрофлори, а розроблена методика відновлення срібла за допомогою локально спрямованого світлового потоку світлодіодної лампи підвищує якість ендодонтичного лікування [29].

1.3.2 Засоби для хімічного розширення корневих каналів

До засобів для хімічного розширення корневих каналів відносяться ЕДТА та лимонна кислота. ЕДТА є демінералізуючим засобом, який рекомендований, як допоміжний засіб у лікуванні корневих каналів. Не зважаючи на незначну антибактеріальну активність, він добре видаляє неорганічний матрикс [75], що покращує медикаментозну обробку корневих каналів. Зокрема, Soares J. A. із співавторами у своїх дослідженнях продемонстрували, що поєднане застосування ЕДТА із гіпохлоритом натрію видаляє біофільм, утворений *E. faecalis* [132].

Лимонна кислота застосовується, як ірригант для видалення змазаного шару. Крім того, викликає невелике збільшення дентинних каналців [124]. Дослідження Vallabhaneni K. із співавторами продемонстрували, що 6% лимонна кислота краще видаляє змазаний шар у молочних різцях, особливо в апікальній третині кореневого каналу, чим 5,25% гіпохлорит натрію (Asian Acrylates, Mumbai, India), chitosan (Yaizu Suisankagaku Industry Co. Ltd. Japan) та smear clear (Sybron Endo, CA, USA) [141].

1.3.3 Засоби для тимчасового пломбування корневих каналів та антисептичних пов'язок при лікуванні деструктивних форм періодонтитів

Гідроксид кальцію є бактерицидним засобом, який нейтралізує дебріс, що залишився в кореновому каналі. Він сприяє утворенню лужного остеогенного середовища у навколишніх тканинах внаслідок виділення ОН-іонів, а також нейтралізує ліпополісахариди, чим сприяє очищенню кореневого каналу [71]. Однак, є неефективним проти біоплівки, утвореної *E. faecalis*, навіть після 24 годин впливу [140]. Дослідження

продемонстрували, що додавання хлоргексидинового гелю до гідроксиду кальцію збільшує антибактеріальну активність останнього [142]. Суміш хлоргексидину та гідроксиду кальцію рекомендується залишати у кореновому каналі на термін від 15 до 30 днів [71]. Wang Y із співавторами у своїх дослідженнях продемонстрували, що видалення гідроксиду кальцію із апікальної третини кореневих каналів є непростим завданням, особливо на відстані 0-1 мм від верхівки кореня. Зокрема, лимонна кислота лише у 33% випадків повністю видаляла гідроксид кальцію із кореневого каналу. Однак, вона краще видаляла ніж інші засоби (ЕДТА, гіпохлорит натрію) [144]. Як показав аналіз шкали скарг, при лікуванні хронічного гранулематозного періодонтиту (ХГП), метод тимчасової obturaції суттєво зменшує постпломбувальну чутливість [14].

Хлоргексидин у ендодонтії також використовують, як внутрішньоканальний медикамент [71, 68]. Дослідження демонструють, що він є більш ефективний проти *E. faecalis* у дентинних каналцях, чим гідроксид кальцію [43, 68], однак, не виконує функцію фізичного бар'єру та не є рентгенконтрасним [71]. Martinho FC із співавторами досліджували ефективність внутрішньоканальної obturaції гідроксидом кальцію, хлоргексидином та їх поєднанням на бактерії і їх токсини та на прозапальні цитокіни впродовж 7-ми та 14-ти денної obturaції. Виявили, що вони однаково зменшували кількість бактерій та прозапальних цитокінів. Однак, застосування лише хлоргексидину мало найменшу ефективність зменшення ендотоксинів, а зменшення ним прозапальних цитокінів на 7 день була достовірно нижчою, ніж на 14 день [100]. Carbajal M. J. B. у своїх дослідженнях продемонстрував ефективність хлоргексидину проти *E. faecalis* та *C. albicans* [53].

Devaraj, S із співавторами у своїх дослідженнях продемонстрували, що хлоргексидин більше вбиває бактерій *E. faecalis*, чим гідроксид кальцію, але вони обоє є неефективними у руйнуванні біоплівки, утвореної *E. faecalis* [62]. Carvalho CN із співавторами в своїх дослідженнях продемонстрували, що

суміш гідроксиду кальцію із 2% хлоргексидиновим гелем виділяє більшу кількість Ca^{2+} на 1, 7 та 14 добу (76.303 мг/л, 57.650 мг/л та 57.195 мг/л відповідно), порівняно із гідроксидом кальцію (54.412 мг/л, 29.025 мг/л та 50.165 мг/л відповідно), але має менший рівень рН на 7 та 14 добу (8,7 і 6,4 та 9,3 і 10,3 відповідно) [55].

Carvalho C. N. із співавторами вивчали зміну рН хлоргексидину, гідроксиду кальцію та їх суміші при додаванні до них порошку дентину. Виявили відсутність достовірної зміни ($p > 0,05$) рівня рН на 1, 7 та 14 добу [56]. Agrafioti A. із співавторами в своїх дослідженнях продемонстрували, що рівень рН кальцію із додаванням до нього порошку дентину завжди був вищим 12-ти впродовж 14 днів. Рівень рН суміші гідроксида кальція із дентином після 14-го дня достовірно знижався ($p < 0,05$). Рівень рН хлоргексидинового гелю при додаванні до нього порошку дентину достовірно підвищувався ($p < 0,05$). Додавання порошку дентину не впливало на рівень рН суміші гідроксиду кальцію та хлоргексидину впродовж 14-ти днів, а зниження рН після 14-го дня не відрізнялось від контролю [41].

Впродовж останніх років проводились дослідження впливу паст на біоплівку, які містять 2 або 3 антибіотики. Їх застосування направлене на дезінфекцію ураження та стимуляції репаративних процесів. У літературі зустрічаються різні комбінації паст на основі антибіотиків. Зокрема були запропоновані пасти до складу яких входили метронідазол, ципрофлоксацин і міноциклін та двокомпонентна мазь на основі пептиленгліколю і макроголу [47]. Було продемонстровано, що паста на основі 3 антибіотиків краще руйнує біоплівку, утворену *E. faecalis*, чим гідроксид кальцію та хлоргексидин [62]. Однак, немає однозначного відношення в літературі до даних паст [111]. Автори в своїх дослідженнях продемонстрували, що модифікована паста (з кліндаміцином) і стандартна паста призводять до демінералізації і зменшення мікротвердості дентину, як на глибині 500 мкм, так і 1000 мкм. Однак, концентрація 1 г/мл показує достовірно вищі показники, чим 1 мг/мл. Дані показники класичної пасти є вищими, чим

модифікованої [120]. Rossi-Fedele G. із співавторами у свої дослідженнях продемонстрували, що розчин тетрацикліну попереджає ріст чутливих до нього форм *E. Faecalis*. Однак, резистентні форми, які мають ген tet (M) здатні виживати впродовж 5 хвилин при впливі розчину тетрацикліну із концентрацією 30 мг/мл [125]. Kaushik S. N. із співавторами в своїх дослідженнях продемонстрували, що ципрофлоксацин володіє антибактеріальною активністю проти *T. denticola* та *E. faecalis*, а метронідазол лише проти *T. denticola* [86].

У комплексні препарати для медикаментозної обробки корневих каналів також входить метронідазол. Метронідазол більш ефективний проти облігатних анаеробів, чим проти аеробів та факультативних анаеробів. Його комбінація із хлоргексидином може ефективніше впливати на мікроорганізми. Saha S. із співавторами в своїх дослідженнях продемонстрували, що суміш хлоргексидину та метронідазолу має кращі антибактеріальні властивості проти *E. faecalis*, порівняно із гідроксидом кальцію [126]. Gaetti-Jardim Júnior E. із співавторами в своїх дослідженнях продемонстрували, що резистентність до метронідазолу обмежена факультативними анаеробами, а деякі типи *Peptostreptococcus* та *Bacteroides* мають середню чутливість до нього. *E. faecalis* є резистентним до нього [67]. Зупинити розмноження мікроорганізмів усіх штамів тест-культур, виділених із інфікованого кореневого каналу дозволяє попередня його обробка розчином діоксизолу [15]

1.3.4 Альтернативні методи медикаментозної обробки корневих каналів при деструктивних формах періодонтитів

Іригацію системи корневих каналів дезінфікуючими засобами зазвичай проводять за допомогою стандартного шприца та ендодонтичної голки. Дане введення може створювати позитивний тиск на кінці голки, що може призвести до виведення іриганту за верхівку зуба. Засоби для іригації корневих каналів, які подаються за допомогою іригаційної системи з

негативним тиском мають більшу ймовірність досягнути верхівки кореня, порівняно із застосуванням системи позитивного тиску, що призводить до достовірно кращого ($p < 0,05$) видалення змазаного шару в апікальній третині кореневого каналу [145]. Представником даної системи, зокрема, може бути система EndoVac.

Дезінфікуючі розчини можуть активуватися у кореневих каналах за допомогою ультразвуку. Існують два варіанти активації за допомогою ультразвуку: разом із інструментальною обробкою кореневого каналу та пасивна ультразвукова іригація. Переваги використання ультразвуку зумовлені двома основними ефектами, які виникають під час його застосування: кавітації та виникнення потоку рідини. Інструментальна обробка кореневих каналів зменшує кількість бактерій у 100 разів [8], а додаткове застосування ультразвуку на етапі медикаментозної обробки сприяє кращому його очищенню [32]. Найкращий антибактеріальний ефект має поєднання ультразвуку із 5,25% розчином гіпохлориту натрію. Обидві методики застосування ультразвуку є ефективними [107]. Провівши аналіз літератури Nagendrababu V. із співавторами дійшли висновку, що застосування ультразвукової активації іригації системи кореневих каналів може призвести до більшої редукції бактерій кореневих каналів, ніж застосування інших методів активації іригації кореневих каналів [108].

Layton G. із співавторами вивчали вплив ультразвуку на руйнування біоплівки у кореновому каналі та виявили, що постійне застосування ультразвуку достовірно ($p < 0,05$) збільшує руйнування біоплівки, порівняно із звичайним застосуванням ендодонтичного шприца та переривчастим застосуванням ультразвуку [96]. Застосування ультразвуку при проведенні іригації кореневого каналу сприяє кращому очищенню поверхні дентину [32]. Однак, Guerreiro-Tanomaru JM із співавторами в своїх дослідженнях не виявили достовірної різниці ($p > 0,05$) між застосуванням пасивного ультразвукового методу та звичайного ендодонтичного шприца при дезінфекції кореневого каналу [73].

Rödig T. із співавторами в своїх дослідженнях продемонстрували, що застосування пасивної ультразвукової методики є достовірно ефективніше ($p < 0,05$) у видаленні дебрису із додаткових розширень кореневого каналу, порівняно із застосуванням системи RinsEndo чи застосування ендодонтичного шприца. Однак, система RinsEndo достовірно краще ($p < 0,05$) видаляє дебрис із кореневого каналу чим застосування ендодонтичного шприца [123]. Високоєфективним методом є використання ультразвукового наконечника та гідродинамічної активації іригантів при лікуванні пацієнтів із ХГП [9].

Іншим варіантом проведення антисептичної обробки кореневих каналів є фотодинамічна терапія, яка може бути альтернативною терапією вірусної інфекції та подолати бактеріальну резистентність [58]. Антибактеріальна фотодинамічна терапія є потенційним альтернативним методом для інактивації бактеріальної стінки, ефективність якої було продемонстровано *in vitro* проти бактерій, грибів, вірусів та найпростіших. [136]. Фотодинамічна терапія передбачає поєднання нетоксичного фотосенсибілізатора з нешкідливим джерелом видимого світла в присутності кисню. Після збудження світлом фотосенсибілізатор випускає свою енергію або електрони до молекулярного кисню утворюючи високореактивні види кисню, такі як синглетний кисень (1O_2), які індукують травму та смерть мікроорганізмів, в ідеалі, без пошкодження клітини організму. Фотодинамічна терапія володіє високим потенціалом у боротьбі з антимікробною резистентністю [136, 58, 63].

Tennert C. із співавторами в своїх дослідженнях продемонстрували, що фотодинамічна терапія зменшує кількість *E. faecalis* на 92,7%. Застосування гіпохлориту самого та в комбінації із фотодинамічною терапією зменшує кількість *E. faecalis* на 99,9%. Застосування фотодинамічної терапії із ультразвуковою активацією зменшує кількість *E. faecalis* більше ніж на 99,9% [138]. Diogo P. із співавторами в своїх дослідженнях продемонстрували, що ефективність фотодинамічної терапії проти біоплівки

утвореної *E. faecalis*, *C. albicans* та їхньої сумісної біоплівки була достовірно нижча ($p < 0,05$), порівняно із гіпохлоритом натрію, але достовірно не відрізнялась ($p > 0,05$) від ефективності ЕДТА та хлоргексидину [63]. Використання фотодинамічної терапії забезпечує ефективну дезінфекцію навіть у мікро відгалуженнях системи корневих каналів [25].

Для дезінфекції корневих каналів також застосовують лазерне випромінювання, зокрема низько енергетичне випромінювання гелій-неонового лазера. Він володіє протизапальною та анальгезуючою діями, стимулює метаболізм та проліферативну активність клітин. Також лазерне випромінювання застосовується разом із наночастинками срібла [25]. Потапчук А.М. із співавторами в своїх дослідженнях продемонстрували, високу антибактеріальну дію інфрачервоного лазерного випромінювання, бактеріостатичну і бактерицидну дію напівпровідникового лазера з довжиною хвилі 940 нм на *E. faecalis* та залежність антибактеріальної дії від потужності випромінювання [31]. Використання лазера з випромінюючою дією 970 нм зменшує у пацієнтів больові відчуття вже в перші дні лікування та скорочує термін відвідування лікаря [24]. Однак існують протипоказання до застосування лазера в стоматології [4].

Для медикаментозної обробки корневих каналів застосовують озон. Результати дослідження ефективності застосування озонованого 0,9 % розчину хлориду натрію для медикаментозної обробки корневих каналів, за даними мультиплексної ПЛР, свідчать про те, що відбувається значне зниження вмісту анаеробних мікроорганізмів, таких як *A. comitans*, *B. forsythus*, *P. gingivalis*, *T. denticola*, *P. intermedia*. Дані клініко-лабораторного дослідження підтверджують високий знеболюючий і антимікробний потенціал медичного озону, а також доцільність його застосування в ендодонтії [4]. При використанні озонотерапії дезінфікуючий ефект отримано в 90,7% випадків [6].

Іншим засобом для проведення медикаментозної обробки корневих каналів є застосування депофорезу. За даними А. Кнаппвоста, даний метод

забезпечує тривалу герметизацію і стерильність кореневого каналу; ефективність його сягає більше 90 % [4].

1.3.5 Порівняльний аналіз ефективності застосування засобів для медикаментозної обробки корневих каналів при деструктивних формах періодонтитів

Різні засоби та методи, які застосовуються для медикаментозної обробки корневих каналів володіють різними антибактеріальними властивостями, здатністю розчиняти пульпу та видаляти змазаний шар. Jaiswal N. із співавторами проводили *in vitro* дослідження антибактеріальної ефективності засобів для ірригації корневих каналів проти *E. faecalis*. Виявили, що препарати хлоргексидину та комбінація хітозану з хлоргексидином володіють такою ж антибактеріальною активністю, як гіпохлорит натрію. Хітозан, прополіс та лимонна кислота володіють достовірно нижчою ($p < 0,05$) антибактеріальною активністю проти *E. faecalis* [80]. Як ЕДТА, так і лимонна кислота використовуються, як допоміжні засоби для видалення змазаного шару в практичній ендодонтії, однак дані літератури вказують на вищу ефективність лимонної кислоти, порівняно із ЕДТА [124].

Ghivari S. B. із співавторами у своєму дослідженні продемонстрували, що 5,25% гіпохлорит натрію, 2% розчин хлоргексидину, 0,10% октенідин гідрохлорид та 2% препарат срібла через 30 секунд повністю знищують *E. faecalis*, *S. aureus* та *C. albicans*. Не було достовірної різниці впливу на *E. faecalis* та *S. aureus* між гіпохлоритом натрію та хлоргексидином, однак хлоргексидин був більш ефективний проти *C. albicans*, ніж гіпохлорит натрію [69].

Pinheiro S. L. із співавторами у своїх дослідженнях продемонстрували однакову антибактеріальну ефективність 2,5% гіпохлориту натрію, 2% хлоргексидину та озонованої води проти ендодонтичної інфекції [118].

Batinić M. із співавторами у своїх дослідженнях продемонстрували, що немає достовірної різниці в антибактеріальній ефективності між застосуванням 1,25% гіпохлориту натрію+ЕДТА+фотодинамічна терапія та застосуванням 2,5% гіпохлориту натрію та ЕДТА. Застосування для ірригації комбінованого ірриганта QMiX (ЕДТА, хлоргексидин, детергент) достовірно ефективніше, чим застосування фотодинамічної терапії [49].

Jose J. із співавторами проводили визначення антибактеріальної активності QMiX, 2% хлоргексидину, 2,5% NaOCl і трав'яних екстрактів із листя гуави та алоє вера проти *E. faecalis* та *C. Albicans*. Виявили, що антибактеріальна активність QMiX була достовірно вищою ($p < 0,05$), порівняно із іншими досліджуваними засобами. Антибактеріальна активність 2% хлоргексидину була достовірно вищою, порівняно із 2,5% NaOCl і трав'яними екстрактами із листя гуави та алоє вера. Антибактеріальна активність екстракту із листя гуави була достовірно вищою ($p < 0,05$), порівняно із екстрактом алоє вера та достовірно не відрізнялась ($p > 0,05$) із 2,5% NaOCl [81].

Misuriya A. із співавторами в своїх дослідженнях продемонстрували, що MTAD демонструє максимальну антибактеріальну активність. У випадку із *C. albicans* MTAD був менш ефективним, ніж 5% NaOCl, 3% NaOCl і 2% CHX, 0,12% CHX. Однак він був ефективнішим проти *E. faecalis*, *F. nucleatum* та *P. anaerobicus* [101].

Ye W. H. із співавторами продемонстрували, що 6% розчин гіпохлориту натрію краще руйнує біоплівку утворену *E. faecalis*, чим розчин срібла/перекись водню, HYBENX та QMix 2 in 1. Однак всі вони зменшують кількість колоній-формуєчих одиниць *E. faecalis*, зменшують їх метаболічну активність та зменшують продукцію ними ліпополісахаридів та молочної кислоти [152].

Sayin T. C. із співавторами вивчали вплив ЕДТА, тетрацикліну гідрохлориду, етиленгліколь тетраоцтової кислоти, гіпохлориту натрію та ЕДТА+цетавлон на мікротвердість дентину. Виявили, що всі перераховані

речовини достовірно ($p < 0,05$) зменшують мікротвердість дентину. Однак, ЕДТА зменшує мікротвердість дентину достовірно вище ($p < 0,05$), порівняно із іншими досліджуваними засобами [127].

Ghabraei S. із співавторами в своїх дослідженнях проводили порівняння антибактеріальної активності проти *E. faecalis* пасти на основі метронідазолу, ципрофлоксацину і міноцикліну та пасти на основі гідроксиду кальцію та 2% розчину хлоргексидину. Виявили, що паста на основі гідроксиду кальцію та 2% розчину хлоргексидину швидше видаляє біофільм утворений *E. faecalis*, чим паста на основі метронідазолу, ципрофлоксацину і міноцикліну, що відповідає 3 та 7 дням відповідно [68].

Важливими властивостями медикаментозних засобів для обробки системи корневих каналів є здатність розчиняти пульпу та видаляти змазаний шар. Здатністю розчиняти пульпу найкраще володіє гіпохлорид натрію, а також- 5% оцтова кислота, 8% гель папаїну та його комбінація із хлоргексидином, 5% та 10% кальцію гіпохлорит. Дуже слабкою здатністю розчиняти пульпу володіють гідроксид кальцію, ЕДТА та 7% малеїнова кислота. Не розчиняють пульпу хлоргексидин, МТАД та лимонна кислота [95]. Gupta PK із співавторами проводили дослідження на виявлення ефективності видалення змазаного шару МТАД, гіпохлоритом натрію та 17% ЕДТА, як кінцевих ірригантів. Виявили, що МТАД та ЕДТА достовірно краще ($p < 0,05$) видаляли змазаний шар ніж гіпохлорит натрію. Застосовуючи МТАД, як кінцевий ірригант видалення змазаного шару в апікальній третині кореневого каналу було кращим, ніж застосування 17% ЕДТА, але не достовірно ($p > 0,05$). А також МТАД не залишав ерозії на дентині, на відміну від 17% ЕДТА [74].

1.3.6 Ефективність медикаментозної обробки кореневих каналів при поєднаному застосуванні засобів для дезінфекції при лікуванні деструктивних форм періодонтитів

Для досягнення якісної обробки та дезінфекції кореневих каналів лікарі-стоматологи поєднують застосування різних засобів для медикаментозної обробки. Зокрема рекомендується застосовувати гіпохлорит натрію із ЕДТА, гідроксид кальцію із хлоргексидином, гіпохлориту натрію та розчину перекису водню або комбінацію із трьох засобів: гіпохлориту натрію, ЕДТА і фізіологічного розчину [114, 142, 23]. Rôças I. N. із співавторами проводили дослідження на виявлення антибактеріального ефекту від ендодонтичного лікування із застосуванням гіпохлориту натрію та гідроксиду кальцію (впродовж 7 днів) і прийшли до висновку, що необхідно шукати більш ефективні антибактеріальні засоби для лікування [122].

Ozdemir H. O. із співавторами прийшли до висновку, що застосування комбінації 2,5% розчину гіпохлориту натрію та 17% ЕДТА значно зменшує кількість внутрішньоканального біофільму, але не повністю. У людей старшого віку (> 60 років) спостерігається більша кількість мікроорганізмів після застосування гіпохлориту натрію та ЕДТА, чим у людей молодого віку (< 30 років). У людей старшого віку час промивання кореневого каналу повинен бути довшим [114]. Carreira Cde M. із співавторами проводили визначення антимікробної активності метронідазолу та ципрофлоксацину проти патогенної мікрофлори кореневого каналу та застосування поліетиленгліколю на натросолу, як наповнювачів. Поєднання застосування метронідазолу та ципрофлоксацину виявляла гірші антимікробні властивості, чим застосування одного ципрофлоксацину, а застосування комбінації метронідазолу, ципрофлоксацину та поліетиленгліколю виявляла гірші антимікробні властивості, чим застосування ципрофлоксацину та поліетиленгліколю [54]. Медикаментозна композиція, що містить метронідазол, ентеросгель та афлутоп нормалізує активність еластази,

активність кислої фосфатази та індекс мінералізації, а за дією на активність протеаз кістки не поступається колагену [6].

Однак поєднання застосування різних медикаментозних засобів для обробки кореневого каналу може спричинити до взаємодії медикаментів між собою та призвести до небажаних результатів та негативних ефектів [104, 23, 4, 103, 90, 71]. Сó із співавторами в своїх дослідженнях продемонстрували, що ЕДТА погіршує розчинність пульпи гіпохлоритом не залежно від концентрації NaOCl. Зокрема, 2,5% NaOCl впродовж 2 годин розчиняє 100% пульпи, а 2,5% NaOCl із ЕДТА розчиняє лише 21,4% [131].

Поєднане застосування гіпохлориту натрію [104]

- із хлоргексидином: спричиняє зміну кольору зуба, утворюється нейтральний нерозчинний преципітат, який є токсичним та може заважати прилягання пломбувального матеріалу [90, 71]; збільшує антибактеріальну активність [104, 71].

- із лимонною кислотою: покращує фіксацію пломбувального матеріалу, зменшує вільний хлор;

- із ЕДТА: знижує рН гіпохлориту дозозалежним чином, зменшується виділення хлорного газу; не змінюється демінералізуюча активність ЕДТА;

- із гідроксидом кальцію: попереднє внесення гідроксиду кальцію збільшує рівень розчинення біологічних тканин гіпохлоритом натрію; вони реагують з утворенням $\text{Ca}(\text{OCl})_2$ і 2NaOH ;

- із перекисом водню: відбувається піноутворення, посилюється відбілюючий ефект, але не видаляється змазаний шар, знижується активність гіпохлориту натрію руйнувати протеїни, бульбашки кисню виходячи за верхівку кореня зуба викликають біль, а залишаючись на стінках та у відгалуженнях каналу заважають проникненню гіпохлориту натрію [4];

При поєднаному застосуванні хлоргексидину [103]:

- із лимонною кислотою: відбувається краща дезінфекція кореневого каналу чим при використанні поодиночі;

.....

- із ЕДТА утворюються біло-молочні преципітати внаслідок кислотної реакції [71], які можуть знижувати видалення змазаного шару хелатними сполуками [4].

- із гідроксидом кальцію утворюється кисень, який потенційно може негативно впливати на патогенні мікроорганізми, може збільшувати антимікробну активність, не змінює рН гідроксиду кальцію.

Нажаль, медикаментозні засоби, які застосовуються для дезінфекції кореневих каналів мають також і токсичний вплив. Зокрема, Karkehabadi H. із співавторами проводили дослідження на визначення цитотоксичності гіпохлориту натрію, ЕДТА, MTAD, QMix та хлоргексидину на фібробласти періодонтальної зв'язки, порівняно із фізіологічним розчином. Виявили, що всі препарати виявляють цитотоксичний вплив на фібробласти періодонтальної зв'язки, порівняно із фізіологічним розчином. Дана цитотоксична дія була часозалежною. Найвищу цитотоксичність продемонструвала ЕДТА, а найнижчу MTAD [85].

1.4 Етапність, помилки та ускладнення при проведенні лікування деструктивних форм періодонтитів

Зазвичай при ендодонтичному втручанні застосовують одноетапну або двохетапну методику лікування кореневих каналів. Wong AW із співавторами, провівши огляд літератури щодо порівнянні одноетапного та багатоетапного ендодонтичного лікування, прийшли до висновку, що немає різниці між одноетапним чи багатоетапним ендодонтичним лікуванням по відношенню до виникнення болю після лікування чи інших показників, які пов'язані із заживленням [146]. До подібних висновків прийшли і Su Y. із співавторами [133]. Donyavi Z. із співавторами вивчали ефективність одноетапного лікування (ірригація 6% гіпохлориту натрію) та двохетапного лікування (ірригація гіпохлорит натрію + інтраканальна медикація на 14 днів суміші гідроксиду кальцію та 0,2% хлоргексидину) на колоній утворюючі одиниці бактерій при лікуванні зубів із первинним ендодонтичним

ураженням. Виявили, що при двох етапному лікуванні достовірно більше ($p < 0,05$) зменшувалась кількість анаеробів та аеробів, порівняно із одноетапним лікуванням, але не кількість *E. faecalis* ($p > 0,05$) [64]. Chhabra A. із співавторами в своїх дослідженнях за допомогою клінічних та рентгенологічних методів дослідження також продемонстрували відсутність різниці в заживленні периапікального ураження при одноетапному та багатоетапному ендодонтичному лікуванні [57].

Низка авторів зазначили, що відчуття болю у короткий термін після obturaції корневих каналів частіше зустрічався при багатоетапному ендодонтичному лікуванні [133, 147, 116]. Зокрема, Patil A. A. із співавторами використовуючи модифіковану Neft-Parker візуальну аналогову шкалу визначали виникнення болю після ендодонтичного лікування пацієнтів у одне та у два відвідування. Виявив, що через 6, 12 та 24 години після лікування біль був достовірно вищий ($p < 0,05$) у пацієнтів, яких лікували в 2 відвідування, порівняно із пацієнтами, яких лікували в одне відвідування. Однак, не було достовірної різниці ($p > 0,05$) між групами через 48 годин після лікування. Автори прийшли до висновку, що багатоетапне ендодонтичне лікування не зменшує випадків виникнення болю і лікування каналу може бути проведено в одне відвідування [116]. Wong A.W. із співавторами провели рандомізоване клінічне дослідження на виявлення виникнення болю у пацієнтів після ендодонтичного лікування в одне і декілька відвідувань. Виявили, що частота виникнення болю у пацієнтів, яким проводили одноетапне ендодонтичне лікування через 1 добу та через 7 днів складала 25% та 4% відповідно, а у пацієнтів яким проводили багатоетапне ендодонтичне лікування 33% та 5% відповідно. Однак не було достовірної різниці у виникненні болю через 1 та 7 днів після лікування між пацієнтами, яким проводили одноетапне та багатоетапне ендодонтичне лікування [147].

Не зважаючи на численні медикаментозні засоби для обробки корневих каналів, сучасний інструментарій та засоби для obturaції

кореневих каналів лікарі стоматологи у своїй практиці зустрічаються із помилками та невдачами ендодонтичного лікування. До факторів, які можуть бути пов'язані з невдалим ендодонтичним лікуванням відносять [134]: інтраканальна та екстраканальна інфекція; неадекватне пломбування кореневого каналу; виведення пломбувальних матеріалів; неправильне пломбування коронкової частини зуба (мікропідтікання) [20]; непроліковані (пропущені) канали; ятрогенні фактори (уступи, перфорації, поломка інструментів та інше).

Видалення біоплівки кореневих каналів та знищення мікроорганізмів є дуже важливим під час ендодонтичного лікування, однак встановлено, що після механічної обробки та дезінфекції кореневих каналів від 1 до 5 видів мікроорганізмів виживають [128]. Недостатнє видалення біоплівки та мікроорганізмів із системи кореневих каналів може призвести до виникнення болю після ендодонтичного лікування, який може виникати через декілька годин або через декілька днів. *F. nucleatum* та грам-негативні бактерії пов'язані із ендодонтичним болем перед лікуванням, а у пацієнтів із наявним болем після лікування найчастіше виявляли грам-позитивні коки [59]. Виникнення раптового болю в ендодонтії пов'язано із наявністю *F. nucleatum*. Також виявлялись різні види *Prevotella* та *Prophyromonas* [129, 128]. В дослідженні взаємозв'язку між мікроорганізмами та болем в зубах з некротичною пульпою в кожному випадку виявляли в кореновому каналі грам-негативну паличку *B. melaninogenicus* [121, 128]. Частота виникнення болю після ендодонтичного лікування складає від 13,15% до 64,7% [78]. Ноу ХМ із співавторами провівши метааналіз виявили, що застосування обертових інструментів при ендодонтичному лікуванні пов'язано із меншою частотою виникнення болю після лікування, порівняно із використанням реципрочної методики [78].

Iqbal A. провівши поперечне дослідження виявив, що серед стоматологів загальної практики у 78,8% виникали невдачі ендодонтичного лікування (застосовуючи критерії Strindberg та De-Moor). Частота невдачі

лікування зростала із віком пацієнтів. Так у пацієнтів 21-30, 31-40 та 41-50 років вона склала 24,44%, 34,44% та 41,11% відповідно. Найчастіше невдачі лікування виявляли у молярів верхньої щелепи, а найменшу у іклів нижньої щелепи. До факторів, які найбільше пов'язані із невдалим ендодонтичним лікуванням належать недопломбування кореневих каналів (33,3%) та незапломбовані або пропущені кореневі канали (17,7%) [79]. Yamaguchi M із співавторами в своїх дослідженнях продемонстрували, що найчастішими причинами невдач ендодонтичного лікування стоматологів загальної практики в японії є розкриття апікального отвору кореневого каналу (23,7% випадків) та пропущені кореневі канали (15,8% випадків) [150]. Akbar I в своїх дослідженнях прийшов до висновку, що найчастіше невдача із ендодонтичним лікуванням пов'язана із недопломбуванням кореневих каналів і найчастіше спостерігалась у молярів [42].

Karabucak B. із співавторами проводили ретроспективне когортне дослідження для визначення частоти не виявлених кореневих каналів серед молярів та премолярів при ендодонтичному лікуванні за допомогою конусно-променевої комп'ютерної томографії. Виявили, що частота не виявлених кореневих каналів становить 23,04%. Найчастіше не виявлені кореневі канали були у верхніх молярів (40,1%), а найменше у верхніх премолярів (9,5%) [84]. Встановлено, що патоморфологічні зміни в паріапикальній ділянці не пов'язані з клінічними проявами хронічного періодонтиту [39]. Потрібно враховувати, що до збільшення відсотку агресивних форм хронічних періодонтитів сприяє супутня герпесвірусна інфекція [38].

Після механічної обробки та дезінфекції системи кореневих каналів від 1 до 5 видів мікроорганізмів виживають [128]. Недостатнє видалення біоплівки та мікроорганізмів із системи кореневих каналів може призвести до виникнення болю після ендодонтичного лікування, який може виникати через декілька годин або через декілька днів. Частота виникнення болю після ендодонтичного лікування складає від 13,15% до 64,7% [78]. Пов'язані із

ендодонтичним болем перед лікуванням *F. nucleatum* та грам-негативні бактерії. Після проведеного лікування у пацієнтів із наявним болем найчастіше виявляли грам-позитивні коки [59]. Виникнення раптового болю в ендодонтії пов'язано із наявністю *F. nucleatum*. Також виявлялись різні види *Prevotella* та *Prophyromonas* [129]. В кожному випадку при дослідженні взаємозв'язку між мікроорганізмами та болем в зубах з некротичною пульпою виявляли в кореновому каналі грам-негативну паличку *Bacteroides melaninogenicus* [121, 128].

Причинами виникнення парестезії внаслідок лікування молярів та премолярів є вихід за верхівку кореня зуба засобів для медикаментозної обробки корневих каналів, інструментальна обробка кореневого каналу із виведенням інструментом, виведення пломбувального матеріалу за верхівку зуба та ендохірургічні втручання [44].

Отже, основною причиною виникнення ураження пульпи та периапікальних тканин є мікроорганізми. Тому важливим етапом ендодонтичного лікування є медикаментозна обробка системи корневих каналів. Неякісне проведення даного етапу може призвести до ускладнень та необхідності повторного ендодонтичного лікування. Не зважаючи на велику кількість дезінфікуючих та антибактеріальних засобів, а також альтернативних методів, які використовуються для дезінфекції та медикаментозної обробки кореневого каналу, залишається актуальним пошук оптимального антибактеріального засобу (комбінації засобів) для проведення ендодонтичного лікування.

Основні положення розділу висвітлені в наступних публікаціях:

1. Мазур І. П. Медикаментозные средства, применяемые для обработки корневых каналов при проведении эндодонтического лечения / И. П. Мазур, В. Е. Новошицкий, С. В. Хлебас // Стоматология. Эстетика. Инновации. – 2018. – Том 2. – № 4. – С. 424–432.

.....

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота базується на системному підході до вирішення визначеного метою актуального питання, є комплексним дослідженням та складається із чотирьох етапів (двох клінічних та двох лабораторних). На першому клінічному етапі проводили визначення поширеності хронічних форм періодонтитів у стоматологічних пацієнтів у залежності від віку та статі. На першому лабораторному етапі проводили цитохімічне дослідження мікробного біофільму кореневих каналів зубів із деструктивними формами періодонтитів. На другому лабораторному етапі розробляли медикаментозні композиції для підвищення ефективності медикаментозної обробки кореневих каналів. На другому клінічному етапі обґрунтовували ефективність застосування розроблених медикаментозних композицій на основі 2,5% тетрацикліну та на основі 2% хлоргексидину при та двоетапному лікуванні ХГП.

Дослідження були виконані із дотримання основних положень GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2013 рр.), наказів МОЗ України від 23.09.2009 № 690 та від 03.08.2012 № 616.

2.1 Визначення поширеності різних форм хронічних періодонтитів у стоматологічних пацієнтів у залежності від віку та статі

Для визначення поширеності хронічних форм періодонтитів у стоматологічних пацієнтів у залежності від віку та статі було обстежено 542 пацієнти (255 чоловіків та 287 жінок) віком від 25 до 59 років. Обстежені були розподілені на дві групи у залежності від віку: молодого та середнього віку [34]. Для верифікації віку використовували вікову класифікацію

Всесвітньої організації охорони здоров'я, відповідно до якої особи молодого віку – від 25 до 44 років, середнього віку – від 45 до 59 років. До групи пацієнтів молодого віку було включено 443 особи (194 – чоловіків та 249 – жінок) віком до 44 років. До групи пацієнтів середнього віку було включено 99 осіб (61 – чоловік та 38 – жінок) віком 45 – 59 років [26]. Розподіл пацієнтів із хронічними формами періодонтитів по віку та статі представлений у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Розподіл пацієнтів із хронічними формами періодонтитів по віку та статі

Пацієнти	Вік	Усі пацієнти, n	Чоловіки, n	Жінки, n
Молодого віку	25–44 років	443	194	249
Середнього віку	45–59 років	99	61	38
Усього	25–59 років	542	255	287

2.2. Лабораторні методи дослідження

2.2.1 Цитологічні методи дослідження мікробного біофільму на різних ділянках інфікованого кореневого каналу

Пряме мікроскопічне цитохімічне дослідження зразку із кореневого каналу зуба проводили шляхом конфокальної лазерної скануючої мікроскопії. Для цього до початку інструментальної та медикаментозної обробки системи корневих каналів відбирали зішкріби зі стінки каріозної порожнини та із поверхні кореневого каналу на трьох рівнях. Із каріозної порожнини зішкріб брали екскаватором, із поверхні кореневого каналу – ендодонтичними інструментами. Отримані зразки забарвлювали флуоресцентними барвниками, специфічними для ДНК – 0,05 мг/мл SYBR green (Invitrogen, USA) і 0,05 мг/мл бромістим етидієм або пропідієм йодидом у концентрації 0,01 мг/мл, барвником, специфічним до хітину та

полісахаридів – калькофлуор вайт (Sigma Aldrich) у концентрації 0,05 мг/мл, та барвником, специфічним для амілоїдів, AmyGreen у концентрації 0,05 мг/мл. Такі зразки досліджували конфокальною лазерною скануючою мікроскопією (КЛСМ) на мікроскопі Leica TCS SPE на базі інвертованого мікроскопу DMi8 (Leica Microsystems).

2.2.2 Розроблення медикаментозних композицій на основі тетрацикліну та на основі хлоргексидину і визначення *in vitro* чутливості патогенних мікроорганізмів до запропонованих медикаментозних композицій

Розробка медикаментозних композицій на основі хлоргексидину та на основі тетрацикліну проводилась шляхом глибокого вивчення даних літератури стосовно ефективності впливу медикаментозних засобів під час ендодонтичного лікування. Антибактеріальну ефективність проти основних мікроорганізмів кореневого каналу вивчали шляхом забору вмісту кореневого каналу у 20 пацієнтів. Забір клінічного матеріалу із корневих каналів проводили за допомогою стерильних ендодонтичних інструментів (К-файлів) та швидко наносили на стерильний тампон транспортної системи UNI-TER фірми MEUS (Італія), яку тримали максимально близько до зубу, щоб мінімізувати вплив кисню на анаероби. Для оцінки чутливості використовували спеціально призначені поживні середовища, дозволені до застосування та які за своїми характеристиками відповідали вимогам. У бактеріологічній лабораторії посіви матеріалу здійснювали на спеціальні поживні середовища фірми bioMerieux (Франція), Laboratories Pvd.Ltd (Індія), а також вітчизняного виробництва: для аеробних і факультативних бактерій – кров'яний агар (КА), середовище Чистовича, середовище Ендо, шоколадний агар з ПоліВітеКсом (bioMerieux); для анаеробних бактерій – агар Мюллера-Хинтона з 5% еритроцитів барана. Живильне середовище готували відповідно до інструкції виробника (із сухого середовища промислового виробництва), автоклаували та відразу ж розливали у чашки Петрі. Агар

розливали у чашки із товщиною шару 4 мм та залишали при кімнатній температурі для застигання. Таке середовище бажано використовувати негайно, хоча і допускається зберігання протягом 5 діб при температурі 4-8 °С (у запаяних поліетиленових пакетах) [33].

Культивування матеріалу на поживних середовищах відбувалось у термостаті протягом 3-5 діб за температури 37 °С. Чашки з анаеробними культурами перед установкою в термостат попередньо поміщали в мікроанаеростат bioMerieux. Відповідно до загальноприйнятих методик проводили ідентифікацію виділених чистих культур за морфолого-культуральними та біохімічними ознаками [50], а також за допомогою ідентифікаційних тест-смужок API bioMerieux: API 20 Strep., API 20 A для ідентифікації анаеробів (bioMerieux SA - Франція).

Для визначення найкращого складу розроблених медикаментозних композицій у дослідження включались по 5 різних комбінацій медикаментозних композицій на основі тетрацикліну та на основі хлоргексидину. Комбінації, яким була притаманна найвища антибактеріальна активність відбирались для наступних етапів дослідження.

До складу медикаментозних композицій на основі тетрацикліну було включено тетрацикліну гідрохлорид та аскорбінову кислоту у різних концентраціях. Тетрациклін є класичним антибіотиком широкого спектру дії, який виявляє антибактеріальну активність проти грамположитивних та грамнегативних аеробів та анаеробів. Механізм антибактеріальної дії тетрацикліну пов'язаний із проникненням його всередину клітини та порушенням утворення у ній пептидів. Також він є досить сильним хелатним засобом і володіє антирезорбтивною активністю [103]. Аскорбінова кислота необхідна для синтезу колагену, вона відповідальна за підтримку ефективності та активності фагоцитозу лейкоцитів, бере участь в остеогенезі шляхом активації лужної фосфатази та підвищення активності остеобластів [103].

До складу медикаментозних композицій на основі хлоргексидину було включено хлоргексидину діацетат, метронідазолу бензоат, гідрокортизону ацетат у різних концентраціях. Хлоргексидин є гідрофобним та ліпофільним антисептиком, який володіє антибактеріальною дією проти грампозитивних та грамнегативних бактерій, грибів, дріжджів, а також є низькотоксичним, внаслідок чого широко використовується у стоматології [90, 103, 71]. Його позитивно заряджена молекула з'єднується із негативно зарядженою фосфатною групою на поверхні мембран бактерій, проникаючи всередину та знищує цитоплазматичний вміст клітини викликаючи її загибель [70, 126]. Метронідазол є антибактеріальним засобом, який негативно впливає на аероби, анаероби, факультативні анаероби та найпростіші. Однак, він є більш ефективним проти облігатних анаеробів, ніж проти аеробів і факультативних анаеробів. Механізм його дії пов'язаний із проникненням у клітину та порушенням дихального ланцюга у клітині, що спричиняє загибель самої клітини. Його комбінація із хлоргексидином може потенційно сильніше впливати на мікроорганізми. Гідрокортизон відноситься до групи кортикостероїдів. Йому притаманна протизапальна дія, він зменшує процеси ексудації та проліферації у вогнищі запалення. Також володіє антиалергічною, десенсибілізуючою та антитоксичною діями.

Для порівняння антибактеріальної активності розроблених медикаментозних композицій із існуючими медикаментозними засобами для обробки кореневих каналів у дослідження були включені два існуючі препарати, активною речовиною яких були – міноциклін та гідроокис кальцію відповідно. Чутливість виділених бактерій до антибактеріальних і антисептичних препаратів визначали «наосліп» диско-дифузійним методом, заснованим на здатності антибактеріального препарату дифундувати у живильне середовище із просочених ними паперових дисків стандартного розміру (6 мм) і пригнічувати зростання посіяних на поверхні агару мікроорганізмів. Для цього чисті культури бактерій сіяли на щільне живильне середовище агару Мюллера-Хінтона (з 5% еритроцитів барана),

ША, КА - агар Шедлера (bioMerieux) методом «газону», а потім у певному порядку (за годинниковою стрілкою) поміщали у ці ж чашки Петрі із засіяними тест культурами диски із препаратами під номерами 1, 2, 3 та 4 у відомих концентраціях. Інкубували посіви протягом 24-48 годин у термостаті при $t = 37^{\circ}\text{C}$. Список препаратів: 1 – препарат на основі гідрооксиду кальцію, 2 – розроблена медикаментозна композиція на основі 2,5% тетрацикліну, 3 – розроблена медикаментозна композиція на основі 2% хлоргексидину, 4 – препарат на основі міноцикліну. Облік результатів проводили у відбитому світлі після закінчення інкубації: на темну матову поверхню поміщали чашки догори дном, світло падало під кутом 45 градусів. Реєстрували результати дослідження антибактеріальної активності препаратів шляхом вимірювання електронним штангенциркулем із точністю до 0,5 мм зони відсутності зростання мікроорганізму тест-культури (у мм) навколо диска, просоченого препаратом, ураховуючи розмір самого диска (6 мм) [33].

Інтерпретацію результатів ступеня чутливості мікроорганізмів до основних антибактеріальних препаратів проводили у залежності від зон затримки зростання та поділяли на: чутливі, помірно чутливі (проміжна чутливість) і стійкі. До групи чутливих відносили мікроорганізми із зоною уповільнення зростання від 23 до 37 мм навколо диска – це більшість штамів мікроорганізмів, зростання яких на поживних середовищах припинялось при використанні концентрацій, відповідних середнім терапевтичним дозам антибактеріальних препаратів. Якщо зростання пригнічувалось при застосуванні тільки максимальних доз препаратів, то такі мікроорганізми помірно чутливі (проміжна чутливість) і зона уповільнення зростання становила від 14 до 20 мм. Якщо придушення зростання досягалось у дослідах у лабораторії лише при дуже високих концентраціях препарату, які не можна створити в організмі, то такі збудники інфекції відносяться до стійких до антибактеріальних препаратів, а зона уповільнення зростання відповідно складала менше 14 мм. Мікробіологічні дослідження

виконувалися у бактеріологічній лабораторії ТОВ «Астерія Нова» НКП «МКЛ № 10» м. Одеси.

2.3 Обґрунтування ефективності застосування розроблених медикаментозних композицій на основі 2,5% тетрацикліну та на основі 2% хлоргексидину у комплексному лікуванні хронічного гранулематозного періодонтиту

Для обґрунтування ефективності застосування розроблених медикаментозних композицій на основі 2,5% тетрацикліну та на основі 2% хлоргексидину у комплексному лікуванні ХГП у дослідження було включено 76 пацієнтів середній вік яких складав $34,14 \pm 7,96$ років. Пацієнти були розподілені на 2 групи клінічних досліджень. До I групи увійшло 30 осіб, середній вік яких склав $34,74 \pm 6,71$ років. До II групи увійшло 46 осіб, середній вік, яких складав $34,07 \pm 9,06$ років. Для залучення пацієнтів у дослідження для обґрунтування ефективності застосування розроблених медикаментозних композицій на основі 2,5% тетрацикліну та на основі 2% хлоргексидину у комплексному лікуванні ХГП були визначені наступні критерії включення пацієнтів у дослідження та їх виключення:

1. Критерії включення пацієнтів у дослідження:
 - а. вік пацієнтів від 25 років;
 - б. наявний ХГП.
2. Критерії виключення пацієнтів із дослідження:
 - а. особи молодші 25 років;
 - б. прийом антибіотиків в останні 3 місяці;
 - с. перелом коронки чи кореня зуба;
 - д. ендодонтичне лікування даного зуба в анамнезі;
 - е. ендо-періо ураження.

2.3.1 Групи клінічних досліджень

2.3.1.1 Обґрунтування ефективності застосування розробленої медикаментозної композиції на основі 2,5% тетрацикліну при одноетапному лікуванні хронічного гранулематозного періодонтиту

Для обґрунтування ефективності застосування розробленої медикаментозної композиції на основі 2,5% тетрацикліну при одноетапному лікуванні ХГП у дослідження було включено 30 осіб із ХГП (різці, премоляри (окрім перших премолярів) верхньої і премоляри нижньої щелеп) середній вік, яких складав $34,74 \pm 6,71$ років. Із них жінок було 17 осіб, середній вік, яких складав $36,52 \pm 6,50$ років, а чоловіків 13 осіб, середній вік, яких складав $32,31 \pm 6,42$ років. Пацієнти були розподілені на 2 підгрупи. До ІА (основної) підгрупи увійшло 15 пацієнтів, середній вік, яких складав $35,53 \pm 7,13$ років, а до ІБ (контрольної) підгрупи - 15 пацієнтів, середній вік, яких складав $33,93 \pm 6,41$ років [21].

Пацієнтам обох підгруп проводили лікування відповідно до протоколів надання медичної допомоги, затверджених наказом МОЗ України від 23.11.2004 № 566. Ендодонтичне лікування здійснювали поетапно: створювали прямий доступ до середньої частини кореневого каналу, визначали робочу довжину ручними інструментами під контролем апекс-локатору та рентгенологічно, препарували кореневий канал ручними та ротаційними інструментами із використанням ендомотору (в якості лубриканту застосовували гель на основі ЕДТА) та після кожного інструменту проводили медикаментозну обробку 3% розчином гіпохлориту натрію із активацією ультразвуком. Обтурацію кореневих каналів проводили методом латеральної конденсації холодної гутаперчі. Пацієнтам ІА (основної) підгрупи для додаткової медикаментозної обробки системи кореневих каналів використовували розроблену медикаментозну композицію на основі 2,5% тетрацикліну: її вводили на інструменті під час препарування каналу; після кожного інструменту промивали кореневий канал 3% розчином гіпохлориту натрію із активацією ультразвуком, а перед постійною

обтурацією медикаментозну композицію із 2,5% тетрацикліном вводили в у кореневий канал на 5 хвилин [21].

Ураховуючи, що проліковані зуби знаходяться в естетично значимій зоні, коронкову частину зуба відновлювали за показаннями фотополімерним матеріалом (виконуючи реставрацію в адгезивній техніці), або ортопедичною конструкцією (безметалевою або металокерамічною коронкою). Спосіб і термін постендодонтичного відновлення були індивідуальними та залежали від початкової клінічної ситуації. У випадках, коли були показання для відтермінування реставрації, порожнина зуба герметично закривалась фотополімеризованою пов'язкою.

2.3.1.2 Обґрунтування ефективності застосування розробленої медикаментозної композиції на основі 2% хлоргексидину при двоетапному лікуванні хронічного гранулематозного періодонтиту

Для обґрунтування ефективності застосування розробленої нами медикаментозної композиції на основі 2% хлоргексидину при проведенні двоетапного лікування ХГП у дослідження було включено 32 особи із ХГП (різці та премоляри (окрім перших премолярів) верхньої і нижньої щелеп) середній вік, яких складав $34,10 \pm 9,185$ років. Із них жінок було 19 осіб, середній вік, яких складав $34,36 \pm 9,29$ років, а чоловіків 13 осіб, середній вік, яких складав $33,61 \pm 8,93$ років. Рандомізованим методом пацієнти були розподілені на 2 підгрупи: ПА (основна) та ПВ (контрольна). До ПА підгрупи ввійшло 15 пацієнтів, середній вік, яких складав $34,20 \pm 10,02$ років, а до ПВ (контрольної) підгрупи 17 пацієнтів, середній вік, яких складав $34,00 \pm 8,35$ років [22].

Пацієнтам обох підгруп ендодонтичне лікування проводили відповідно до протоколів надання медичної допомоги, затверджених наказом МОЗ України від 23.11.2004 № 566. Пацієнтам ПА підгрупи при першому відвідуванні проводили інструментальну обробку та іригацію кореневого каналу 3% розчином гіпохлориту натрію, який активували ультразвуком,

промивали стерильною водою та просушували канал паперовими штифтами, після чого вводили на 3 доби медикаментозну композицію на основі 2% хлоргексидину, а порожнину зуба герметично закривали світлополімеризованою пов'язкою. Пацієнтам ІВ підгрупи також при першому відвідуванні проводили інструментальну обробку кореневого каналу ручними та ротаційними інструментами, в якості лубриканту застосовували гель на основі ЕДТА, після кожного інструменту проводили іригацію 3% розчином гіпохлориту натрію із активацією ультразвуком і проводили тимчасову obturaцію кореневого каналу препаратом із гідроокисом кальцію, який залишали на 7 діб під герметичною світлополімеризованою пов'язкою. Пацієнтам ІА підгрупи через 3 доби знімали тимчасову захисну герметичну пов'язку та промивали кореневий канал спочатку стерильною водою, а потім 3% розчином гіпохлориту натрію, знову стерильною водою та просушували паперовими штифтами, постійну obturaцію проводили по методиці латеральної конденсації холодної гутаперчі. Пацієнтам ІВ підгрупи через 7 діб із кореневого каналу механічно вилучали препарат із гідроокисом кальцію, промивали кореневий канал спочатку 10% розчином лимонної кислоти, який активували ультразвуком, потім 3% розчином гіпохлориту натрію із пасивною ультразвуковою активацією, потім стерильною водою та просушували паперовими штифтами, постійну obturaцію проводили по методиці латеральної конденсації холодної гутаперчі [22].

Ураховуючи, що проліковані зуби знаходяться в естетично значимій зоні, коронкову частину зуба відновлювали за показаннями фотополімерним матеріалом (виконуючи реставрацію в адгезивній техніці) або ортопедичною конструкцією (безметалевою або металокерамічною коронкою). Спосіб і термін постендодонтичного відновлення були індивідуальними та залежали від початкової клінічної ситуації. У випадках, коли були показання для відтермінування реставрації, порожнина зуба герметично закривалась фотополімеризованою пов'язкою.

2.3.1.3 Обґрунтування ефективності поєднаного застосування розроблених медикаментозних композицій на основі 2,5% тетрацикліну та на основі 2% хлоргексидину при двоетапному лікуванні хронічного гранулематозного періодонтиту

Для обґрунтування ефективності поєднаного застосування розроблених медикаментозних композицій на основі 2,5% тетрацикліну та на основі 2% хлоргексидину при двоетапному лікуванні ХГП в однокореневих зубах (різці, ікла, премоляри верхньої і нижньої щелеп (окрім перших премолярів) було залучено 31 особу, середній вік, яких складав $34,00 \pm 8,93$ років. Із них жінок було 19 осіб, а чоловіків - 12 осіб. Пацієнтів було розподілено на дві підгрупи. До ІБ підгрупи увійшло 14 пацієнтів, середній вік, яких складав $34,0 \pm 9,50$ років. До ІІВ (контрольної) підгрупи 17 пацієнтів, середній вік, яких складав $34,00 \pm 8,35$ років [87].

Пацієнтам обох підгруп проводили лікування відповідно до протоколів надання медичної допомоги, затверджених наказом МОЗ України від 23.11.2004 № 566. Пацієнтам ІБ підгрупи при першому відвідуванні проводили інструментальну обробку кореневого каналу ручними та ротаційними інструментами та додатково застосовували під час проведення інструментальної обробки кореневого каналу медикаментозну композицію на основі 2,5% тетрацикліну для дії на патогенну мікрофлору, іригацію після кожного інструменту проводили 3% розчином гіпохлориту натрію, який активували ультразвуком. Гіпохлорит натрію очищує простір кореневого каналу від органічного чинника, що сприяє проникненню тетрацикліну безпосередньо у дентинні каналці кореня зуба та його антибактеріальній дії на патогенну мікрофлору, яка там знаходиться. Перед проведенням тимчасової obturaції кореневий канал просушували паперовими штифтами і на 5 хвилин вводили порцію медикаментозної композиції на основі 2,5% тетрацикліну, яку ретельно вимивали стерильною водою, після чого просушували канал паперовими штифтами та вводили на 3 доби

медикаментозну композицію з 2% хлоргексидину у формі гелю, а порожнину герметично закривали світлополімеризованою пов'язкою.

Пацієнтам ІІВ підгрупи також при першому відвідуванні проводили інструментальну обробку кореневого каналу ручними та ротаційними інструментами, в якості лубриканту застосовували гель на основі ЕДТА, після кожного інструменту іригацію проводили 3% розчином гіпохлориту натрію із активацією ультразвуком та проводили тимчасову obturaцію кореневого каналу препаратом із гідроксидом кальцію, який залишали на 7 діб герметичною світлополімеризованою пов'язкою. Пацієнтам ІІБ підгрупи через 3 доби видаляли тимчасову пломбу, кореневий канал промивали стерильною водою, просушували паперовими штифтами та проводили постійну obturaцію по методиці латеральної конденсації холодною гутаперчею. Пацієнтам ІІВ підгрупи через 7 діб із корневих каналів вилучали гідроокис кальцію, канали промивали 10% лимонною кислотою, яку активували ультразвуком, потім 3% розчином гіпохлориту натрію, потім стерильною водою, просушували паперовими штифтами та проводили постійну obturaцію по методиці латеральної конденсації холодною гутаперчею. Усім пацієнтам проводили рентгенологічний контроль якості obturaції корневих каналів [87].

Ураховуючи, що проліковані зуби знаходяться в естетично значимій зоні, коронкову частину зуба відновлювали за показаннями фотополімерним матеріалом (виконуючи реставрацію в адгезивній техніці) або ортопедичною конструкцією (безметалевою або металокерамічною коронкою). Спосіб і термін постендодонтичного відновлення були індивідуальними та залежали від початкової клінічної ситуації. У випадках, коли були показання для відтермінування реставрації, порожнина зуба герметично закривалась фотополімеризованою пов'язкою.

2.3.2 Клініко-рентгенологічні методи дослідження

2.3.2.1 Клінічні методи дослідження

Клінічне дослідження проводили за загальноприйнятими методиками [27]. Ретельно збирали анамнестичні данні: скарги хворого, перші прояви захворювання у порожнині рота, характер перебігу, чи проводилось раніше лікування, які лікарські засоби застосовувалися. Особливу увагу приділяли гігієнічному догляду за порожниною рота, які засоби застосовував пацієнт, регулярність проведення гігієнічних заходів. При об'єктивному дослідженні визначали вид прикусу, наявність каріозних порожнин, реставрацій, пломб та їх функціональну та анатомічну відповідність, колір зуба.

Індексну оцінку стану порожнини рота оцінювали за допомогою визначення індексу гігієни Грін-Вермільйона, ПМА індексу та проводили визначення індексу по кількості зубів із карієсом, пломбованих і видалених зубів (КПВ). Визначення індексу гігієни порожнини рота проводили за допомогою зафарбовування вестибулярної та оральної поверхонь перших молярів та губної поверхні перших різців верхньої щелепи. Визначали зубний наліт, а потім зубний камінь на всіх профарбованих поверхнях. Оцінювали індекс зубного нальоту наступним чином: 1 – зубний наліт вкриває не більше 1/3 поверхні зуба, 2 – зубний наліт покриває від 1/3 до 2/3 поверхні зуба, 3 – зубний наліт покриває більше 2/3 поверхні зуба. Додавали отримані значення для кожного зуба та ділили їх суму на кількість обстежених зубів [94].

ПМА індекс визначали за допомогою змазування йодовмісними розчинами ясен у ділянці всіх зубів, внаслідок чого ясна забарвлювались у коричневий відтінок при наявності запалення. Кількість балів визначали у залежності від ділянок ясен, які забарвлювались. 1 бал – забарвлювались міжзубні ясенні сосочки, 2 бали – забарвлювалась маргінальна частина ясен, 3 бали – забарвлювалась альвеолярна частина ясен. Показник індексу у пацієнтів визначали у відсотках за формулою – $(\text{сума балів для всіх обстежених зубів} / 3 * \text{кількість зубів}) * 100$ та отримували індекс [94].

Для визначення індексу КПВ проводили оцінювання стану твердих тканин зубів та заповнювали зубну формулу. По заповненій зубній формулі розраховували кількість уражених карієсом (К), запломбованих (П) і видалених зубів (В). Розрахунок індексу проводили шляхом сумування даних показників.

2.3.2.2 Рентгенологічні методи дослідження

Стан зубів та кісткової тканини навколо них досліджували за допомогою прицільної рентгенографії та комп'ютерної томографії. На рентгенівських знімках оцінювали стан кісткової тканини у периапікальній зоні (наявність деструкції, форма, розміри (площа дефекту) та визначали периапікальний індекс (РАІ) із модифікацією по А. М. Соловйовій [12]. Визначення площі дефекту периапікального ураження проводили за стандартною формулою визначення площі неправильного круга $S = \pi \cdot A \cdot B$, де A – радіус найменшого діаметру, B – радіус найбільшого діаметру вогнища ураження, π – 3,14 (рис. 2.1) [12]. Визначення площі дефекту периапікального ураження проводили до лікування та після лікування через 6, 12 та 24 місяці.

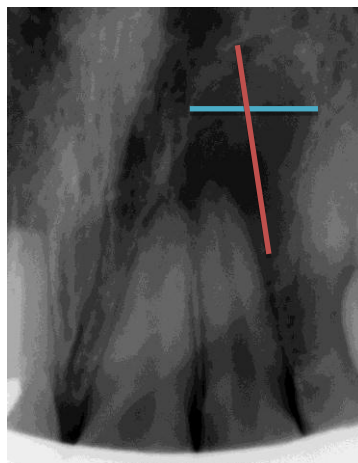


Рисунок 2.1 Визначення площі дефекту периапікального ураження (формула $S = \pi \cdot A \cdot B$, де A (синя лінія) – радіус найменшого діаметру, B (червона лінія) – радіус найбільшого діаметру вогнища ураження, π – 3,14)

Оцінювання периапікального індексу (РАІ) із модифікацією по А. М. Соловійовій проводили за шестибальною шкалою (табл. 2.2).

Таблиця 2.2.

Оцінювання периапікального індексу із модифікацією по А. М. Соловійовій

Бали	Характеристика рентгенологічної картини
0	Нормальна рентгенологічна картина верхівкового періодонту
1	Періодонтальна щілина розширена, кортикальна пластинка збережена, демінералізація кістки відсутня, радіальна орієнтація кісткових балок губчатої кістки
2	Періодонтальна щілина розширена, кортикальна пластинка збережена, розширені кістковомозкові простори губчатої кістки, хаотична орієнтація кісткових балок губчатої кістки
3	Кортикальна пластинка у ділянці верхівки відсутня, область просвітлення (демінералізації) у губчатій кістці зі збереженим малюнком кісткових балок
4	Кортикальна пластинка у ділянці верхівки відсутня, область просвітлення у губчатій кістці із відсутнім малюнком кісткових балок, чітко виражена границя дефекту, верхівка кореня сформована
5	Кортикальна пластинка у ділянці верхівки відсутня, область просвітлення у губчатій кістці із відсутнім малюнком кісткових балок, нечітко виражена границя дефекту із областю розширення кістковомозкових просторів по периферії, верхівка кореня сформована
6	Кортикальна пластинка у ділянці верхівки відсутня, область просвітлення у губчатій кістці із відсутнім малюнком кісткових балок, верхівка кореня не сформована або резорбована

2.4 Методи статистичної обробки результатів

Обробка та аналіз даних проводилися у програмних пакетах OpenOffice (Base, Calc, Writer, Draw, Math), GNU Octave зі збереженням вихідних документів у форматі *.doc, *.xls – програмне забезпечення із відкритим вихідним кодом та його використання регламентується ліцензією GPL (General Public License) за допомогою прикладного статистичного пакету «IBM SPSS Statistics 20» (trial version).

Оцінювались як якісні показники (наявність чи відсутність), так і кількісні (вік пацієнта, тощо). При аналізі кількісних ознак перевіряли нормальність їх розподілу за допомогою одновибіркового критерію Колмогорова-Смірнова.

Для представлення результатів, які мали нормальний розподіл, використовували середнє арифметичне та стандартне відхилення ($M \pm SD$) і при їх порівнянні використовувався Т-критерій Стюдента (для двох незалежних груп) та дисперсійного аналізу (для трьох незалежних груп). Для порівняння двох залежних груп використовували Т-тест для парних вибірок.

Кількісні значення, що мали ненормальний розподіл, були представлені у вигляді медіани (Me) та інтерквартильного розмаху ($Lq - Uq$) і при їх порівнянні використовувався критерій Манна-Уїтні (U) (для двох незалежних груп) та критерій Вілкоксона (W) (для двох залежних груп). А для порівняння трьох незалежних груп застосовували тест Краскала-Уолліса.

Порівняння категоріальних характеристик проводилось із використанням таблиць спряженості. Достовірність відмінностей між процентними частками двох вибірок оцінювали за допомогою тесту Фішера.

Статистично значущою вважали різницю параметрів при рівні значущості $p < 0,05$.

Основні положення розділу висвітлені у наступних публікаціях:

1. Хлебас С. В. Сравнительная оценка чувствительности бактерий инфицированного корневого канала к медикаментозным препаратам /

С. В. Хлебас // Современная стоматология. – 2016. – № 5. – С. 5–8. – URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/ss_2016_5

2. Мазур І. П. Застосування медикаментозної композиції на основі тетрацикліну та аскорбінової кислоти при лікуванні деструктивних процесів у периапікальній ділянці / І. П. Мазур, С. В. Хлебас, Н. О. Бакшутова // Сучасна стоматологія. – 2019. – № 3. – С. 12–17. – URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/ss_2019_3_4

3. Мазур І. П. Клінічна ефективність лікування хронічного гранулематозного періодонтиту із застосуванням медикаментозної композиції на основі 2% хлоргексидину / І. П. Мазур, С. В. Хлебас, Н. О. Бакшутова // East European Science Journal. – 2019. – part 3. – № 8. – Р. 53–58.

4. Khlyebas S. V. A comparative analysis of the clinical efficiency of the treatment of chronic granulomatous periodontitis using different protocols of drug treatment of the root canals / S. V. Khlyebas // Вестник стоматологии. – 2019. – № 3. – Р. 17–23

5. Хлебас С. В. Поширеність клінічних форм хронічного періодонтиту в стоматологічних пацієнтів залежно від віку / С. В. Хлебас, В. Є. Новошицький // Клінічна стоматологія. – 2019. – № 3. – С. 18–24.

6. Хлебас С. В. Гендерні особливості поширеності клінічних форм хронічного періодонтиту у пацієнтів стоматологічного профілю / С. В. Хлебас // Український медичний часопис. – 2020. – № 1 (2) (135)-І/ІІ. DOI: [10.32471/umj.1680-3051.135.170326](https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.135.170326)

РОЗДІЛ 3

ПОШИРЕНІСТЬ РІЗНИХ ФОРМ ХРОНІЧНИХ ПЕРІОДОНТИТІВ У СТОМАТОЛОГІЧНИХ ПАЦІЄНТІВ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ВІКУ ТА СТАТІ

Відповідно до мети та задач дослідження на першому клінічному етапі було проведено визначення поширеності хронічних форм періодонтитів у стоматологічних пацієнтів різного віку та статі. Було досліджено загальну поширеність хронічних форм періодонтитів у стоматологічних пацієнтів, а також окремо поширеність гранулематозного, гранулюючого та фіброзного періодонтитів.

У дослідженні взяли участь 542 стоматологічних пацієнтів, які обстежувались на клінічній базі кафедри стоматології Інституту стоматології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Середній вік пацієнтів складав $35,30 \pm 8,31$ ($M \pm SD$). Серед обстежуваних пацієнтів було 255 чоловіків, середній вік яких складав $35,27 \pm 9,30$ ($M \pm SD$) та 287 жінок, середній вік яких складав $35,32 \pm 7,34$ ($M \pm SD$). Провели аналіз розподілу досліджуваних пацієнтів за віком та статтю (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Розподіл стоматологічних пацієнтів за віком та статтю

Стать	До 45 років		45–59 років		Всього	
	п	%	п	%	п	%
Чоловіки	194	44,8	61	61,6	255	47,0
Жінки	249	55,2	38	38,4	287	53,0
Всього	443	100	99	100	542	100

Примітки:

- 1) п – кількість пацієнтів;
- 2) % – частка пацієнтів у відсотках.

Виявили, що в дослідженні в переважній більшості взяли участь особи молодого віку, а також в дослідженні переважали особи жіночої статі.

3.1 Поширеність різних форм хронічних періодонтитів у стоматологічних пацієнтів

Проводили визначення поширеності хронічних форм періодонтитів у стоматологічних пацієнтів. Результати проведеного дослідження продемонстрували, що 185 (34,13%) пацієнти серед 542 обстежених стоматологічних пацієнтів мають різні види хронічних форм періодонтитів. Відповідно, серед обстежених пацієнтів 65,87% не мали патологічних процесів в периапікальній ділянці (Рис. 3.1) [35].

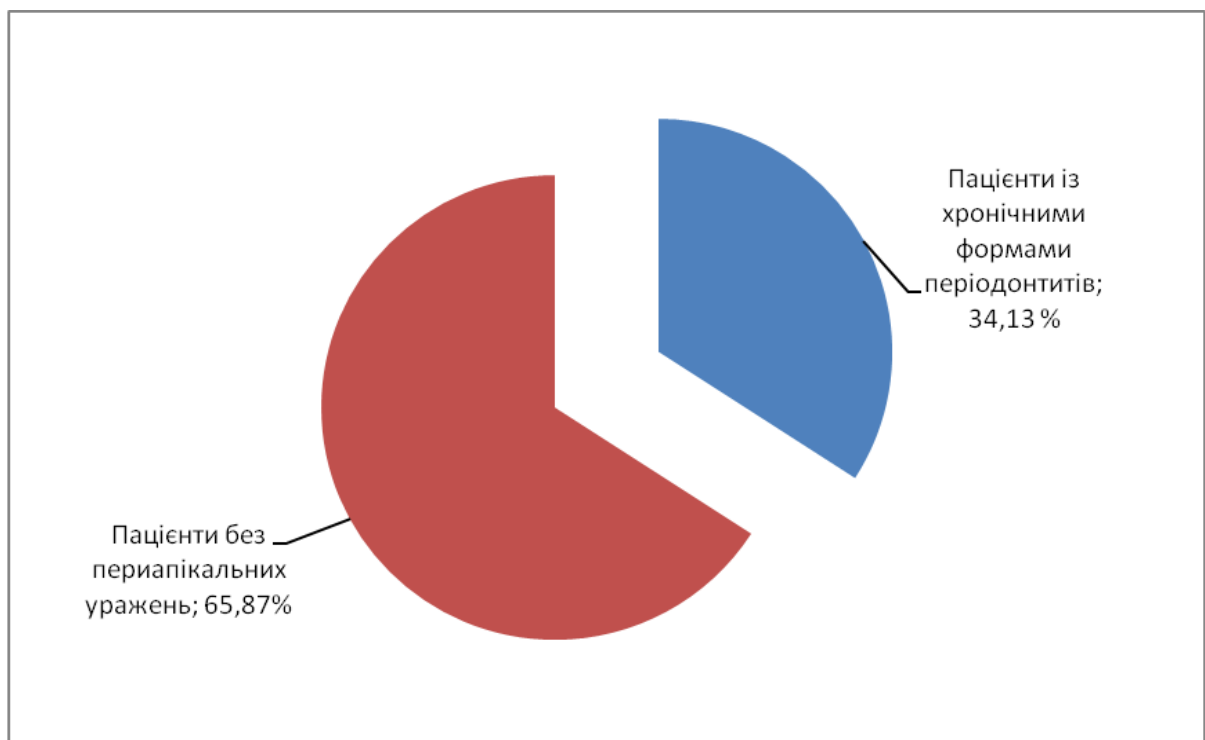


Рисунок 3.1 Поширеність хронічних форм періодонтитів у стоматологічних пацієнтів

Проводили визначення поширеності різних форм хронічних періодонтитів. Результати проведеного дослідження продемонстрували, що

найчастіше серед хронічних форм періодонтитів зустрічався гранулематозний періодонтит (23,06%), а найменше фіброзний періодонтит (5,17%). Поширеність гранулюючого періодонтиту (5,90%) була незначно вищою, чим хронічного фіброзного періодонтиту [35]. Поширеність різних форм хронічних періодонтитів представлена на рисунку 3.2.

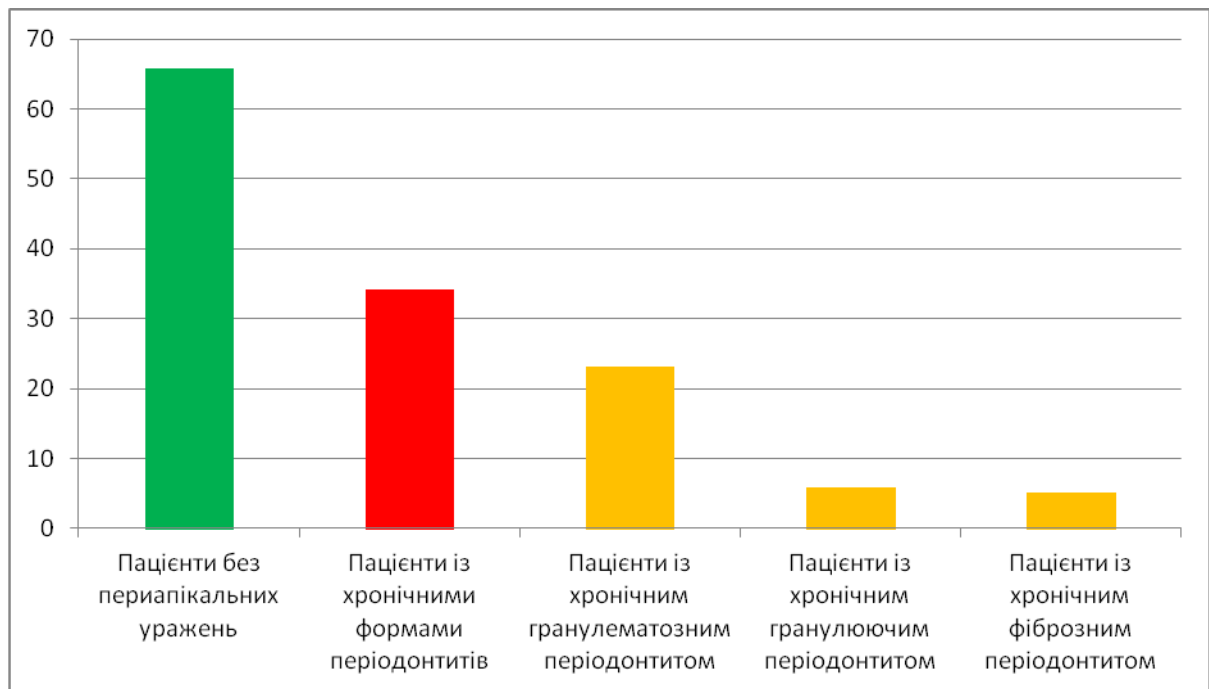


Рисунок 3.2 Поширеність різних форм хронічних періодонтитів у стоматологічних пацієнтів

Результати визначення частоти наявності різних форм періодонтитів відносно загальної кількості наявних періодонтитів представлені на рисунку 3.3. Отже, найчастіше серед хронічних форм періодонтитів лікарю-стоматологу в практиці зустрічається гранулематозний періодонтит, а найрідше фіброзний періодонтит [95].

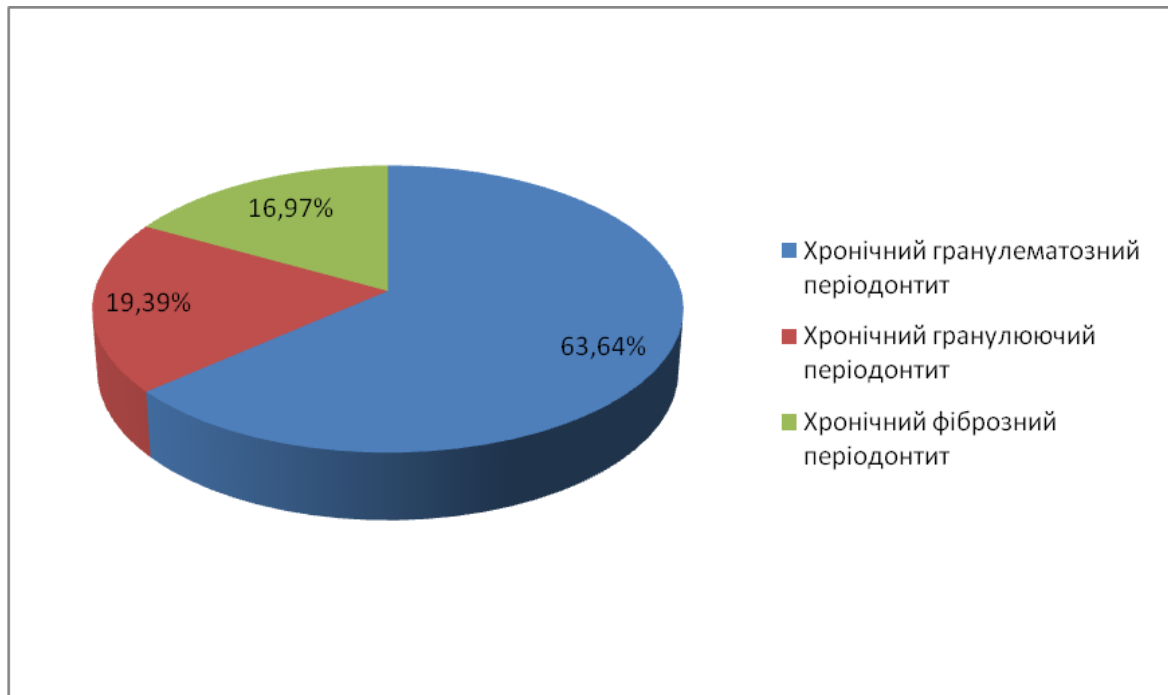


Рисунок 3.3 Поширеність різних форм хронічних періодонтитів у стоматологічних пацієнтів

Отже, частота наявності хронічних форм періодонтитів у стоматологічних пацієнтів становить 34,13 %. Найчастіше серед хронічних форм періодонтитів зустрічався гранулематозний періодонтит (23,06%), а найменше фіброзний періодонти (5,17%).

3.2 Поширеність різних форм хронічних періодонтитів у стоматологічних пацієнтів в залежності від віку

Проводили визначення поширеність хронічних форм періодонтитів у стоматологічних пацієнтів в залежності від віку. Обстежених пацієнтів було розподілено на осіб молодого (25 – 44 роки) та середнього віку (45 – 59 років). До осіб молодого віку було включено 443 пацієнти, середній вік яких становив $32,63 \pm 6,42$ років. До осіб середнього віку було включено 99 пацієнтів, середній вік яких становив $47,20 \pm 4,48$ років.

Проводили визначення поширеності хронічних форм періодонтитів у стоматологічних пацієнтів молодого віку. Результати проведеного дослідження продемонстрували, що 153 (34,54 %) пацієнти серед 443

обстежених стоматологічних пацієнтів молодого віку мають різні види хронічних форм періодонтитів. Відповідно, серед обстежених пацієнтів молодого віку 65,46 % не мали патологічних процесів в периапікальній ділянці. Проводили визначення поширеності хронічних форм періодонтитів у стоматологічних пацієнтів середнього віку. Результати проведеного дослідження продемонстрували, що 32 (32,32 %) пацієнтів серед 99 обстежених стоматологічних пацієнтів середнього віку мають різні види хронічних форм періодонтитів. Відповідно, серед обстежених пацієнтів середнього віку 67,68 % не мали патологічних процесів в периапікальній ділянці [34]. Поширеність хронічних форм періодонтитів у стоматологічних пацієнтів в залежності від віку представлені на рисунку 3.4.

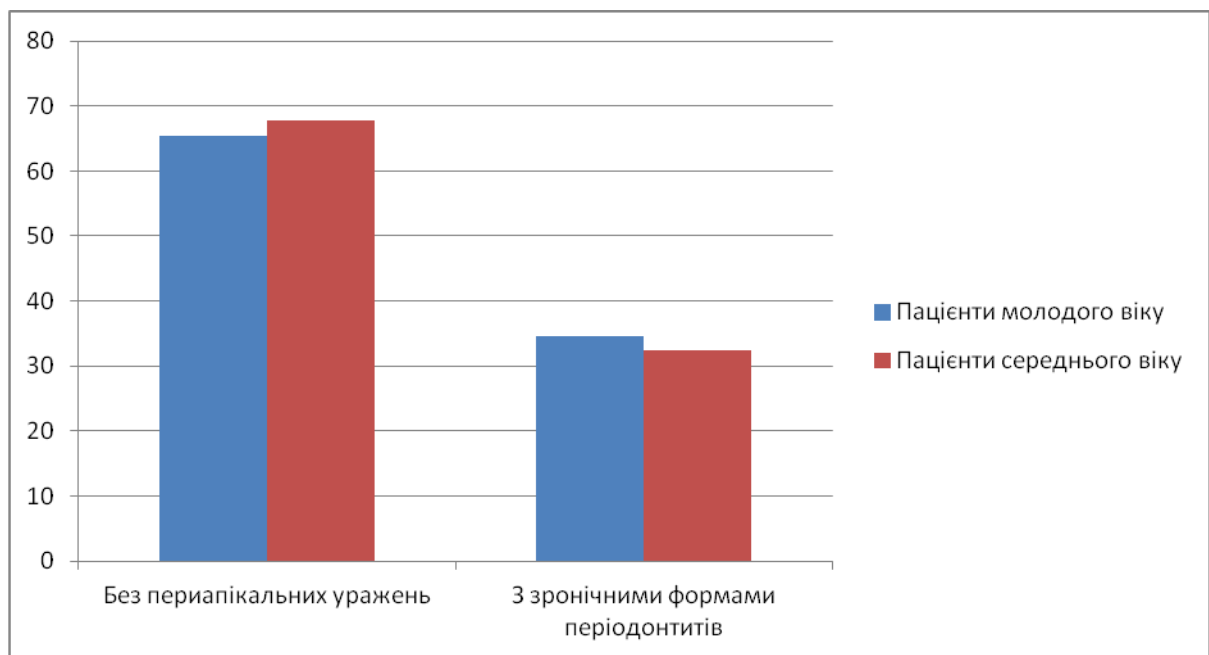


Рисунок 3.4 Поширеність хронічних форм періодонтитів у стоматологічних пацієнтів в залежності від віку

Проведений аналіз поширеності хронічних форм періодонтитів у стоматологічних пацієнтів в залежності від віку продемонстрував, що у пацієнтів середнього віку хронічні форми періодонтитів частіше зустрічаються (34,54 %) порівняно із пацієнтами молодого віку (32,32 %), але

різниця була недостовірною ($p=0,726$). Отже необхідно звертати більшу увагу на профілактику виникнення хронічних форм періодонтитів у пацієнтів середнього віку.

Проводили визначення поширеності різних форм хронічних періодонтитів у стоматологічних пацієнтів в залежності від віку. Результати проведеного дослідження продемонстрували, що у пацієнтів молодого віку найчастіше серед хронічних форм періодонтитів зустрічався гранулематозний періодонтит (23,25%), а найменше фіброзний періодонтит (4,97%). У пацієнтів середнього віку серед хронічних форм періодонтитів найчастіше зустрічався гранулематозний періодонтит (22,22%), а найменше гранулюючий періодонтит (4,04%) [34]. Поширеність різних форм хронічних періодонтитів в залежності від віку представлена на рисунку 3.5.

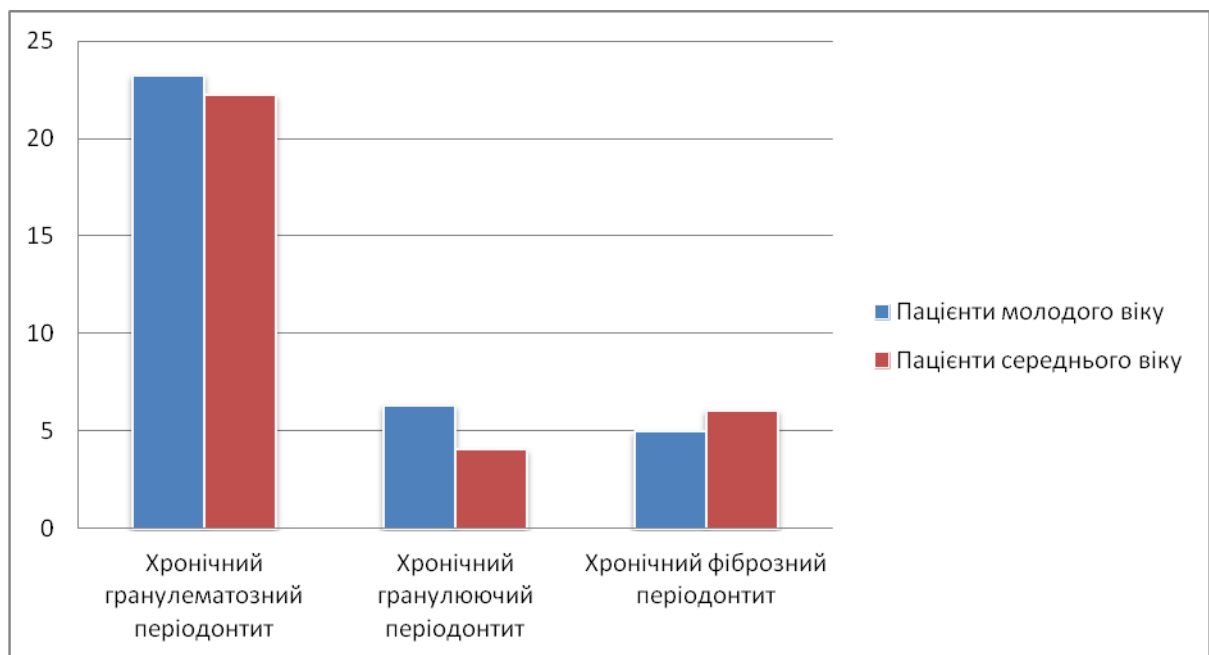


Рисунок 3.5 Поширеність різних форм хронічних періодонтитів у стоматологічних пацієнтів в залежності від віку

Проведений аналіз поширеності різних форм хронічних періодонтитів у стоматологічних пацієнтів в залежності від віку продемонстрував відсутність достовірної різниці ($p>0,05$) між всіма формами хронічних періодонтитів в залежності від віку [34].

Проводили визначення частоти наявності різних форм періодонтитів відносно загальної кількості наявних періодонтитів. В структурі хронічних періодонтитів переважав ХГП у пацієнтів молодого (67,32%) і середнього віку (68,75%). Не було виявлено достовірної різниці ($p > 0,05$) між різними формами хронічних періодонтитів в залежності від віку. Результати визначення частоти наявності різних форм періодонтитів відносно загальної кількості наявних періодонтитів у стоматологічних пацієнтів в залежності від віку представлені на рисунку 3.6.

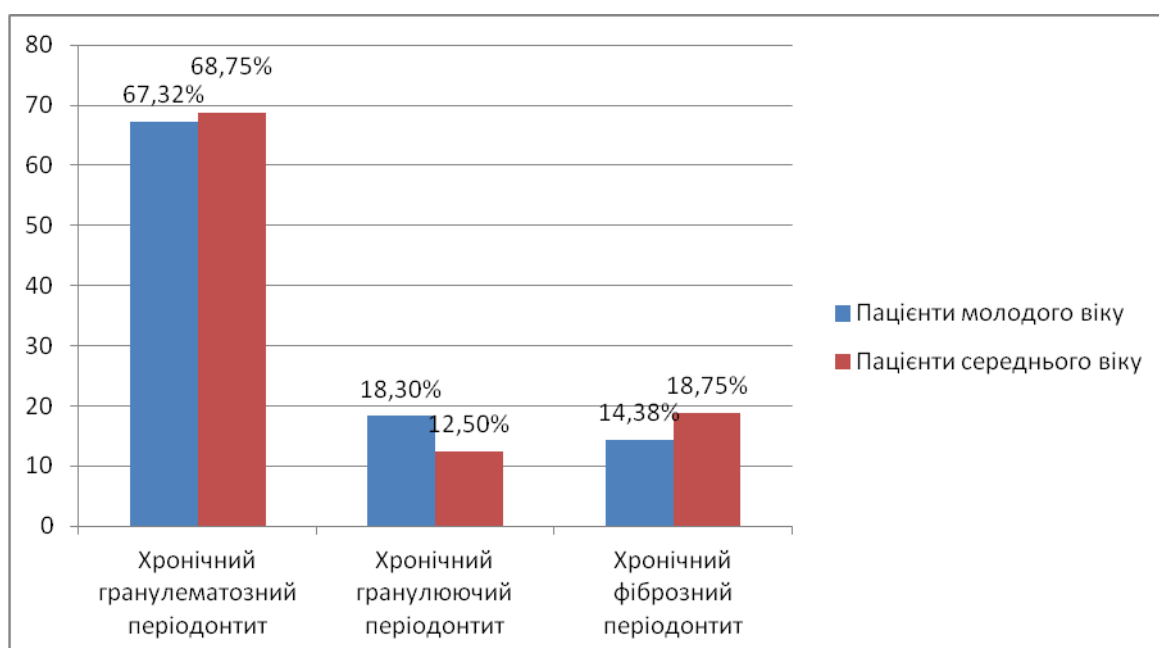


Рисунок 3.6 Частота наявності різних форм періодонтитів відносно загальної кількості наявних періодонтитів у стоматологічних пацієнтів в залежності від віку

Отже, результати проведеного аналізу поширеності хронічних форм періодонтитів в залежності від віку продемонстрував, що у пацієнтів молодого віку частота хронічних форм періодонтитів становила 34,54 % та була вищою чим у пацієнтів середнього віку (32,32%), але не достовірно ($p = 0,726$). Найчастіше серед хронічних форм періодонтитів зустрічався хронічний гранулематозний періодонтит, як у пацієнтів молодого віку, так і у

пацієнтів середнього віку. Не було виявлено достовірної різниці ($p>0,05$) між всіма формами хронічних періодонтитів в залежності від віку.

3.3 Гендерні особливості поширеності різних форм хронічних періодонтитів у стоматологічних пацієнтів

Проводили визначення поширеність хронічних форм періодонтитів у стоматологічних пацієнтів в залежності від статі. Серед обстежуваних пацієнтів було 255 чоловіків, середній вік яких складав $35,27 \pm 9,30$ ($M \pm SD$) та 287 жінок, середній вік яких складав $35,32 \pm 7,34$ ($M \pm SD$).

Проводили визначення поширеності хронічних форм періодонтитів у стоматологічних пацієнтів чоловічої статі. Результати проведеного дослідження продемонстрували, що 103 (40,39%) пацієнти серед 255 обстежених стоматологічних пацієнтів чоловічої статі мають наявність хронічних форм періодонтитів. Відповідно, серед обстежених пацієнтів чоловічої статі 59,61% не мали патологічних процесів в периапікальній ділянці. Проводили визначення поширеності хронічних форм періодонтитів у стоматологічних пацієнтів жіночої статі. Результати проведеного дослідження продемонстрували, що 82 (28,57%) пацієнтів серед 287 обстежених стоматологічних пацієнтів жіночої статі мають наявність хронічних форм періодонтитів. Відповідно, серед обстежених пацієнтів жіночої статі 71,43% не мали патологічних процесів в периапікальній ділянці [35]. Поширеність хронічних форм періодонтитів у стоматологічних пацієнтів в залежності від статі представлені на рисунку 3.7.

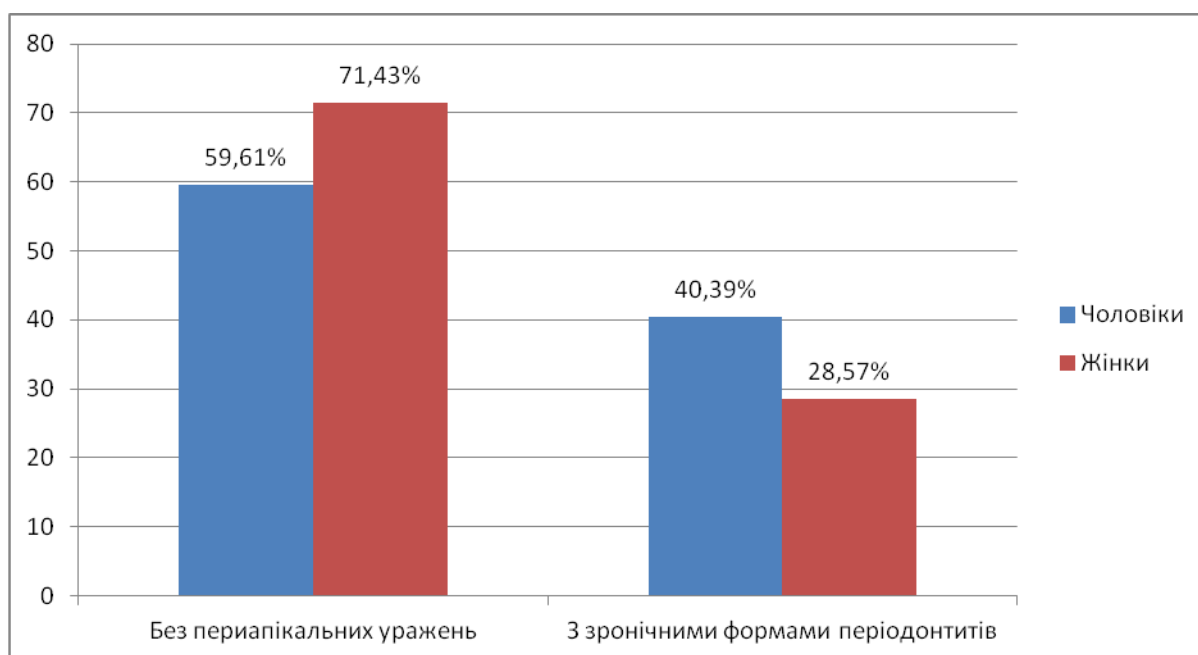


Рисунок 3.7 Поширеність хронічних форм періодонтитів у стоматологічних пацієнтів в залежності від статі

Проведений аналіз поширеності хронічних форм періодонтитів у стоматологічних пацієнтів в залежності від статі продемонстрував, що у пацієнтів чоловічої статі наявність хронічних форм періодонтитів була достовірно частіше ($p=0,005$), порівняно із пацієнтами жіночої статі. Отже необхідно звертати більшу увагу на профілактику виникнення хронічних форм періодонтитів у пацієнтів чоловічої статі.

Проводили визначення поширеності різних форм хронічних періодонтитів у стоматологічних пацієнтів в залежності від статі. Результати проведеного дослідження продемонстрували, що у чоловіків найчастіше серед хронічних форм періодонтитів зустрічався гранулематозний періодонтит (27,06%), а найменше фіброзний періодонтит (6,27%). У жінок серед хронічних форм періодонтитів найчастіше зустрічався гранулематозний періодонтит (12,54%), а найменше фіброзний періодонтит (4,18%) [35]. Поширеність різних форм хронічних періодонтитів в залежності від статі представлена на рисунку 3.8.

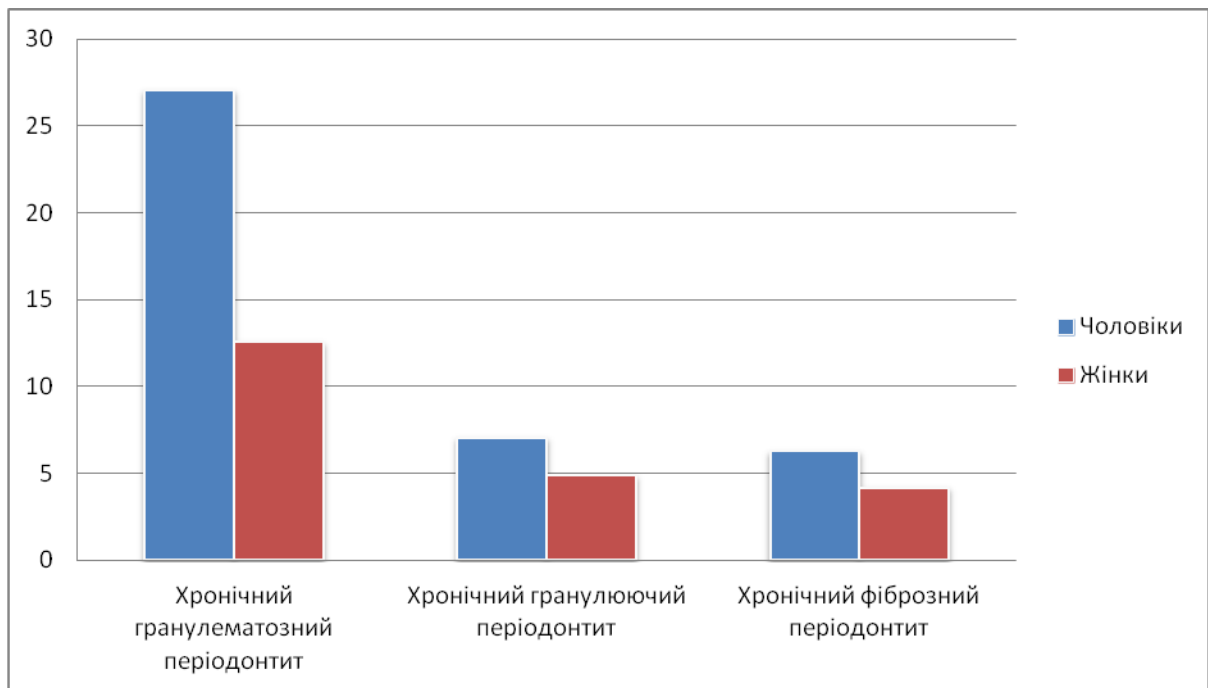


Рисунок 3.8 Поширеність різних форм хронічних періодонтитів у стоматологічних пацієнтів в залежності від статі

Проведений аналіз поширеності різних форм хронічних періодонтитів у стоматологічних пацієнтів в залежності від гендерної приналежності продемонстрував, що у чоловіків наявність гранулематозного періодонтиту була достовірно вищою ($p=0,041$), порівняно із жінками. Частота виникнення хронічного гранулюючого та хронічного фіброзного періодонтитів у жінок була вищою, порівняно із чоловіками, однак, не було виявлено достовірної різниці ($p>0,05$) в залежності від статі.

Результати визначення частоти наявності різних форм періодонтитів відносно загальної кількості наявних періодонтитів у стоматологічних пацієнтів в залежності від статі представлені на рисунку 3.9.

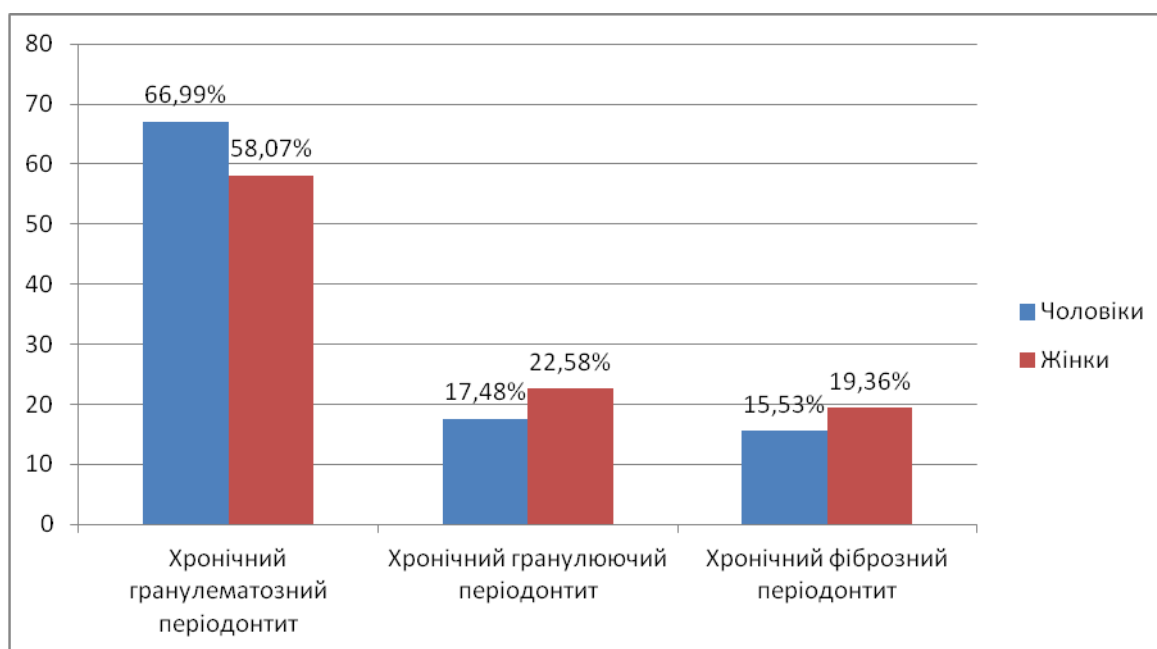


Рисунок 3.9 Поширеність різних форм хронічних періодонтитів у стоматологічних пацієнтів молодого віку

Отже, результати проведеного аналізу поширеності хронічних форм періодонтитів в залежності від статі продемонстрували, що у чоловіків частота хронічних форм періодонтитів становила 40,39 % та була достовірно вищою ($p=0,005$), порівняно із жінками (28,57%). Різниця на 11,82% по частоті хронічних форм періодонтитів між чоловіками та жінками свідчить про важливість своєчасного звернення за стоматологічною допомогою та вчасне лікування загально- соматичних захворювань. У пацієнтів чоловічої статі наявність гранулематозного періодонтиту була достовірно вищою ($p<0,001$), порівняно із пацієнтами жіночої статі. Однак, не було виявлено достовірної різниці ($p>0,05$) рівня хронічного гранулюючого та хронічного фіброзного періодонтитів в залежності від статі. Лікарі-стоматологи в своїй практиці повинні звертати більшу увагу на профілактику виникнення хронічних форм періодонтитів (гранулематозного періодонтиту) у пацієнтів чоловічої статі.

3.4 Гендерні особливості поширеності різних форм хронічних періодонтитів у стоматологічних пацієнтів в залежності від віку

Проводили визначення поширеність хронічних форм періодонтитів у стоматологічних пацієнтів в залежності від віку та статі. Серед обстежених пацієнтів було 443 пацієнти молодого віку, з яких чоловіків було 194 пацієнти, середній вік яких складав $31,39 \pm 6,33$ років, а жінок було 249 осіб, середній вік яких складав $33,08 \pm 6,26$ (M $\pm$ SD). Серед обстежених пацієнтів було 99 пацієнти молодого віку, з яких чоловіків було 61 пацієнти, середній вік яких складав $48,43 \pm 2,43$ років, а жінок було 38 осіб, середній вік яких складав $45,24 \pm 6,11$ (M $\pm$ SD).

Проводили визначення поширеності хронічних форм періодонтитів у стоматологічних пацієнтів молодого віку в залежності від статі. Результати проведеного дослідження продемонстрували, що серед 194 чоловіків молодого віку у 84 (43,30%) наявні хронічні форми періодонтитів, а серед 249 жінок молодого віку у 69 (27,71%). Відповідно, серед обстежених пацієнтів молодого віку чоловічої статі 56,70% не мали патологічних процесів в периапікальній ділянці, а серед обстежених жінок молодого віку 72,29% не мали патологічних процесів в периапікальній ділянці. Виявили достовірно вищу частоту ($p=0,017$) ХГП у чоловіків молодого віку, порівняно із жінками молодого віку (рис. 3.10). Однак, не було виявлено достовірної різниці ($p>0,05$) частоти виникнення хронічного гранулюючого та хронічного фіброзного періодонтитів у пацієнтів молодого віку в залежності від статі. Поширеність хронічних форм періодонтитів у пацієнтів молодого віку в залежності від статі представлено в таблиці 3.2.

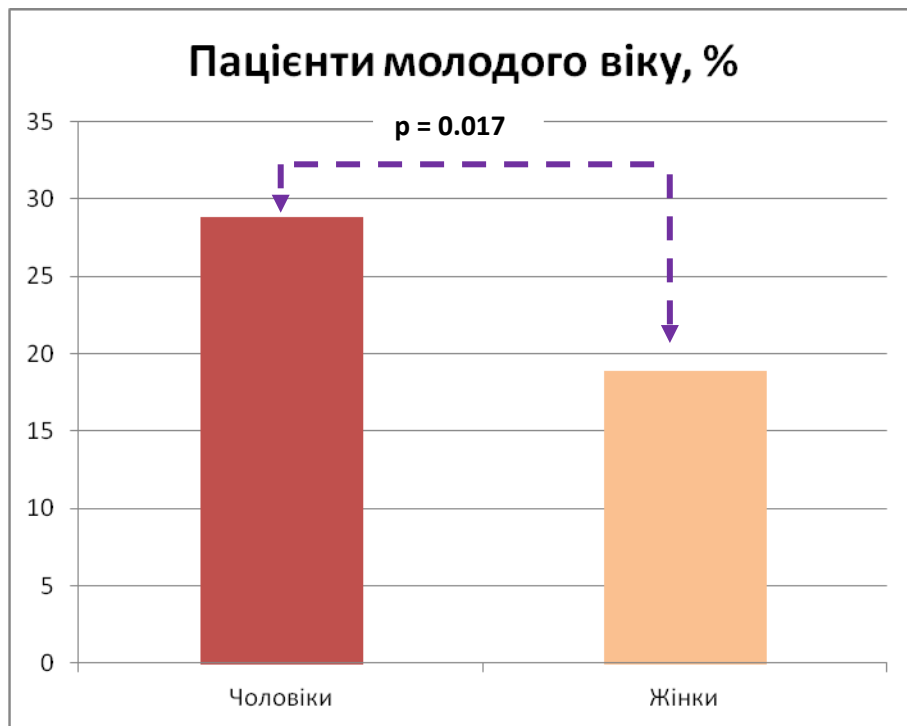


Рисунок 3.10 Частота хронічного гранулематозного періодонтиту у чоловіків та жінок молодого віку

Таблиця 3.2

Поширеність хронічних форм періодонтитів у стоматологічних пацієнтів молодого віку в залежності від віку та статі

№	Показник	Пацієнти молодого віку		
		Чоловіки, n(%)	Жінки, n(%)	p
1	Хронічний гранулематозний періодонтит	56(28,87)	47(18,88)	0,017*
2	Хронічний гранулюючий періодонтит	16(8,25)	12(4,82)	0,169
3	Хронічний фіброзний періодонтит	12(6,19)	10(4,02)	0,379
4	Разом	84(43,30)	69(27,71)	<0,001*

* - Достовірна різниця між групами

Проводили визначення поширеності хронічних форм періодонтитів у чоловіків та жінок середнього віку. Результати проведеного дослідження продемонстрували, що у 19 (31,15%) чоловіків із 61 були наявні хронічні форми періодонтитів, а серед жінок у 13(34,21%) випадках. Дослідження продемонстрували відсутність достовірної різниці ($p>0,05$) частоти виникнення різних форм хронічних періодонтитів у пацієнтів середнього віку в залежності від статі. Поширеність хронічних форм періодонтитів у пацієнтів середнього віку в залежності від статі представлено в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Поширеність хронічних форм періодонтитів у стоматологічних пацієнтів середнього віку в залежності від віку та статі

№	Показник	Пацієнти середнього віку		
		Чоловіки n(%)	Жінки n(%)	p
1	Хронічний гранулематозний періодонтит	13(21,31)	9(23,68)	0,807
2	Хронічний гранулюючий періодонтит	2(3,28)	2(5,26)	0,637
3	Хронічний фіброзний періодонтит	4(6,56)	2(5,26)	1,000
4	Разом	19(31,15)	13(34,21)	0,826

Підсумовуючи результати проведеного дослідження на визначення поширеності хронічних форм періодонтитів у стоматологічних пацієнтів в залежності від віку і статі можна відзначити, що частота наявності хронічних форм періодонтитів у стоматологічних пацієнтів становить 34,13 %. Найчастіше серед хронічних форм періодонтитів зустрічався гранулематозний періодонтит (23,06%), а найменше фіброзний періодонтит (5,17%). В структурі хронічних періодонтитів ХГН складав 63,64%.

Результати дослідження продемонстрували відсутність достовірної різниці ($p>0,05$) частоти виникнення хронічних форм періодонтитів між особами молодого (34,54%) та середнього віку (32,32%). Також, не було виявлено достовірної різниці ($p>0,05$) ХГП, хронічного гранулюючого та фіброзного періодонтитів в залежності від віку. Результати проведеного аналізу поширеності хронічних форм періодонтитів в залежності від статі продемонстрували, що у чоловіків частота хронічних форм періодонтитів становила 40,39 % та була достовірно вищою ($p=0,005$), порівняно із жінками (28,57%). У пацієнтів чоловічої статі наявність гранулематозного періодонтиту була достовірно вищою ($p<0,001$), порівняно із пацієнтами жіночої статі. Однак, не було виявлено достовірної різниці ($p>0,05$) рівня хронічного гранулюючого та хронічного фіброзного періодонтитів в залежності від статі. Лікарі-стоматологи в своїй практиці повинні звертати більшу увагу на профілактику виникнення хронічних форм періодонтитів (гранулематозного періодонтиту) у пацієнтів чоловічої статі.

Основні положення розділу висвітлені в наступних публікаціях:

1. Хлебас С. В. Поширеність клінічних форм хронічного періодонтиту в стоматологічних пацієнтів залежно від віку / С. В. Хлебас, В.Є. Новошицький // Клінічна стоматологія. – 2019. - № 3. – С. 18-24.
2. [Хлебас С.В.](#) Гендерні особливості поширеності клінічних форм хронічного періодонтиту у пацієнтів стоматологічного профілю / С.В. Хлебас // Український медичний часопис. – 2020. – № 1 (2) (135)-I/II. DOI: [10.32471/umj.1680-3051.135.170326](https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.135.170326)

РОЗДІЛ 4

ЦИТОХІМІЧНИЙ АНАЛІЗ МІКРОБНОГО БІОФІЛЬМУ КОРЕНЕВИХ КАНАЛІВ ТА РОЗРОБЛЕННЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ КОМПОЗИЦІЙ НА ОСНОВІ ХЛОРГЕКСИДИНУ ТА НА ОСНОВІ ТЕТРАЦИКЛІНУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДЕСТРУКТИВНИХ ФОРМ ПЕРІОДОНТИТІВ

4.1. Цитохімічний аналіз метаболічної активності, структурних особливостей та біологічних властивостей мікробного біофільму на різних ділянках інфікованого кореневого каналу

Як зазначалося вище, мікробіота відіграє ключову етіопатогенетичну роль в розвитку деструктивних форм періодонтиту. Асоціації парадонтопатогенних бактерій, що спричиняють запалення, яке призводить до періодонтиту, існують в каналі зуба у формі біофільму. Такі біофільми різняться за просторовою та цитохімічною структурою, відносною біомасою та метаболічною активністю мікроорганізмів, що населяють біофільм, на різних ділянках кореневого каналу.

Класичні біофільми *in vivo* мають складну просторову структуру, яка залежить від різних факторів, в першу чергу, від видового складу спільноти мікроорганізмів, які мешкають в еконіші, та від умов доступу кисню в еконіші, зокрема, аеробна чи анаеробна ніша, де формується біофільм. З цієї точки зору еконіша кореневого каналу представляє собою переважно анаеробну та мікроаерофільну нішу. Втім, якщо проходить порушення цілісності коронкової частини, структурний склад і загальний архітектурний профіль біофільму в цій частині буде змінюватись.

Зазначимо, що структурно біофільм поділяється на клітинну фракцію – клітини мікроорганізмів, що мешкають у біофільмі, а позаклітинну фракцію – матрикс біофільму. Матрикс біофільму представляє собою надмолекулярну структуру, яка складається із різних молекул, в тому числі і полімерних, які синтезуються і вивільняються клітинами мікроорганізмів, які є членами

біофільмової спільноти. Матрикс біофільму є ключовим фактором персистування біофільму, який фактично захищає мікроорганізми від імунної відповіді хазяїна, антибіотиків, ферментів, конкурентів. Фактично біофільм є надклітинним супер-стійким до зовнішніх факторів утворенням і ключову роль у таких її функціях відіграє саме матрикс. Тому структурі та хімічним і біологічним характеристикам матриксу надається стільки уваги.

До складу матриксу можуть входити самі різні молекули. Найпоширенішими компонентами матриксу є полісахариди, білки, нуклеїнові кислоти, ліпополісахариди, амілоїдні фібрили.

Ми дослідили загальні принципи організації матриксу біофільму у кореневому каналі за допомогою цитохімічного аналізу. Для цього ми застосували різні специфічні цитологічні барвники та принципи флуоресцентної мікроскопії (рис. 4.1-4.2).

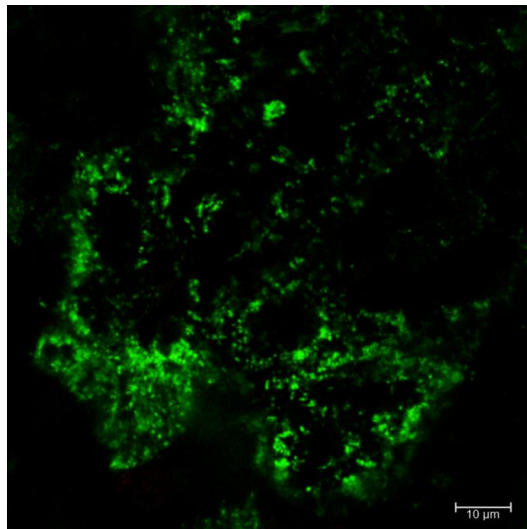


Рисунок 4.1. Цитологічний препарат матеріалу з поверхні коронкової частини зуба пацієнта, хворого на ХГП, 2D мікроскопічне зображення. КЛСМ, фарбування тіозин редом для візуалізації позаклітинного білкового матриксу біофільму (червоний сигнал) і SYBR green для візуалізації мікробних клітин (зелений сигнал).

З'ясувалося, що полісахариди, білки і ліпополісахариди не є суттєвими компонентами матриксу біофільмів у кореновому каналі. Зокрема, на рис.1 цитологічний зразок біофільму із поверхні коронкової частини зуба пацієнта, забарвлений цитохімічними барвниками на візуалізацію білків, які матимуть червоний колір. Як видно із відповідного рисунку, червоного сигналу немає, натомість зелений сигнал, що відповідає ДНК у клітинах, добре візуалізує клітинну частину біофільму.

Цитохімічне забарвлення біофільму на візуалізацію полісахаридів і ліпополісахаридів також не виявило їхньої суттєвої ролі як компоненти матриксу біофільму зубного каналу (рис. 2).

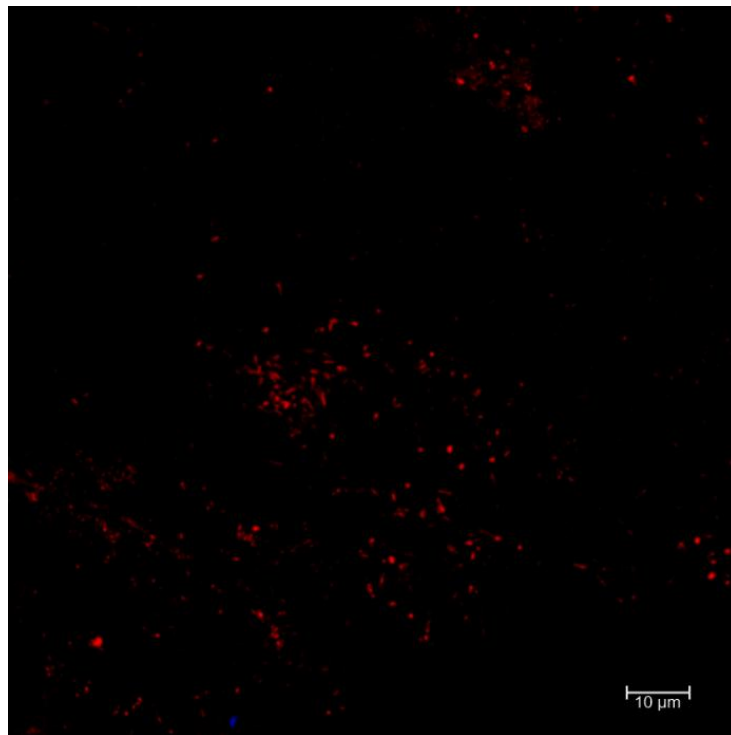


Рисунок 4.2. Цитологічний препарат матеріалу з поверхні коронкової частини зуба пацієнта, хворого на ХГП, 2D мікроскопічне зображення. КЛСМ, фарбування бромістим етидієм для візуалізації мікробних клітин (червоний сигнал) і калькофлуор вайт для візуалізації полісахаридів і ліпополісахаридів (синій сигнал).

Досліджували внесок амілоїдних фібрил і пкДНК у матрикс біофільму в порожнині каналу хворого зуба. Для цього до початку препарування взято зіскоби зі стінки каріозної порожнини та з поверхні кореневого каналу на трьох рівнях. З каріозної порожнини зіскріб брали стоматологічним інструментом (екскаватором), з поверхні кореневого каналу - ендодонтичними інструментами. З відібраного матеріалу приготували відповідно чотири цитологічні препарати (рис.3-6), які фарбували цитохімічними барвниками для візуалізації бактеріальних клітин та позаклітинної ДНК (пкДНК) та амілоїдних фібрил [106]. Два останні високомолекулярні екзополімери – пкДНК і амілоїдні фібрили відіграють ключову роль у формуванні стійкого матриксу біофільму парадонтопатогенів [52].

Виявилось, що амілоїдні фібрили і (пкДНК) відіграють велику роль у формуванні матриксу біофільму у кореновому каналі (рис. 4.3-4.6). При чому, кількість амілоїдних фібрил різнилась упродовж зубного каналу із їхньою максимальною кількістю в апікальній частині (рис. 4.6).

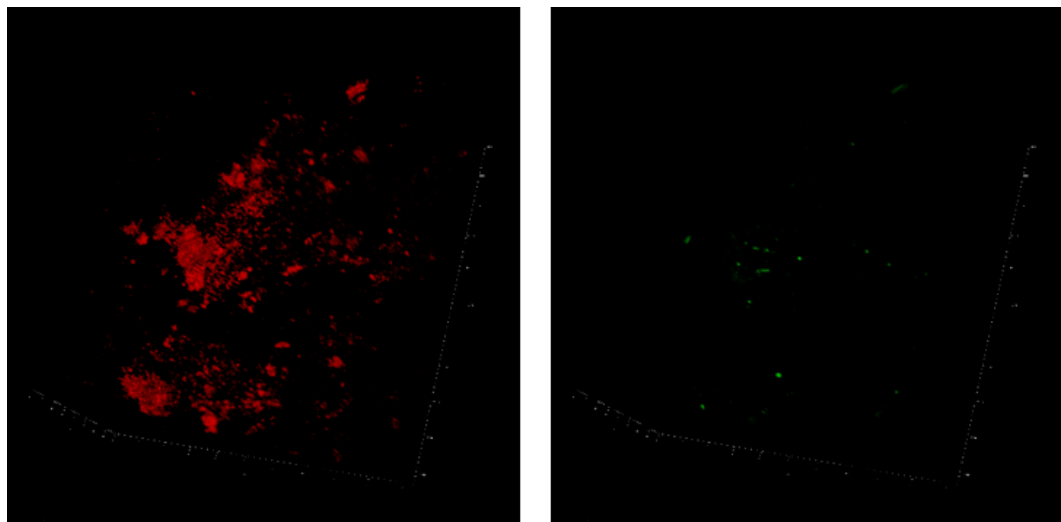


Рисунок 4.3- 4.4 Цитологічний препарат матеріалу з поверхні коронкової частини зуба пацієнта (зі стінки каріозної порожнини), хворого на ХГП, 3D мікроскопічне зображення. КЛСМ, фарбування бромистим етидієм для візуалізації мікробних клітин і пкДНК (червоний сигнал) і AmyGreen для візуалізації амілоїдних фібрил (зелений сигнал).

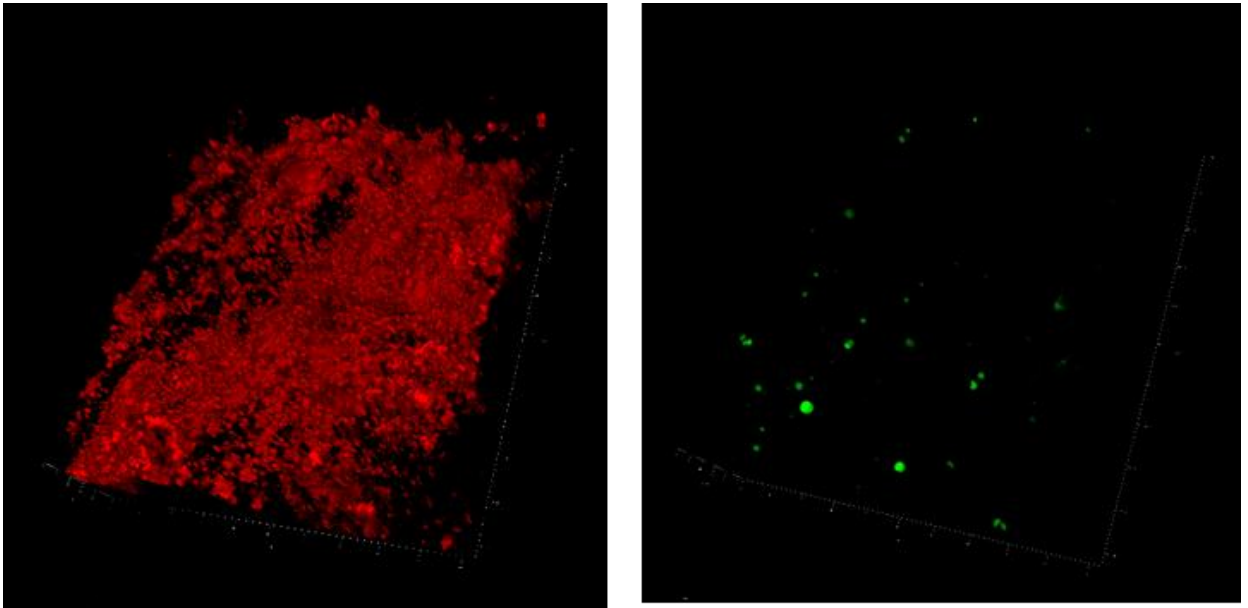


Рисунок 4.5- 4.6 Цитологічний препарат матеріалу з коронкової частини кореня зуба пацієнта (з поверхні кореневого каналу, коронкова третина), хворого на ХГП, 3D мікроскопічне зображення. КЛСМ, фарбування бромистим етидієм для візуалізації мікробних клітин і пкДНК (червоний сигнал) і AmyGreen для візуалізації амілоїдних фібрил (зелений сигнал).

Результати проведеного цитохімічного мікроскопічного аналізу зразків мікробного біофільму продемонстрували, що загальний об'єм біомаси біофільму у кореновому каналі дещо зменшується в напрямку верхівки кореня. Цитохімічний аналіз мікробного біофільму при деструктивних формах періодонтиту продемонстрував високу метаболічну активність мікроорганізмів вздовж всього кореневого каналу, разом із тим, не виявленого суттєвого вмісту полісахаридів, ліпополісахаридів та білків в позаклітинному матриксі. Результат цитохімічного аналізу продемонстрував суттєві відмінності структури мікробного біофільму в залежності від зони кореневого каналу. В апікальній частині кореневого каналу зареєстровано підвищення вмісту амілоїдних фібрил (Рис. 4.7-4.10, зелений сигнал), які є важливим фактором адгезії, посиленої колонізації мікроорганізмів і їх вірулентності та формування матриксу біофільму, а також пкДНК, яка відіграє важливу роль у структурі матриксу біофільму, прискорює амілоїдну

фібриляцію та сприяє формуванню мультирезистентної мікрофлори до антибактеріальних препаратів (Рис. 4.7-4.10, червоний сигнал).

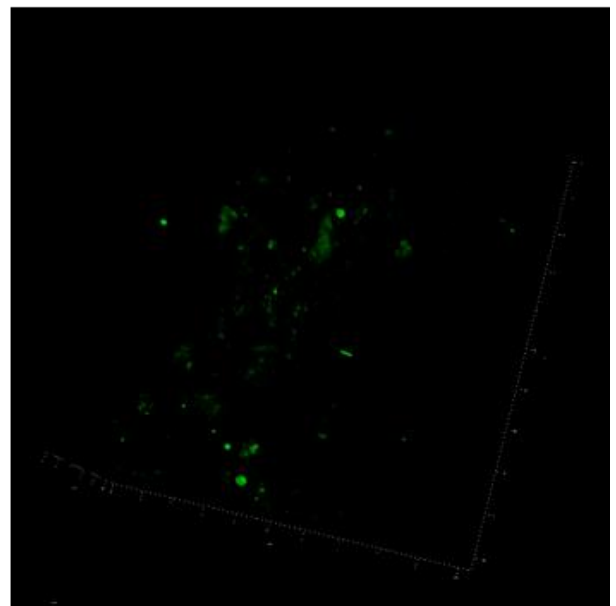
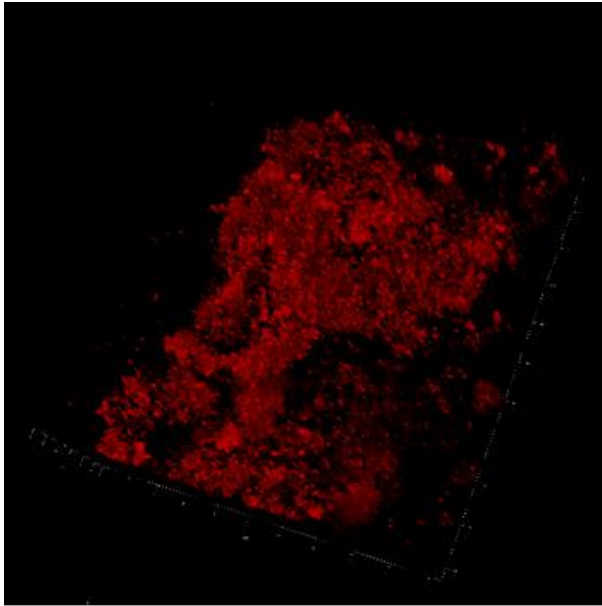


Рисунок 4.7- 4.8. Цитологічний препарат матеріалу з коронкової частини кореня зуба пацієнта (з поверхні кореневого каналу, середня частина), хворого на ХГП, 3D мікроскопічне зображення. КЛСМ, фарбування бромистим етидієм для візуалізації мікробних клітин і пкДНК (червоний сигнал) і AmyGreen для візуалізації амілоїдних фібрил (зелений сигнал).

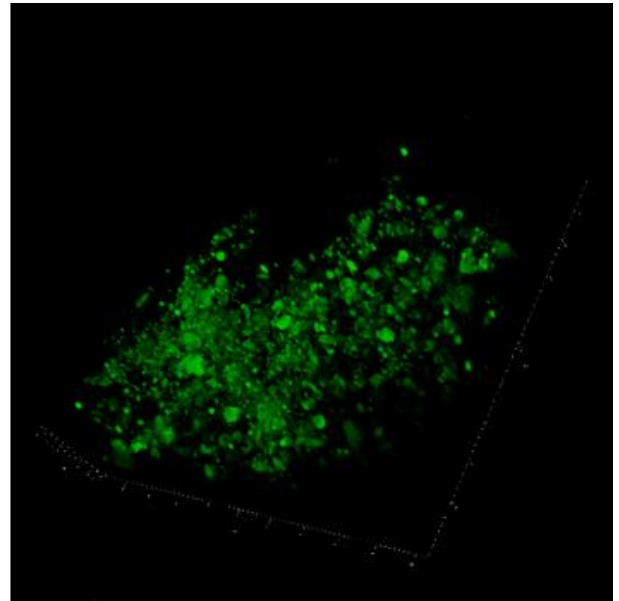
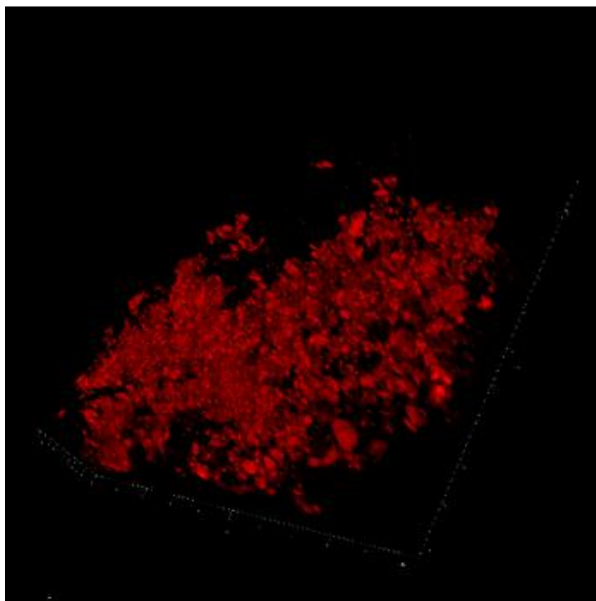


Рисунок 4.9- 4.10. Цитологічний препарат матеріалу з коронкової частини кореня зуба пацієнта (з поверхні кореневого каналу, апікальна частина), хворого на ХГП, 3D мікроскопічне зображення. КЛСМ, фарбування

бромистим етидієм для візуалізації мікробних клітин і пкДНК (червоний сигнал) і AmyGreen для візуалізації амілоїдних фібрил (зелений сигнал).

4.2 Розроблення антибактеріальних композицій на основі тетрацикліну та на основі хлоргексидину для медикаментозної обробки корневих каналів при лікуванні хронічних деструктивних періодонтитів та визначити *in vitro* чутливості патогенних мікроорганізмів до запропонованих антибактеріальних композицій

Розробка медикаментозних композицій на основі хлоргексидину та на основі тетрацикліну проводились за допомогою лабораторних досліджень та на основі огляду і глибокого вивчення літератури по ефективності впливу медикаментозних засобів під час ендодонтичного лікування.

При виборі складових інгредієнтів медикаментозних композицій для застосування їх при ендодонтичному лікуванні ми ставили завдання одержати:

- високу антибактеріальну ефективність;
- відсутність місцевопоздражуючої та алергічної дії

Антибактеріальну ефективність проти основних мікроорганізмів кореневого каналу проводили шляхом забору вмісту кореневого каналу у пацієнтів із ХГП. Для оцінки чутливості використовували спеціально призначені поживні середовища, дозволені до застосування і за своїми характеристиками відповідають вимогам. В бактеріологічній лабораторії посіви матеріалу виробляли на спеціальні поживні середовища фірми bioMerieux (Франція), Laboratories Pvt.Ltd (Індія), а також вітчизняного виробництва: для аеробних і факультативних бактерій кров'яний агар (КА), середа Чистовича, середа Ендо, шоколадний агар з ПоліВітеКсом (bioMerieux); для анаеробних бактерій - агар Мюллера-Хинтона з 5% еритроцитів барана. Бактерицидну властивість медикаментозних композицій визначали за затримкою росту мікроорганізмів на поживних середовищах в міліметрах [33].

4.2.1 Розроблення антибактеріальної композиції на основі тетрацикліну для медикаментозної обробки корневих каналів при лікуванні хронічних деструктивних періодонтитів

Відповідно до поставлених завдань до складу медикаментозної композиції на основі тетрацикліну було включено тетрацикліну гідрохлорид та аскорбінову кислоту. Для визначення оптимального складу медикаментозної композиції на основі тетрацикліну було створено та досліджено 5 варіантів медикаментозних композицій, які включали різні співвідношення вищеперерахованих медикаментозних засобів (таблиця 4.1).

Таблиця 4.1

Склад розроблених нами досліджуваних медикаментозних композицій на основі тетрацикліну та аскорбінової кислоти

№	Медикаментозні композиції	Тетрацикліну гідрохлорид, г	Аскорбінова кислота, г
1	Композиція Т1	0,1	0,5
2	Композиція Т2	1,5	0,1
3	Композиція Т3	1,5	0,5
4	Композиція Т4	2,0	0,5
5	Композиція Т5	2,5	0,5

Для визначення антибактеріальної ефективності кожної із 5 медикаментозних композицій із вмісту інфікованих корневих каналів зубів із ХГП були виділені аеробно-анаеробні асоціації мікроорганізмів. Для подальшого вивчення відібрані чисті культури (тест-культури) бактерій, які є типовими представниками умовно-патогенної і періодонтопатогенної мікрофлори інфікованих корневих каналів: аеробні і факультативні коки – *S. aureus*; анаеробні грампозитивні бактерії – *P. anaerobius*, *E. faecalis*; анаеробні грамнегативні бактерії (облігатні анаероби) – *P. intermedia* і *F.*

nucleatum. Бактерицидну властивість медикаментозних композицій вивчали за затримкою росту мікроорганізмів на поживних середовищах в міліметрах. Досліджуючи *in vitro* антимікробну активність досліджуваних медикаментозних композицій по відношенню до відібраних тест-культур бактерій з інфікованих корневих каналів встановлені їх різні за силою бактерицидні властивості (таблиця 4.2)

Таблиця 4.2

Антибактеріальна активність розроблених медикаментозних композицій
на основі тетрацикліну та аскорбінової кислоти

№	Культури бактерій	Композиція Т1	Композиція Т2	Композиція Т3	Композиція Т4	Композиція Т5
1	<i>Staphylococcus aureus</i>	12	14	14	30	32
2	<i>Enterococcus faecalis</i>	12	24	15,5	24	26
3	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> .	16	18,5	20	35	36
4	<i>Prevotella intermedia</i>	15	20	20	28	30
5	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	13	15,5	16	30	30

Результати проведення антибактеріального дослідження продемонстрували, що найвищою бактерицидною дією проти досліджуваних мікроорганізмів володіла композиція Т5 (рис. 4.11). Однак, не було виявлено

достовірної різниці затримки росту мікроорганізмів між варіантами композицій ($p > 0.05$).



Рис. 4.11 Зони затримки росту тест-штаму *Peptostreptococcus anaerobius*.

Отже за результатами лабораторних досліджень на визначення антибактеріальної активності розроблених медикаментозних композицій для подальшого дослідження була відібрана медикаментозна композиція 5 (в 100 грамах міститься: тетрацикліну гідрохлорид - 2.5г. та аскорбинової кислоти - 0.5г.).

4.2.2 Розроблення антибактеріальної композиції на основі хлоргексидину для медикаментозної обробки кореневих каналів при лікуванні хронічних деструктивних періодонтитів

Відповідно до вищезазначеного, до складу медикаментозних композицій на основі хлоргексидину було включено хлоргексидину діацетат, метронідазолу бензоат та гідрокортизону ацетат. Для визначення оптимального складу медикаментозної композиції на основі хлоргексидину нами було створено та досліджено 5 варіантів медикаментозних композицій, які включали різні співвідношення вищеперерахованих медикаментозних засобів (таблиця 4.3).

Склад розроблених нами досліджуваних медикаментозних композицій на основі хлоргексидину

№	Медикаментозні композиції	Хлоргексидину діацетат, г	Метронідазолу бензоат, г	Гідрокортизону ацетат, г	Наповнювачі та додаткові речовини, г
1	Композиція Х1	0,5	10	0.1	93,9
2	Композиція Х2	1,0	5	0.1	88,9
3	Композиція Х3	1,0	10	0.1	88,4
4	Композиція Х4	2	5	0.1	92,9
5	Композиція Х5	2	10	0.1	87,9

Для визначення антибактеріальної ефективності кожної із 5 медикаментозних композицій із вмісту інфікованих кореневих каналів зубів із ХГП були виділені аеробно-анаеробні асоціації мікроорганізмів. Для подальшого вивчення відібрані чисті культури (тест-культури) бактерій, які є типовими представниками умовно-патогенної і періодонтопатогенної мікрофлори інфікованих кореневих каналів: аеробні і факультативні коки – *S. aureus*; анаеробні грампозитивні бактерії – *P. anaerobius*, *E. faecalis*; анаеробні грамнегативні бактерії (облігатні анаероби) – *P. intermedia* і *F. nucleatum*. Бактерицидну властивість медикаментозних композицій визначали за затримкою росту мікроорганізмів на поживних середовищах в міліметрах.

Бактерицидну властивість медикаментозних композицій вивчали за затримкою росту мікроорганізмів на поживних середовищах в міліметрах. Досліджуючи *in vitro* антимікробну активність розроблених медикаментозних композицій по відношенню до відібраних тест-культур

бактерій з інфікованих корневих каналів встановлені їх різні за силою бактерицидні властивості (таблиця 4.4)

Таблиця 4.4

Антибактеріальна активність розроблених медикаментозних композицій
на основі хлоргексидину

№	Культири бактерій	Композиція X1	Композиція X2	Композиція X3	Композиція X4	Композиція X5
1	Staphylococcus aureus	10	12	12	17	18
2	Enterococcus faecalis	10	12,5	12	14	15
3	Peptostreptococcus anaerobius.	9	14	13	19,5	20
4	Prevotella intermedia	4	6	6	9	10
5	Fusobacterium nucleatum	10	11	12	14	14

Результати проведення антибактеріального дослідження продемонстрували, що найвищою бактерицидною дією проти досліджуваних мікроорганізмів володіла композиція X5 (рис. 4.12). Однак, не було виявлено достовірної різниці затримки росту мікроорганізмів між варіантами композицій ($p > 0.05$).



Рис. 4.12 Зони затримки росту тест-штаму *Staphylococcus aureus*.

Отже за результатами фізико-хімічних та лабораторних досліджень на визначення антибактеріальної активності розроблених медикаментозних композицій для подальшого дослідження була відібрана медикаментозна композиція 5 (в 100 грамах міститься: хлоргексидину діацетату – 2 г, метронідазолу бензоату – 10 г та гідрокортизону ацетату – 0.1 г.).

4.3. Порівняльна оцінка антибактеріальної активності розроблених медикаментозних композицій на основі 2,5% тетрацикліну та на основі 2% хлоргексидину із існуючими на ринку медикаментозними засобами

Проводили порівняльна оцінка антибактеріальної активності розроблених медикаментозних композицій на основі 2,5% тетрацикліну та на основі 2% хлоргексидину із існуючими на ринку медикаментозними засобами, які застосовуються для медикаментозної обробки корневих каналів при ендодонтичному лікуванні. Для цього у 10 пацієнтів з діагнозом: ХГП були виділені аеробно-анаеробні асоціації мікроорганізмів. Для подальшого вивчення відібрані чисті культури (тест-культури) бактерій, які є типовими представниками умовно-патогенної і періодонтопатогенної мікрофлори інфікованих корневих каналів. Бактирицидну властивість

медикаментозних композицій вивчали за затримкою росту мікроорганізмів на поживних середовищах в міліметрах. Досліджуючи *in vitro* антимікробну активність досліджуваних препаратів по відношенню до відібраних тест-культур бактерій з інфікованих кореневих каналів встановлені їх різні за силою бактерицидні властивості (таблиця 4.5).

Таблиця 4.5

Бактерицидна властивість розроблених медикаментозних композицій на основі 2,5% тетрацикліну, на основі 2% хлоргексидину та існуючих препаратів на основі гідроксиду кальцію та міноцикліну гідрохлориду

№	Культури бактерій	Затримки росту мікроорганізмів, мм			
		Препарат на основі гідроксиду кальцію	Медикаментозна композиція на основі 2,5 % тетрацикліну	Медикаментозна композиція на основі 2% хлоргексидину	Препарат на основі міноцикліну гідрохлориду
1	<i>E. coli</i>	13,0±1,35	13,0±1,35	17,0±1,35	12,0±1,35
2	<i>S. aureus</i>	18,0±1,35	32,0±0,97	18,0±1,15	28,0±1,35
3	<i>S. epidermidis</i>	20,0±1,45	37,0±1,15	17,0±0,97	35,0±1,35
4	<i>E. faecalis</i>	11,0±1,35	26,1±0,84	14,9±1,29	25,0±1,35
5	<i>P. anaerobius</i>	16,0±1,45	36,0±0,97	20,0±1,15	34,8±1,34
6	<i>P. Endodontalis</i>	11,0±1,25	32,0±0,97	11,0±0,97	27,0±1,35
7	<i>P. intermedia</i>	10,0±1,20	30,0±0,97	9,9±0,94	26,0±6,80
8	<i>P. gingivalis</i>	11,0±1,35	13,0±1,35	17,0±1,35	12,0±1,35
9	<i>F. nucleatum</i>	13,0±1,35	30,0±0,94	14,0±0,94	22,9±1,22

Інтерпретацію результатів ступеня чутливості мікроорганізмів до основних антибактеріальних препаратів проводили в залежності від зон затримки їх зростання. Так, тест-штам *E. faecalis* показав практично однакову високу чутливість до лікувального комплексу з 2,5% тетрацикліном і існуючим препаратом на основі міноцікліну гідрохлориду - зона уповільнення зростання склала $26,1 \pm 0,84$ мм і $25,0 \pm 1,35$ мм відповідно, а до медикаментозної композиції на основі 2% хлоргексидину проміжну чутливість (зона уповільнення зростання склала $14,9 \pm 1,29$ мм). Препарат на основі гідроксиду кальцію справляв слабку антибактеріальну дію до тест-штаму *E. faecalis* (зона уповільнення зростання склала $11,0 \pm 1,35$ мм) (рис. 4.13) [33].



Рис. 4.13 Зони затримки росту тест-штаму *Enterococcus faecalis*.

Тест-штам *S. aureus* виявився чутливим до медикаментозної композиції на основі 2,5% тетрацикліну та до препарату на основі міноцікліну гідрохлориду - зона уповільнення зростання склала $32,0 \pm 0,97$ мм і $28,0 \pm 1,35$ мм відповідно. До медикаментозної композиції на основі 2% хлоргексидину *S. aureus* показав проміжну чутливість (зона уповільнення зростання склала $18,0 \pm 1,15$ мм), як і до препарату на основі гідроксиду кальцію (зона уповільнення зростання склала $18,0 \pm 1,35$ мм). Тест-штам *S. epidermidis*

продемонстрував високу чутливість до медикаментозної композиції на основі 2,5% тетрацикліну, до препарату на основі міноцикліну гідрохлорид та до препарату на основі гідроксиду кальцію (зона уповільнення зростання склала $37,0 \pm 1,15$ мм, $35,0 \pm 1,35$ мм та $20,0 \pm 1,45$ мм відповідно). Однак, до медикаментозної композиції на основі 2% хлоргексидину *S. epidermidis* показав проміжну чутливість (зона уповільнення зростання склала $17,0 \pm 0,97$ мм) [33].

Тест-штами *P. Endodontalis* виявились чутливими до медикаментозної композиції на основі 2,5% тетрацикліну та до препарату на основі міноцикліну гідрохлориду - зона уповільнення зростання склала $32,0 \pm 0,97$ мм і $27,0 \pm 1,35$ мм відповідно. Однак, не були чутливими до медикаментозної композиції на основі 2% хлоргексидину (зона уповільнення зростання склала $11,0 \pm 0,97$ мм) і до препарату на основі гідроксиду кальцію (зона уповільнення зростання склала $11,0 \pm 1,925$ мм) (рис. 4.14). Тест-штами *P. Gingivalis* виявили проміжну чутливість лише до чутливі до медикаментозної композиції на основі 2% хлоргексидину (зона уповільнення зростання склала $17,0 \pm 1,35$ мм). До інших медикаментозних засобів *P. Gingivalis* виявилась стійкою [33].



Рис. 4.14 Зони затримки росту тест-штаму *Porphyrromonas Endodontalis*.

Тест-штам *P. anaerobius* виявився чутливим до медикаментозної композиції на основі 2,5% тетрацикліну та до препарату на основі міноцикліну гідрохлориду - зона уповільнення зростання склала $36,0 \pm 0,97$ мм і $34,8 \pm 1,34$ мм відповідно, а також мав проміжну чутливість до медикаментозної композиції на основі 2% хлоргексидину ($20,0 \pm 1,15$ мм) та до препарату на основі гідроксиду кальцію ($16,0 \pm 1,45$ мм) [33].

Результати визначення чутливості тест-штаму *P. intermedia* до досліджуваних препаратів продемонстрував, що *P. Intermedia* мала високу чутливість до медикаментозної композиції на основі 2,5% тетрацикліну та до препарату на основі міноцикліну гідрохлориду (зона уповільнення зростання склала $30,0 \pm 0,97$ мм і $26,0 \pm 6,80$ мм відповідно), але не була чутливою до медикаментозної композиції на основі 2% хлоргексидину ($9,9 \pm 0,94$ мм) та до препарату на основі гідроксиду кальцію ($10,0 \pm 1,20$ мм) (рисунок 4.15) [33].



Рис. 4.15 Зони затримки росту тест-штаму *Prevotella intermedia*.

Тест-штам *F. nucleatum* продемонстрував високу чутливість до медикаментозної композиції на основі 2,5% тетрацикліну ($30,0 \pm 0,94$ мм) та до препарату на основі міноцикліну гідрохлорид ($22,9 \pm 1,22$ мм). Однак, до медикаментозної композиції на основі 2% хлоргексидину *S. epidermidis* показав проміжну чутливість ($14,0 \pm 0,94$ мм) (рис. 4.16) [33].



Рис.4.16 Зони затримки росту тест-штаму *Fusobacterium nucleatum*.

Таким чином, в досліді *in vitro* встановлено різні за ефектом бактерицидні властивості досліджуваних медикаментозних засобів. З огляду на результати проведених мікробіологічних досліджень *in vitro* і провівши інтерпретацію результатів оцінки чутливості штамів бактерій перевагу слід віддавати тетрацилін-вмісних медикаментозним засобам, які проявили найвищу активність щодо всього спектра мікроорганізмів інфікованого кореневого каналу, а також медикаментозній композиції на основі 2% хлоргексидину. Підсумовуючи результати чутливості досліджуваних мікроорганізмів до розроблених медикаментозних композицій на основі 2,5% тетрацикліну та на основі 2% хлоргексидину можна зробити висновок, що майже всі досліджувані тест-штами бактерій мали високу чутливість до медикаментозної композиції на основі 2,5% тетрацикліну, окрім *E. Coli* та *P. Gingivalis*. *P.* До медикаментозної композиції на основі 2% хлоргексидину досліджувані тест-штами бактерій мали проміжну чутливість, окрім *P. Gingivalis* та *P. Intermedia*. Отже, володіючи вираженими антибактеріальними властивостями розроблені медикаментозні композиції на основі 2,5% тетрацикліну та на основі 2% хлоргексидину можуть підвищити ефективність медикаментозної обробки корневих каналів при лікуванні деструктивних форм періодонтитів.

Основні положення розділу висвітлені в наступних публікаціях:

1. Хлебас С. В. Сравнительная оценка чувствительности бактерий инфицированного корневого канала к медикаментозным препаратам / С. В. Хлебас // Современная стоматология. – 2016. – № 5. – С. 5–8.
– URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/ss_2016_5

РОЗДІЛ 5

ОБГРУНТУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ РОЗРОБЛЕНИХ МЕДИКАМЕНТОЗНИХ КОМПОЗИЦІЙ НА ОСНОВІ 2,5% ТЕТРАЦИКЛІНУ ТА НА ОСНОВІ 2% ХЛОРГЕКСИДИНУ ПРИ ОДНОЕТАПНОМУ ТА ДВОЕТАПНОМУ ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОГО ГРАНУЛЕМАТОЗНОГО ПЕРІОДОНТИТУ

5.1 Обґрунтування ефективності застосування розробленої медикаментозної композиції на основі 2,5% тетрацикліну при одноетапному лікуванні хронічного гранулематозного періодонтиту клініко- рентгенологічними методами

Для обґрунтування ефективності застосування розробленої медикаментозної композиції на основі 2,5 % тетрацикліну при проведенні одноетапного ендодонтичного лікування інфікованих кореневих каналів у дослідження було включено 30 осіб із ХГП середній вік, яких складав $34,74 \pm 6,71$ років. Із них жінок було 17 осіб, середній вік, яких склав $36,52 \pm 6,50$ років, а чоловіків 13 осіб, середній вік, яких склав $32,31 \pm 6,42$ років. Пацієнти були розподілені на 2 підгрупи. До ІА (основної) підгрупи увійшло 15 пацієнтів, середній вік, яких склав $35,53 \pm 7,13$ років, а до ІБ (контрольної) підгрупи – 15 пацієнтів, середній вік, яких склав $33,93 \pm 6,41$ років. Пацієнтам обох підгруп проводили лікування відповідно до протоколів надання медичної допомоги, затверджених наказом МОЗ України від 23.11.2004 № 566. Пацієнтам ІА підгрупи для медикаментозної обробки системи кореневих каналів додатково використовували розроблену медикаментозну композицію на основі 2,5 % тетрацикліну на етапі механічної обробки кореневого каналу ручними та ротаційними інструментами та в якості додаткової аплікації в кореновому каналі впродовж 5 хвилин перед його постійною obturaцією.

Проводили визначення гігієнічного стану порожнини рота. Оцінка гігієнічного стану порожнини рота продемонструвала, що не було виявлено

достовірної різниці ($p=0.486$) індексу гігієни порожнини рота між ІА (1.16[0.67, 1.50] одиниць) та ІБ (1.49[0.99, 1.99] одиниць) підгрупами. Однак, виявили достовірно вищий ($p=0.041$) рівень РМА у пацієнтів ІА підгрупи (27.80[22.20, 46.29] одиниць), порівняно із пацієнтами ІБ підгрупи (18.00[9.00, 36.00] одиниць). Індекс КПВ в ІА підгрупі (15.8 ± 5.52) був нижчим, чим в ІБ підгрупі (17.6 ± 4.84), але не достовірно ($p=0.454$) [122]. При клінічному обстеженні хворих із ХГП у трьох пацієнтів ІА підгрупи до лікування відзначали дискомфорт у ділянці причинного зуба, а у двох – незначну чутливість при перкусії. Через тиждень після лікування всі ці скарги були відсутні. У двох пацієнтів контрольної підгрупи як до лікування, так і через тиждень після нього відмічалась незначна чутливість при перкусії, яка, зі слів пацієнтів, зникла через місяць [21].

Проводили визначення індексу РАІ з модифікацією по А. М. Соловійовій у пацієнтів обох підгруп. Рентгенморфометричні результати дослідження продемонстрували, що показники рівня РАІ через 6, 12 та 24 місяці після лікування у пацієнтів ІА підгрупи (2.80 ± 0.68 , 1.47 ± 0.74 та 1.00 ± 0.54 балів відповідно) були нижчими, порівняно із пацієнтами ІБ підгрупи (2.93 ± 0.59 , 1.73 ± 0.59 та 1.20 ± 0.56 балів відповідно), однак не було виявлено достовірної різниці ($p > 0.05$) між підгрупами (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Результати визначення індексу РАІ та площі периапікального дефекту у пацієнтів ІА та ІБ підгруп

№	Показники	ІА підгрупа	ІБ підгрупа	p
1	РАІ до лікування, бали	4.13 ± 0.52	4.07 ± 0.59	1,00
	РАІ через 6 місяців після лікування, бали	2.80 ± 0.68	2.93 ± 0.59	0,868
	РАІ через 12 місяців після лікування, бали	1.47 ± 0.74	1.73 ± 0.59	0,069

* – достовірна різниця між групами

Продовження таблиці 5.1

№	Показники	ІА підгрупа	ІБ підгрупа	p
	РАІ через 24 місяці після лікування, бали	1.00±0.54	1.20±0.56	0,326
2	Площа периапікального дефекту до лікування, мм ²	3.60 [3.06, 3.98]	3.66 [2.99, 3.80]	0,838
	Площа периапікального дефекту через 6 місяців після лікування, мм ²	1.55 [1.16, 1.68]	2.16 [1.80, 2.27]	<0,001*
	Площа периапікального дефекту через 12 місяців після лікування, мм ²	0.99 [0.84, 1.14]	1.32 [1.17, 1.42]	0,001*
	Площа периапікального дефекту через 24 місяці після лікування, мм ²	0 [0, 0.325]	0 [0, 1.163]	0.384

Однак, різниця між підгрупами в показнику РАІ через 12 місяців після лікування була близькою до достовірної ($p=0,069$). Результати дослідження продемонстрували достовірне зменшення ($p<0,05$) рівня РАІ через 6 та 12 місяців лікування в обох підгрупах [21].

Результати визначення площі периапікального дефекту до лікування продемонстрували відсутність достовірної різниці ($p=0,838$) між підгрупами. Однак, у пацієнтів ІА підгрупи площа периапікального дефекту через 6 та 12 місяців після лікування (1,55 [1,16–1,68] мм² та 0,99 [0,84–1,14] мм²

відповідно) була достовірно меншою ($p < 0,001$ та $p = 0,001$ відповідно), порівняно з пацієнтами ІБ підгрупи (2,16 [1,80–2,27] мм^2 та 1,32 [1,17–1,42] мм^2 відповідно). Віддалені результати лікування не виявили достовірної різниці між підгрупами ($p = 0,384$) [21]

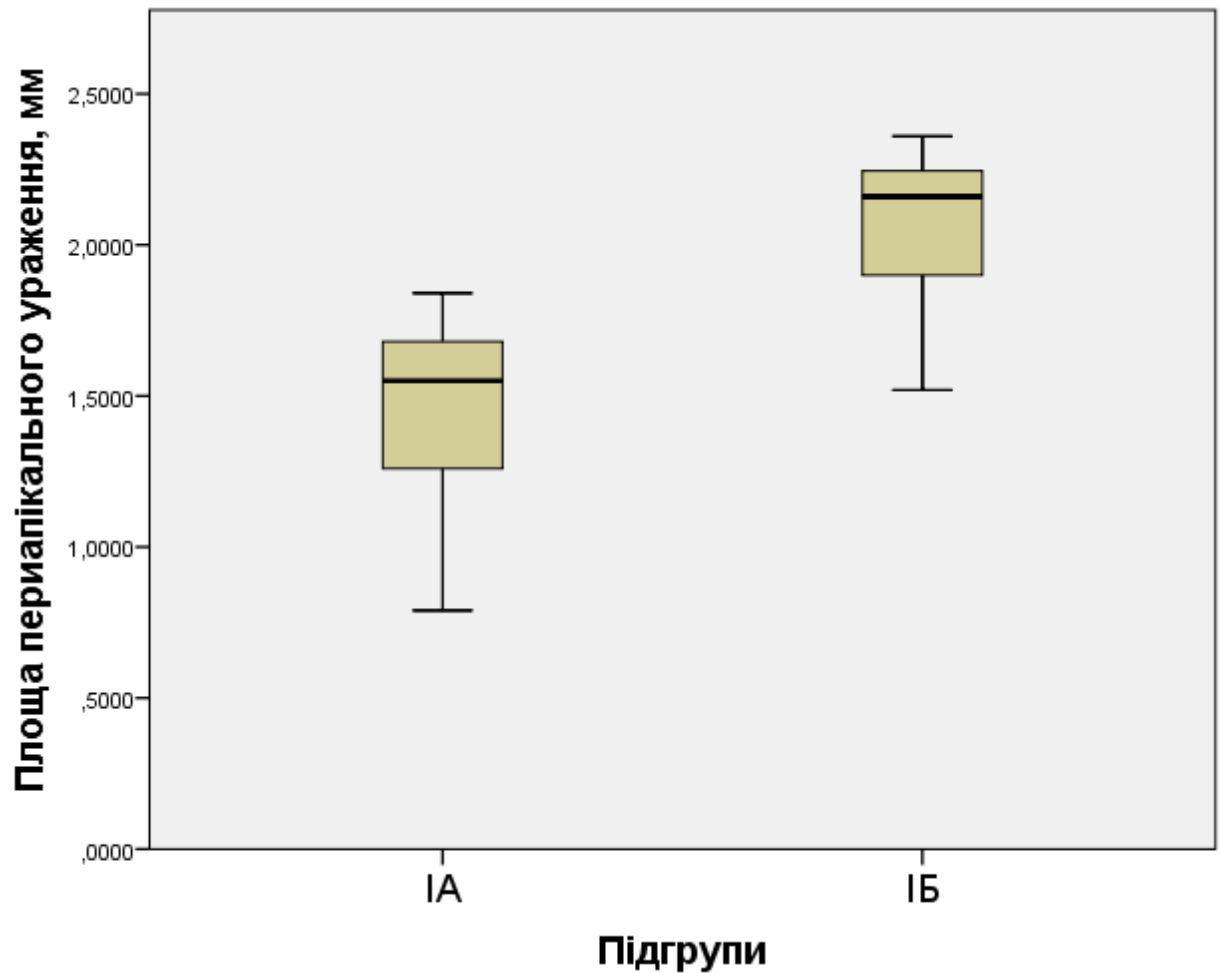


Рисунок 5.1. Площа периапікального ураження (мм^2) через 6 місяців після лікування по підгрупах

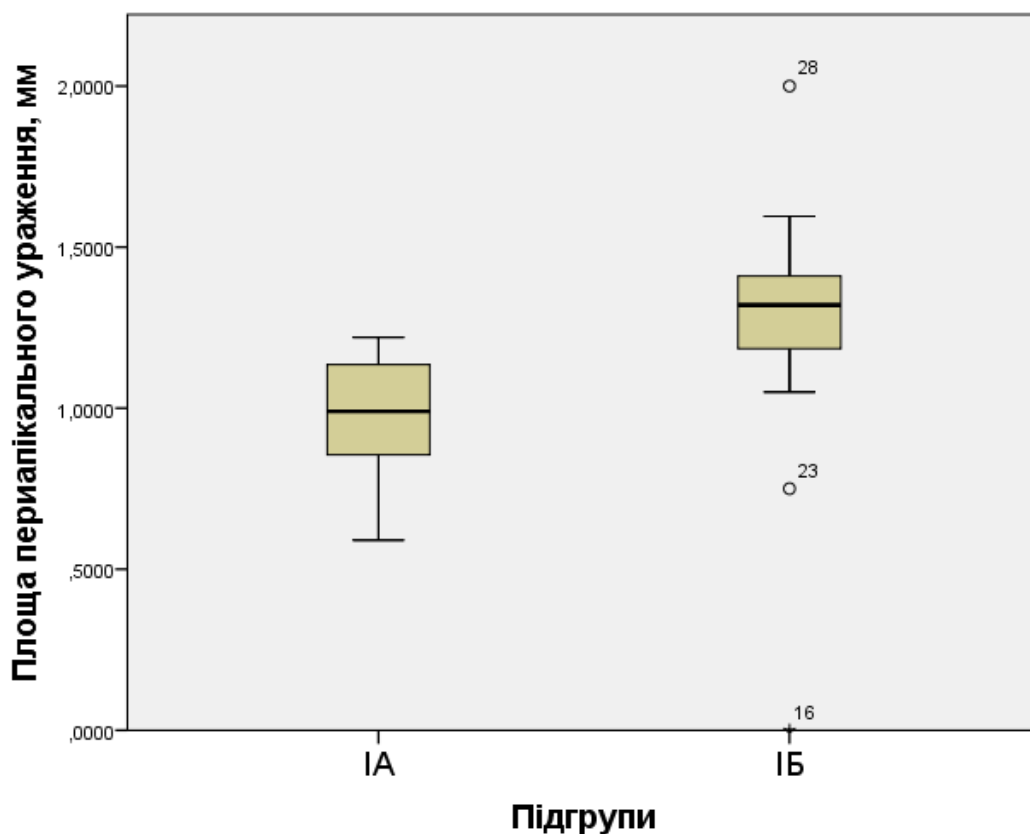


Рисунок 5.2 Площа периапікального ураження (мм²) через 12 місяців після лікування по підгрупах

Клінічний випадок 1.

Пацієнтка К., 31 рік. Скарги: на дискомфорт у ділянці верхнього переднього зуба зліва, відчуття розпирання в зубі та дискомфорт під час прийому твердої їжі, які з'явилися приблизно рік назад. Інколи відчувала неприємний запах від зуба. Анамнез: декілька років назад зуб лікувався з приводу карієсу. Алергологічний статус не ускладнени. Об'єктивно: обличчя симетричне; слизова порожнини рота- блідо- рожева, чиста, волога. Індекс гігієни- 0,67. Індекс РМА- 14,8. Індекс КПВ- 4.

На апроксимально- медіально- піднебінній поверхні 22 зуба- частково зруйнована пломба з фотополімерного матеріалу, яка не щільно прилягає до поверхні зуба. Реакція на холодний тест- відсутня. Слизова в ділянці проекції верхівки кореня 22 зуба та навколо- без змін; при пальпації - больові

відчуття відсутні. При перкусії 22 зуба- незначна чутливість. Після зняття пломби виявлено каріозну порожнину з розм'якшеним непігментованим дентином. Зондування по дну- безболісне. Каріозна порожнина сполучається з порожниною зуба. Показники електроодонто-діагностики- більше 100 мкА. На прицільній рентгенограмі в ділянці верхівки кореня 22 зуба виявлено просвітлення овальної форми з чіткими контурам(рис.5.3).

Індекс РАІ- 4 бали. Площа периапікального дефекту- 3,60 мм².

Діагноз: хронічний гранулематозний періодонтит 22 зуба.



Рисунок 5.3 Рентгенограма 22 зуба до проведення лікування. В ділянці верхівки кореня 22 зуба виявлено просвітлення овальної форми з чіткими контурам.

Діагноз: хронічний гранулематозний періодонтит 22 зуба.

У зв'язку з тим, що пацієнтка планувала від'їзд, ендодонтичне лікування проводилося в одне відвідування відповідно до протоколів надання медичної допомоги, затверджених наказом МОЗ України від 23.11.2004 № 566. Після антисептичної обробки порожнини рота пацієнтці провели

місцеве знеболення (аплікаційну та інфільтраційну анестезію) анестетиком на основі 4 % артикаїну «Ультракаїн ДС- форте». Робоче поле ізолювали кофердамом. Відпрепарували каріозну порожнину та створили прямий доступ в пульпову камеру з урахуванням топографо-анатомічних особливостей ураженого зуба; визначили робочу довжину кореневого каналу під контролем апекслокатору. Інструментальну обробку проводили ручними (K-file #15, #20, #25, #30 .02) та ротаційними ендодонтичними інструментами: Pro Taper (S1, S2, F1, F2, F3) за методикою «crown-down» по схемі, яку пропонує компанія-виробник інструментів (Дентсплай, Великобританія) багатофункціональним приладом EndoPilot (компанія Schlumbohm GmbH & Co. KG (Німеччина)(рис. 5.4- рис.5.5).



Рис 5.4 Ендомотор та інструмент Pro Taper для механічного препарування кореневого каналу

У пацієнтки К. під час інструментальної обробки кореневого каналу ручними та ротаційними інструментами використовували розроблену нами медикаментозну композицію, на основі 2,5% тетрацикліну та аскорбінової кислоти, яку замішували *ex tempore*. Вона виконувала роль змащуючого агенту та, маючи сильну антибактеріальну та протизапальну дію, додатково стерилізувала систему кореневого каналу, а також мікроканальці.



Рис. 5.5 Багатофункціональний прилад EndoPilot (компанія Schlumbohm GmbH&Co.KG(Німеччина).

Після використання кожного інструменту іригацію корневих каналів проводили 3 % розчином гіпохлориту натрію через спеціальні насадки для іригації з атравматичним безпечним кінчиком (Navi Tip)(рис.5.6).



Рис 5.6 Насадки Navi Tip (Ultradent, США) для проведення іригації та обтурації корневих каналів : Navi Tip Tips 31 ga та Navi Tip Fx 29

Насадка Navi Tip Fx 29 для проведення іригації кореневого каналу після тимчасової obturaції пастами на основі гідроокису кальцію.

Для підвищення ефективності іриганту його додатково активували ультразвуком (насадка endo chuck Woodpeker). Для цього після промивання кореневого каналу у нього вводили на робочу довжину мінус 1 мм ультразвукову насадку, виставивши попередньо функцію «ENDO» і, не торкаючись до стінок, здійснювали рухи по напрямку від апексу. При цьому відбувається очищення як макроканалу, так і мікроканальців.

Кореневий канал просушували паперовими штифтами і перед постійною obturaцією знову на 5хвилин вносили порцію медикаментозної композиції на основі 2,5% тетрацикліну та аскорбінової кислоти, яку ретельно вимивали 3 % розчином гіпохлориту натрію та стерильною водою. Кореневий канал знову просушували паперовими штифтами і проводили постійну obturaцію за методикою латеральної конденсації холодної гутаперчі (сілер- AN-Plus, філер- гутаперчеві штифти). Провели рентгенологічний контроль якості obturaції(рис. 5.7). Беручи до уваги важливість герметичного закриття порожнини зуба, роль мікрофлори порожнини рота в ре інфікуванні корневих каналів, його коронкову частину відновили фотополімерною пломбою.



Рис. 5.7 Рентгенограма 22 зуба: кореневий канал запломбовано до верхівки. Обмежене просвітлення в ділянці верхівки кореня.

Через 6 місяців пацієнтка не мала змоги приїхати на контрольний прийом. В телефонній розмові пацієнтка повідомила, що після лікування скарг не було, неприємні відчуття зникли досить швидко.

Наступний прийом відбувся через 12 місяців після проведеного лікування. Скарг у пацієнтки не має. Неприємні відчуття під час вживання твердої їжі відсутні. Контрольний огляд: обличчя симетричне; слизова оболонка порожнини рота блідо-рожевого кольору, чиста, волога; слизова в проекції верхівки кореня 22 зуба без змін, при пальпації- больових відчуттів не має. Зуб в кольорі не змінений; пломба збережена, герметично закриває порожнину зуба. При перкусії больові відчуття відсутні. Рентгенологічно: в периапікальній ділянці 22 зуба значне зменшення площі просвітлення кісткової тканини, значне відновлення кісткової тканини (рис. 5.8). Індекс гігієни- 0,33. Індекс РМА- 3,7. Індекс РAI- 1 бал. Площа периапікального дефекту- 0,86 мм²



Рис. 5.8 Рентгенограма 22 зуба: значне зменшення площі просвітлення кісткової тканини, відновлення кісткової тканини.

Отже, застосування розробленої нами медикаментозної композиції на основі тетрацикліну та аскорбінової кислоти при ендодонтичному лікуванні інфікованих кореневих каналів покращує результати лікування (зменшує показники індексу РАІ та достовірно зменшує площу периапікального ураження через 6 та 12 місяців після лікування).

5.2 Обґрунтування ефективності застосування розробленої медикаментозної композиції на основі 2 % хлоргексидину при двоетапному лікуванні хронічного гранулематозного періодонтиту клініко-рентгенологічними методами

Для обґрунтування ефективності застосування розробленої медикаментозної композиції на основі 2% хлоргексидину при проведенні двоетапного ендодонтичного лікування ХГП в дослідження було включено 32 особи із ХГП однокорневих зубів верхньої та нижньої щелеп (різці, ікла, премоляри (окрім перших премолярів верхньої щелепи), середній вік, яких

склав $34,10 \pm 9,185$ років. Пацієнти були розподілені на 2 підгрупи. До ПА підгрупи увійшло 15 пацієнтів, середній вік, яких склав $34,20 \pm 10,02$ років, до ПВ підгрупи 17 пацієнтів, середній вік, яких склав $34,00 \pm 8,35$ років [22]. Пацієнтам двох підгруп проводили лікування згідно протоколів наказу № 566 від 23 листопада 2004 року М О З України. Пацієнтам ПА підгрупи додатково під час ендодонтичного лікування застосовували розроблену медикаментозну композицію на основі 2% хлоргексидину.

Проводили визначення гігієнічного стану порожнини рота. Оцінка гігієнічного стану порожнини рота продемонструвала відсутність достовірної різниці ($p=0.478$) індексу гігієни порожнини рота між ПА ($1.16[0.99, 1.99]$ одиниць) та ПВ ($1.49[0.99, 1.74]$ одиниць) підгрупами. За результатами аналізу інтенсивності запальних процесів в тканинах пародонта не було виявлено достовірної різниці ($p=0.526$) рівня індексу РМА між пацієнтами ПА ($16.60[9.20, 27.95]$ одиниць) та ПВ ($15.00[6.70, 27.50]$ одиниць) підгруп. Також не було виявлено достовірної різниці індексу КПВ ($p=0.97$) між пацієнтами ПА ($16.00[13.00, 18.00]$ одиниць) та ПВ ($16.00[12.50, 19.00]$ одиниць) підгруп [].

За результатами рентгенологічного спостереження зареєстровано редукцію вогнища інфекційно-запального процесу в периапікальних тканинах у хворих з ХГП після проведеного ендодонтичного лікування. Зареєстровано вірогідне зменшення показника індексу РАІ через 6 та 12 місяців після проведеного лікування (табл. 5.2.) у пацієнтів як ПА підгрупи (до лікування 4,33 балів, через 6 місяців 2,47 балів, через 12 місяців 0,47 балів, $p<0,001$), так і у пацієнтів ПВ підгрупи (до лікування 4,24 балів, через 6 місяців 2,49 балів, через 12 місяців 0,59 балів, $p<0,001$).

Таблиця 5.2

Рівень РАІ та площі периапікального дефекту у пацієнтів із гранулематозним періодонтитом до лікування, через 6 та 12 місяців після лікування по групах

№	Показники	Основна група	Контрольна група	p
1	Р А І до лікування, бали	4.33	4.24	0,528
	Р А І через 6 місяців після лікування, бали	2.47	2.49	0,991
	Р А І через 12 місяців після лікування, бали	0,47	0,59	0,686
2	Площа периапікального дефекту до лікування, мм ²	3,31±0,10	3,34±0,11	0,816
	Площа периапікального дефекту через 6 місяців після лікування, мм ²	0,46±0,15	0,98±0,32	<0,05*
	Площа периапікального дефекту через 12 місяців після лікування, мм ²	0,09±0,06	0,64±0,024	<0,001*

*– достовірна різниця між групами

Порівняльний аналіз ефективності двох методів лікування продемонстрував нижчі показники індексу РАІ на 20,3% в групі дослідження із застосуванням 2% хлоргексидину порівняно з гідроокисом кальцію, але отримані результати достовірно не відрізнялися ($p=0,686$) [22].

Рентгенморфометричними методами аналізу вивчали зміни площі дефекту периапікального ураження у хворих з ХГП. Виявлено вірогідні рентгенологічні зміни площі дефекту периапікального ураження у хворих з ХГП через 6 та 12 місяців після проведеного лікування у двох підгрупах, хоча на початку лікування не було достовірної різниці ($p=0,816$) між підгрупами спостереження (таблиця 5.2, рисунок 5.9). Площа деструкції в

периапікальній ділянці через 12 місяців зменшилася на 97,3% в ПА підгрупі (з $3,31 \pm 0,10 \text{ мм}^2$ до $0,09 \pm 0,06 \text{ мм}^2$) ($p < 0,001$) та на 88,8% в ПВ підгрупі (з $3,34 \pm 0,11 \text{ мм}^2$ до $0,64 \pm 0,024 \text{ мм}^2$) ($p < 0,001$).

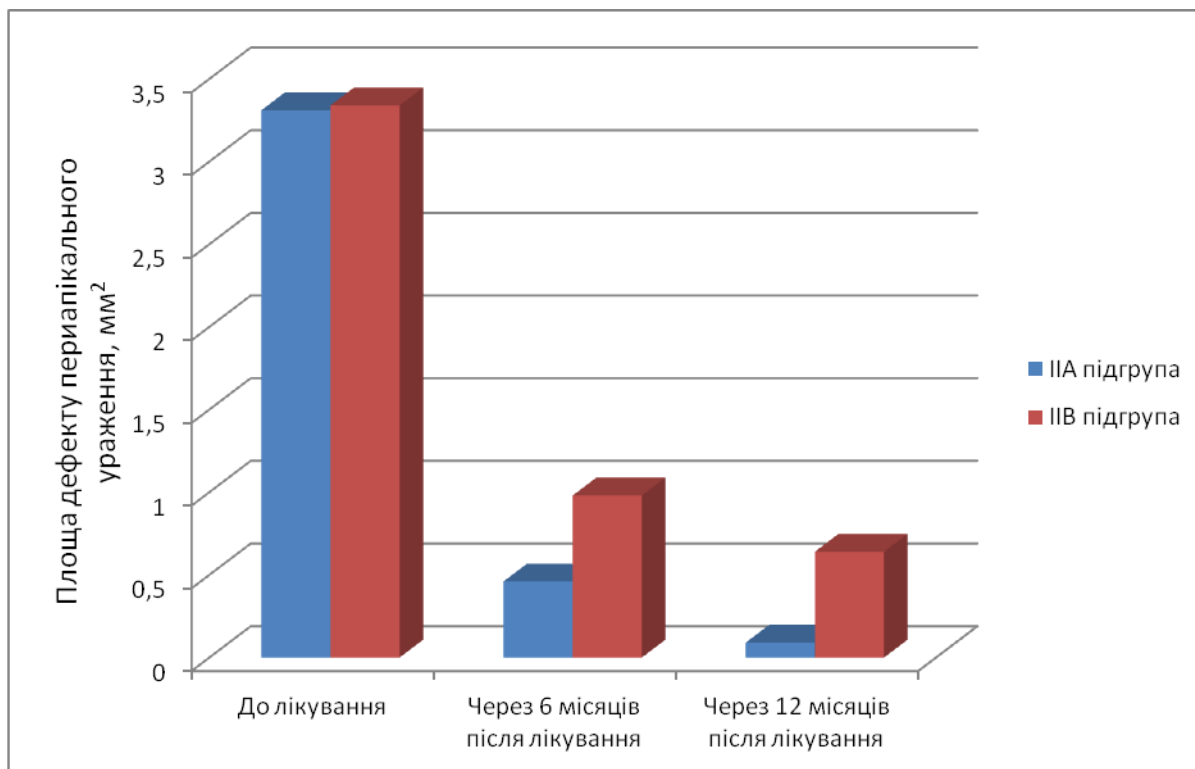


Рисунок 5.9. Площі дефекту периапікального ураження у пацієнтів із ХГП до лікування, через 6 та 12 місяців після проведеного лікування по підгрупах

За результатами порівняльного клініко-рентгенологічного дослідження доведено високу ефективність застосування композиції на основі 2% хлоргексидину для медикаментозної обробки системи корневих каналів у хворих із ХГП, достовірне зменшення площі периапікальних уражень, порівняно із пацієнтами ПВ підгрупи ($p < 0,001$) [22]. Однак, віддалені результати лікування продемонстрували відсутність достовірної різниці площі дефекту периапікальних уражень між підгрупами ($p > 0,05$).

При проведенні клініко-рентгенологічних досліджень ефективності застосування 2% хлоргексидину для медикаментозної обробки корневих каналів не було зареєстровано ускладнень чи алергічних реакцій під час

лікування та в період спостережень. Випадків загострення процесу чи рецидивів захворювання не відмічалось, що свідчить не тільки про ефективність, а й безпечність запропонованої медикаментозної композиції [22].

Клінічний випадок 2

Пацієнт Н., 22 років звернувся в клініку на консультацію зі скаргами на відчуття розпінання в одному з центральних зубів на нижній щелепі, яке з'явилося через місяць після травмування під час лижного спуску. Об'єктивно: зуб 41 інтактний, не змінений у кольорі; реакція при дії термічних подразників відсутня; реакція на вертикальну і горизонтальну перкусію – злегка болісна; в проекції верхівки кореня слизова оболонка ясен незмінена, при пальпації безболісна, визначається рухливість I ступеню. ЕОД – більше 100 мкА. Тимчасова фіксація 41. Пацієнт направлений на рентгенологічне обстеження (рис. 5.10) Прийом продовжено в цей же день. Рентгенологічно: у періапикальних тканинах 41 зуба обмежене просвітлення в ділянці апексу, яке має розмір 2,57 на 1,55 мм та овальну форму, чіткі контури (рис. 5.11).

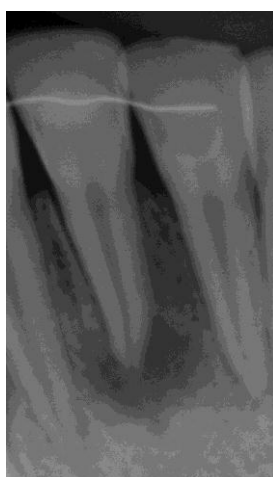


Рис. 5.10 Рентгенограма 41 зуба до проведення ендодонтичного лікування.

Діагноз: хронічний гранулематозний періодонтит 41 зуба.

Індекс гігієни порожнини рота 2.32. Індекс РМА- 27.95.

Індекс КПВ- 14. Індекс РАІ- 5 балів.

Площа периапікального дефекту- 3,98 мм².

Діагноз: хронічний гранулематозний періодонтит 41 зуба.

Лікування проводили відповідно до протоколів надання медичної допомоги, затверджених наказом МОЗ України від 23.11.2004 № 566.

Пацієнту провели місцеве знеболення анестетиком на основі 4 % артикаїну («Ультракаїн ДС- форте»), ізолювали робоче поле кофердамом, створили прямий доступ в пульпову камеру з урахуванням топографо-анатомічних особливостей ураженого зуба; визначили робочу довжину кореневого каналу. Інструментальну обробку проводили ручними та ротаційними ендодонтичними інструментами: за методикою «crown-down» ендомотором приладу EndoPilot. В якості змащуючого агенту використовували 17% ЕДТА в формі гелю. Після використання кожного інструменту іригацію кореневих каналів проводили 3 % розчином гіпохлориту натрію, який активували ультразвуком. Перед проведенням тимчасової obturaції кореневий канал промоили стерильною водою, просушили паперовими штафтами. Поєднали *ex tempore* компоненти медикаментозної композиції на основі 2% хлоргексидину, внесли їх в одноразовий шприц та через насадку ввели у кореневий канал (рис. 5.11, 5.12, 5.13).

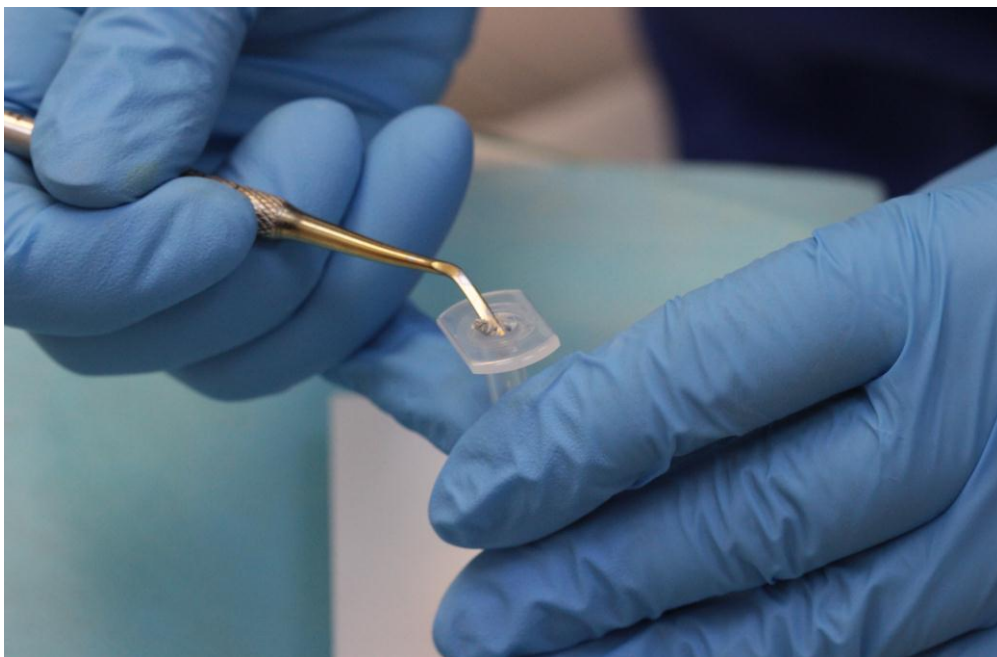


Рис. 5.11 Внесення в ендодонтичний шприц медикаментозної композиції на основі 2% хлоргексидину

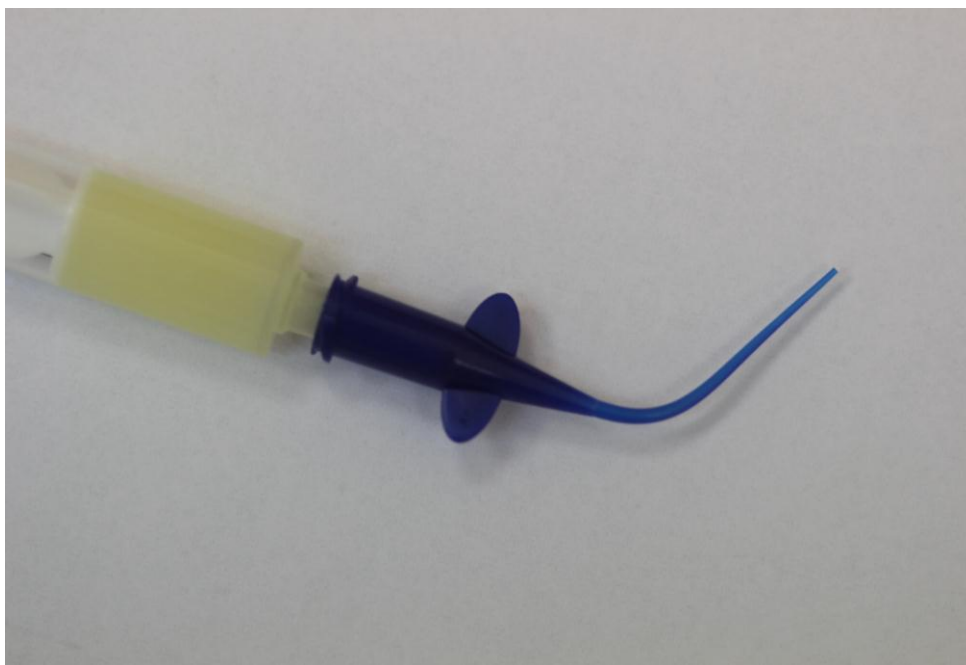


Рис. 5.12 Ендодонтичний шприц з насадкою для внесення медикаментозної композиції на основі 2% хлоргексидину в кореневий канал



Рис. 5.13 Внесення медикаментозної композиції на основі 2% хлоргексидину в кореневий канал через ендодонтичну насадку

Порожнину герметично закрили світлополімеризованою пов'язкою. Зуб зашинували металевим ретейнером.

В друге відвідування через три доби скарги у пацієнта відсутні. Слизова в ділянці проекції верхівки кореня зуба без змін. При перкусії біль відсутній. Після зняття ретейнеру та тимчасової пов'язки проведено іригацію кореневого каналу спочатку стерильною водою, а потім 3 % розчином гіпохлориту натрію, знову стерильною водою. Кореневий канал просушили паперовими штифтами та провели постійну обтурацію за методикою латеральної конденсації холодної гутаперчі (сілер- АН-Plus, філер- гутаперчеві штифти) і рентгенологічний контроль якості обтурації. Коронкову частину зуба герметично закрили фотополімерною пломбою та зашинували 41 зуб.

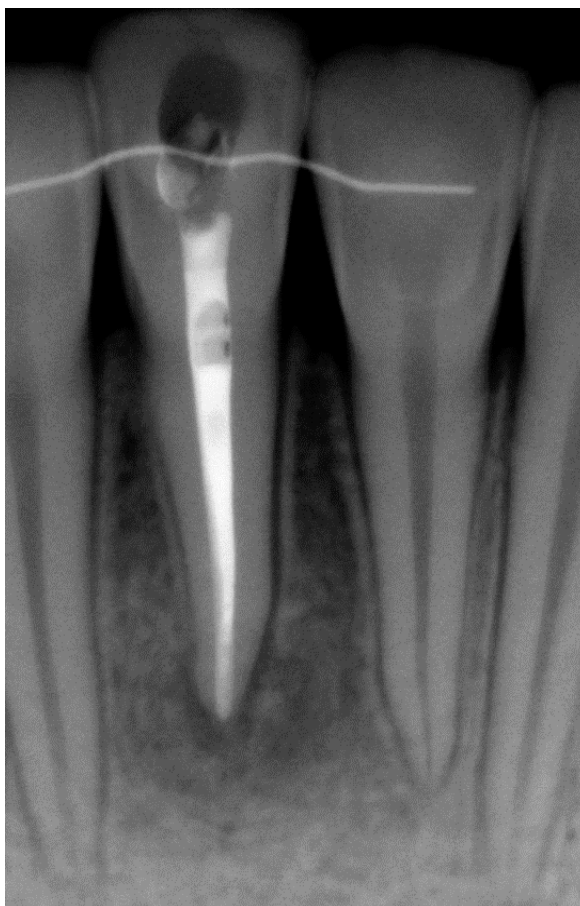


Рис. 5.14 Рентгенограма 41 зуба через 6 місяців після проведеного лікування. Відмічається зменшення зони просвітлення кісткової тканини в периапікальній ділянці.

Ефективність лікування оцінювали на підставі клінічних і рентгенологічних даних відразу після проведеного лікування, через 6 та 12 місяців(рис.5.14, рис.5.15).

За результатами рентгенологічного спостереження через 6 та 12 місяців зареєстровано редукцію вогнища інфекційно-запального процесу в периапікальних тканинах 41 зуба. Індекс РАІ через 6 місяців становив 2 бали та 1 бал через 12 місяців після проведеного лікування. Площа деструкції в периапікальній ділянці зменшилася з $3,98 \text{ мм}^2$ (до лікування) до $1,16 \text{ мм}^2$ та до $0,52 \text{ мм}^2$ через 6 та 12 місяців відповідно. Індекс гігієни порожнини рота 1.32 балів. Індекс РМА- 15.0 %. Загострення процесу чи рецидивів захворювання не відмічалось.



Рис. 5.15 Рентгенограма 41 зуба через 12 місяців після проведеного лікування. Відмічається зникнення зони просвітлення кісткової тканини в периапікальній ділянці.

Отже, результатами проведених клініко-рентгенологічних досліджень підтверджено доцільність застосування медикаментозної композиції на основі 2% хлоргексидину в лікуванні хворих із деструктивними формами періодонтитів. Запропонована методика введення медикаментозної композиції 2% хлоргексидину в кореневі канали хворим із ХГП скорочує терміни лікування.

5.3 Обґрунтування ефективності поєднаного застосування розроблених медикаментозних композицій на основі 2,5% тетрацикліну та на основі 2 % хлоргексидину при двоетапному лікуванні хронічного гранулематозного періодонтиту клініко-рентгенологічними та цитохімічними методами

Для обґрунтування ефективності поєднаного застосування розроблених медикаментозних композицій на основі 2,5% тетрацикліну та на основі 2 % хлоргексидину при двоетапному лікуванні ХГП в однокореневих зубах (різці,

ікла, премоляри верхньої і нижньої щелеп(окрім перших премолярів)) було залучено 31 особу, середній вік, яких склав $34,00 \pm 8,93$ років. Пацієнтів рандомізованим способом було розподілено на дві підгрупи. До ІБ підгрупи увійшло 14 пацієнтів, середній вік, яких склав $34,0 \pm 9,50$ років. До ІВ підгрупи увійшло 17 пацієнтів, середній вік, яких склав $34,00 \pm 8,35$ років. Пацієнтам ІБ підгрупи під час ендодонтичного лікування додатково застосовували медикаментозні композиції на основі 2,5% тетрацикліну та на основі 2 % хлоргексидину.

Проводили визначення гігієнічного стану порожнини рота. Оцінка гігієнічного стану порожнини рота продемонструвала відсутність достовірної різниці ($p=0.696$) індексу гігієни порожнини рота між ІБ ($1.49[0.99, 1.99]$ одиниць) та ІВ підгрупами ($1.49 [0.99, 1.74]$ одиниць). За результатами аналізу інтенсивності запальних процесів в тканинах пародонта не було виявлено достовірної різниці ($p=0.078$) рівня РМА між пацієнтами ІБ ($14.15[9.68, 19.33]$ одиниць) та ІВ ($15.00[6.70, 27.50]$ одиниць) підгруп. Також не було виявлено достовірної різниці ($p=0.996$) індексу КПВ між пацієнтами ІБ ($16.00[12.50, 19.25]$ одиниць) та ІВ($16.00[12.50, 19.00]$ одиниць) підгруп [78].

За результатами клініко-рентгенологічних досліджень зареєстровано позитивні зміни в периапікальній ділянці у хворих з ХГП. В ІБ підгрупі, де застосовували 2,5% тетрациклін та 2% хлоргексидин рівень показника індексу РАІ зменшився з $4,21 \pm 0,11$ балів до $2,14 \pm 0,23$ балу через 6 місяців та до $0,09 \pm 0,03$ балів через 12 місяців відповідно. Зниження рівня РАІ у пацієнтів ІБ підгрупи становило 97,88 %. В ІВ підгрупі, де застосовували гідроксид кальцію, рівень РАІ зменшився з $4,24 \pm 0,14$ балів до $2,47 \pm 0,24$ балів через 6 місяців та до $0,59 \pm 0,28$ балу через 12 місяців відповідно. Результати порівняльного аналізу лікування між підгрупами дослідження продемонстрували відсутність достовірної різниці ($p>0,05$) між показниками РАІ на початку лікування та через 6 місяців після лікування ($p=0,338$)

(таблиця 5.3). Однак, наявна достовірна різниця ($p=0,021$) рівня РАІ між підгрупами через 12 місяців після лікування.

Таблиця 5.3.

Рівень РАІ та площі периапікального дефекту у пацієнтів із гранулематозним періодонтитом до лікування, через 6 та 12 місяців після лікування по групах

№	Показники	ІІБ підгрупа	ІІВ підгрупа	p
1	РАІ до лікування, бали	4.21±0,11	4.24±0,14	0,907
	РАІ через 6 місяців після лікування, бали	2.14±0,23	2.47±0,24	0,338
	РАІ через 12 місяців після лікування, бали	0,09±0,03	0,59±0,28	0,021*
2	Площа периапікального дефекту до лікування, мм ²	3,29±0,11	3,34±0,11	0,718
	Площа периапікального дефекту через 6 місяців після лікування, мм ²	0,58±0,026	0,98±0,32	<0,001*
	Площа периапікального дефекту через 12 місяців після лікування, мм ²	0,03±0,03	0,64±0,024	<0,001*

* – достовірна різниця між групами

Результати визначення площі периапікального дефекту виявили наявність достовірної різниці ($p<0,001$) площі периапікального дефекту через 6 та 12 місяців після лікування, хоча на початку лікування не було достовірної різниці ($p=0,718$) між підгрупами (таблиця 1). В ІІБ підгрупі площа периапікального дефекту зменшилась з $3,29\pm0,11$ мм² до $0,58\pm0,026$ мм² через 6 місяців та до $0,03\pm0,03$ мм² через 12 місяців, тобто на 99,12 % за період спостереження. В ІІВ підгрупі площа периапікального дефекту зменшилась з $3,34\pm0,11$ мм² до $0,98\pm0,32$ мм² через 6 місяців та до

$0,64 \pm 0,024 \text{ мм}^2$ через 12 місяців, тобто на 80,84 % за аналогічний період спостереження (рисунок 5.16). Віддалені результати лікування не виявили достовірної різниці між підгрупами ($p > 0,05$).

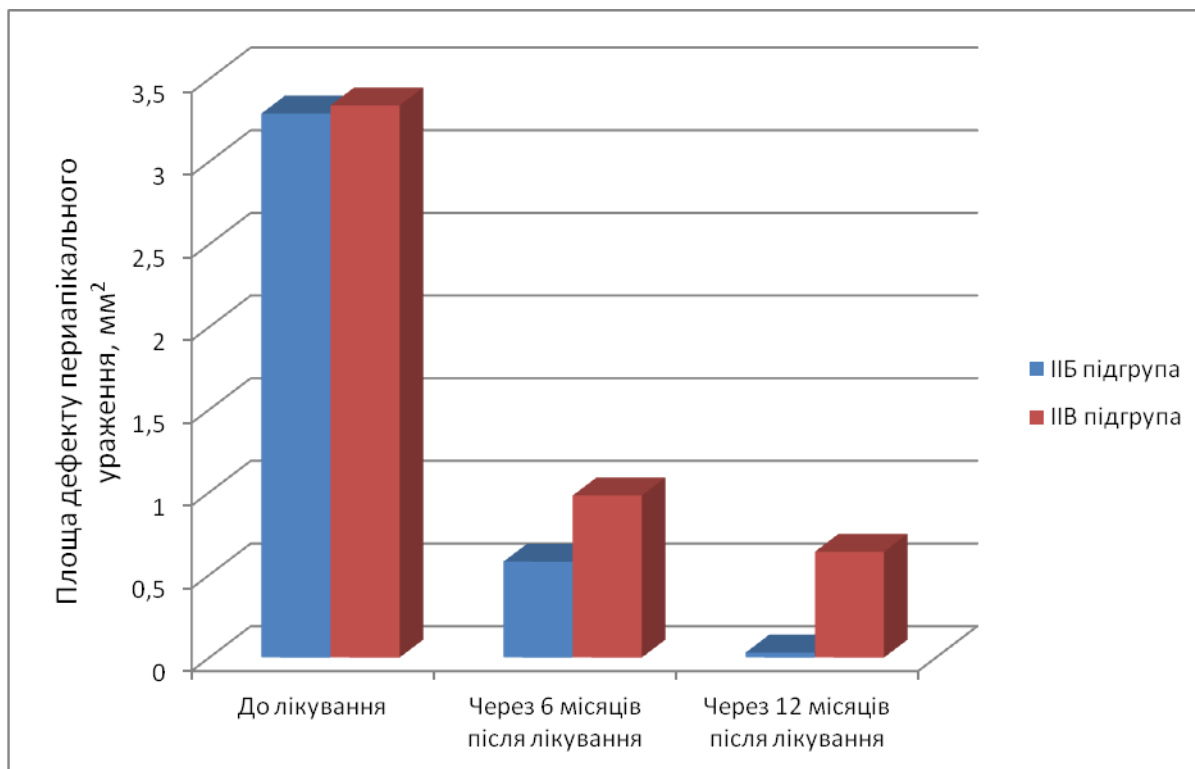


Рисунок 5.16. Динаміка змін площі периапікального дефекту у пацієнтів із хронічним гранулематозним періодонтитом до лікування, через 6 та 12 місяців після лікування по підгрупах

Проводили цитохімічну оцінку ефективності поєднаного застосування медикаментозних композицій на основі 2,5% тетрацикліну та на основі 2% хлоргексидину у пацієнтів із ХГП. Так, пацієнтка 35 років із скаргами на періодичний дискомфорт в ділянці кореня зуба та руйнування коронкової частини зуба 4.5, який раніше був відновлений реставрацією. При огляді було виявлено, що коронкова частина зуба 4.5 зруйнована на майже 70%, слизова в ділянці проекції верхівки кореня зуба без змін, при перкусії больові відчуття відсутні.

Ми дослідили особливості мікробного метаболізму у біофільмі в порожнині інфікованого кореневого каналу. Для цього до початку

препарування взято зішкряби зі стінки каріозної порожнини та з поверхні кореневого каналу на трьох рівнях. З каріозної порожнини зішкріб брали стоматологічним інструментом (екскаватором), з поверхні кореневого каналу - ендодонтичними інструментами. З відібраного матеріалу приготували відповідно чотири цитологічні препарати (рис.5.17-5.20), які фарбували за класичним протоколом забарвлення на живе-мертве комбінацією пропідія йодида для візуалізації пкДНК і мертвих клітин із SYTO9 для візуалізації живих клітин.

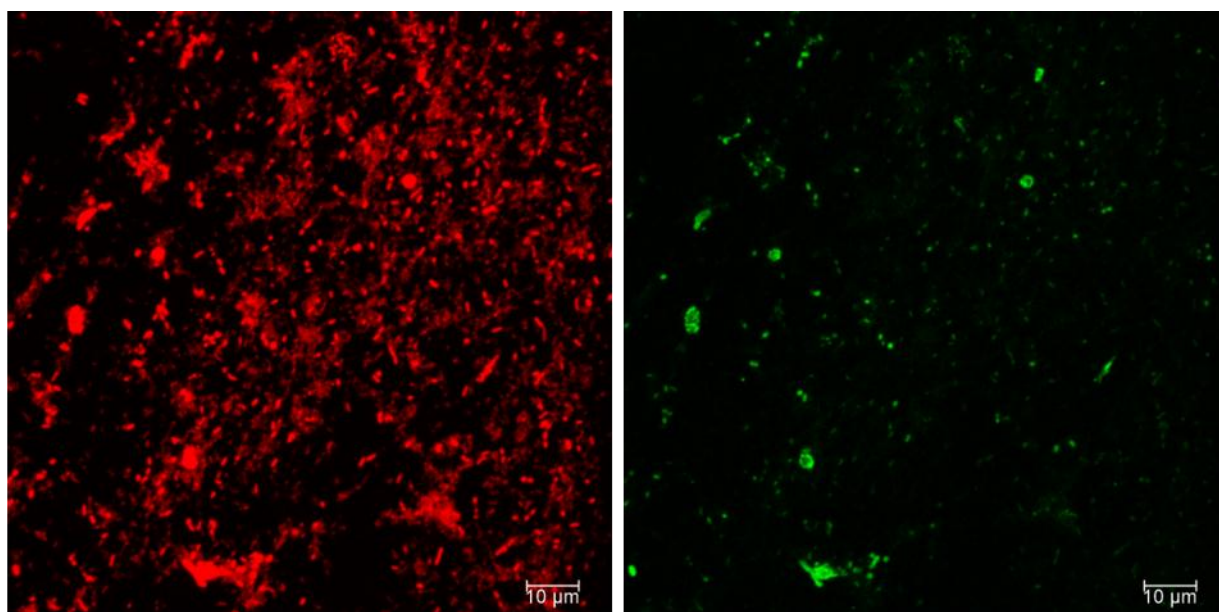


Рисунок 5.17- 5.18 Цитологічний препарат матеріалу з поверхні коронкової частини зуба пацієнта (зі стінки каріозної порожнини), хворого на ХГП до проведення курсу лікування, 2D мікроскопічне зображення. КЛСМ, фарбування пропідій йодидом для візуалізації пкДНК (червоний сигнал) і метаболічно неактивних бактеріальних клітин і SYTO9 для візуалізації метаболічно активних клітин (зелений сигнал).

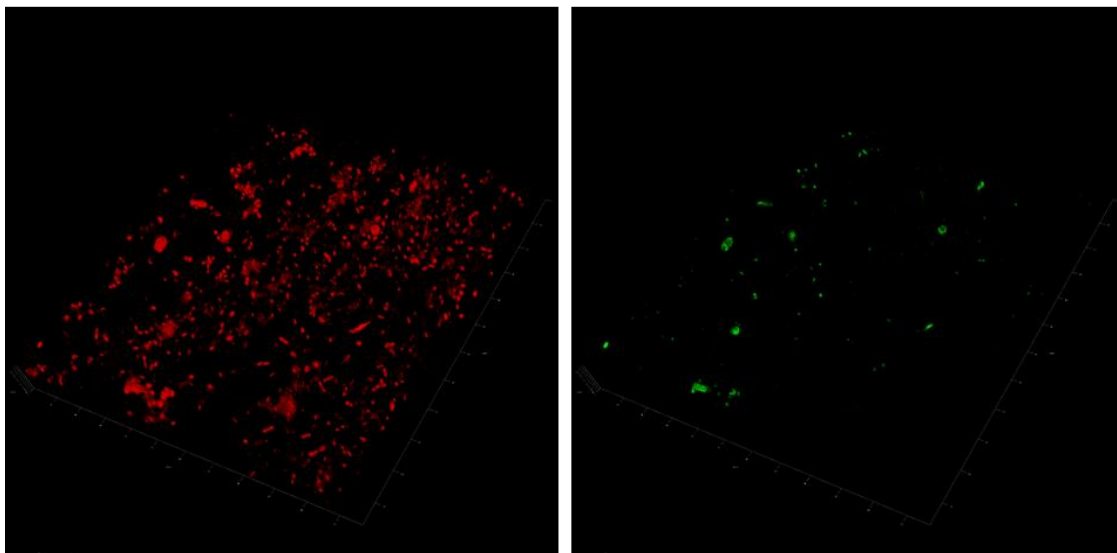


Рисунок 5.19- 5.20 Цитологічний препарат матеріалу з поверхні коронкової частини зуба пацієнта (зі стінки каріозної порожнини), хворого на ХГП до проведення курсу лікування, 3D мікроскопічне зображення. КЛСМ, фарбування пропідій йодидом для візуалізації пкДНК (червоний сигнал) і метаболічно неактивних бактеріальних клітин і SYTO9 для візуалізації метаболічно активних клітин (зелений сигнал).

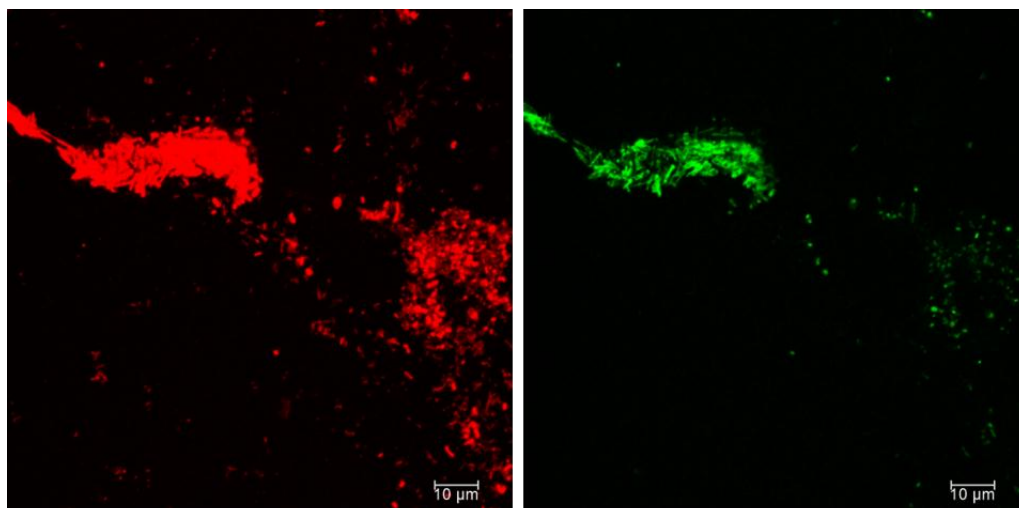


Рисунок 5.21- 5.22 Цитологічний препарат матеріалу з внутрішньої поверхні кореня зуба пацієнта (зі стінки каріозної порожнини), хворого на ХГП до проведення курсу лікування, 2D мікроскопічне зображення. КЛСМ, фарбування пропідій йодидом для візуалізації пкДНК (червоний сигнал) і метаболічно неактивних бактеріальних клітин і SYTO9 для візуалізації метаболічно активних клітин (зелений сигнал).

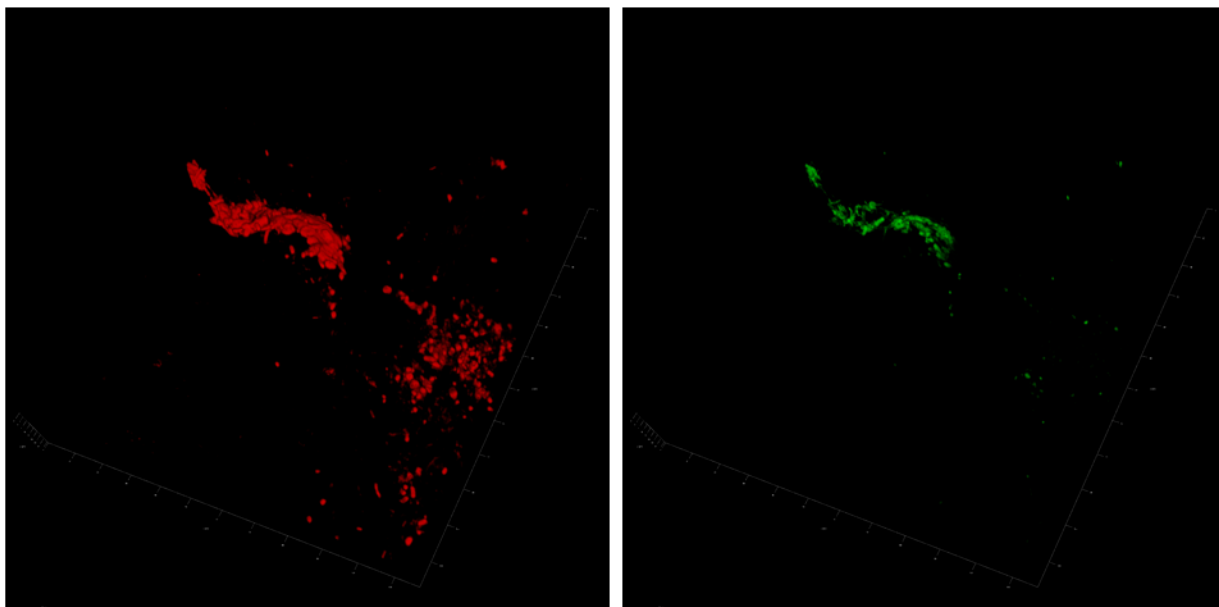


Рисунок 5.23- 5.24 Цитологічний препарат матеріалу з внутрішньої поверхні кореня зуба пацієнта (зі стінки каріозної порожнини), хворого на ХГП до проведення курсу лікування, 3D мікроскопічне зображення. КЛСМ, фарбування пропідій йодидом для візуалізації пкДНК (червоний сигнал) і метаболічно неактивних бактеріальних клітин і SYTO9 для візуалізації метаболічно активних клітин (зелений сигнал).

За результатами цитохімічного аналізу (рис.5.21- 5.24) встановлено, що загальна метаболічна активність біофільму в короневому каналі була високою, при чому, як у верхній частині (коронка зуба), так і у внутрішній частині кореневого каналу, про що свідчило інтенсивне забарвлення зеленим барвником, що відповідало активній мембрані та загальному активному метаболізму.

Таким чином, ХГП супроводжувався наявністю мікробного біофільму із загальною високою біосинтетичною та метаболічною активністю на всіх ділянках кореневого каналу, що свідчить про високу патогенність мікробіоти по відношенню до периапікальних тканин.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Пацієнтка Б., 35 років звернулася зі скаргами на руйнування частини зуба на нижній щелепі справа. Об'єктивно: обличчя симетричне, слизова порожнини рота чиста, волога, блідо- рожевого кольору. Коронкова частина 45 зуба зруйнована частково. При зондуванні по дну глибокої каріозної порожнини виявлено сполучення з порожниною зуба. Дентин пігментований. Реакція на термічні подразники відсутня. Слизова оболонка в проекції верхівки кореня 45 зуба без змін, безболісна при пальпації. При проведенні вертикальної та горизонтальної перкусії больові відчуття відсутні. Індекс гігієни порожнини рота 0.83. Індекс РМА- 6.7. Індекс КПВ- 11. Показники електроодонто-діагностики- більше 100 мкА. Рентгенологічно: в ділянці верхівки кореня 45 зуба виявлено просвітлення овальної форми з чіткими контурами розміром 1.98 мм на 1,5 мм. Індекс РAI- 4 бали. Площа периапікального дефекту- 2,98 мм².

Діагноз: хронічний гранулематозний періодонтит 45 зуба.

Лікування. Після антисептичної обробки порожнини рота в перше відвідування до початку роботи взято зішкряби з каріозної порожнини та внутрішньої поверхні кореневого каналу на трьох рівнях для контрольного цитохімічного аналізу. Ізоляція робочого поля. Проведено препарування каріозної порожнини та інструментальну обробку кореневого каналу ручними та ротаційними ендодонтичними інструментами з застосуванням розробленої медикаментозної композиції на основі 2,5 % тетрацикліну.

Іригацію кореневого каналу проводили 3,0 % розчином гіпохлориту натрію, який активували ультразвуком. Проведено додаткову стерилізацію кореневого каналу шляхом внесення в кореневий канал на 5 хвилин медикаментозної композиції на основі 2,5 % тетрацикліну перед тимчасовим пломбуванням, після чого добре промоили кореневий канал розчином гіпохлориту натрію та стерильною водою, просушили паперовими штифтами. Через ендодонтичну насадку ввели в кореневий канал

підготовлену медикаментозну композицію на основі 2% хлоргексидину під герметичну світлополімеризовану пов'язку.

В друге відвідування через три доби скарги у пацієнтки відсутні. Слизова в ділянці проекції верхівки кореня 45 зуба без змін. При перкусії біль відсутній. Після знімання тимчасової пов'язки та іригацію кореневого каналу стерильною водою взято зішкряби з каріозної порожнини та внутрішньої поверхні кореневого каналу на трьох рівнях для контрольного цитохімічного аналізу. Внесли в кореневий канал на 5 хвилин медикаментозну композицію на основі 2,5 % тетрацикліну перед постійним пломбуванням, ретельно промили розчином гіпохлориту натрію, потім стерильною водою та просушили паперовими штифтами. Провели постійну obturaцію кореневого каналу та рентгенологічний контроль якості obturaції. Порожнину герметично закрили світлополімеризованим матеріалом. В подальшому рекомендовано провести рентгенологічний контроль через 3 місяці і відновити коронкову частину зуба 45 ортопедичною конструкцією.

Матеріал зубного каналу після курсу лікування запропонованою медикаментозною композицією досліджувався там самим забарвленням на метаболічну активність (рис.5.23-5.28).

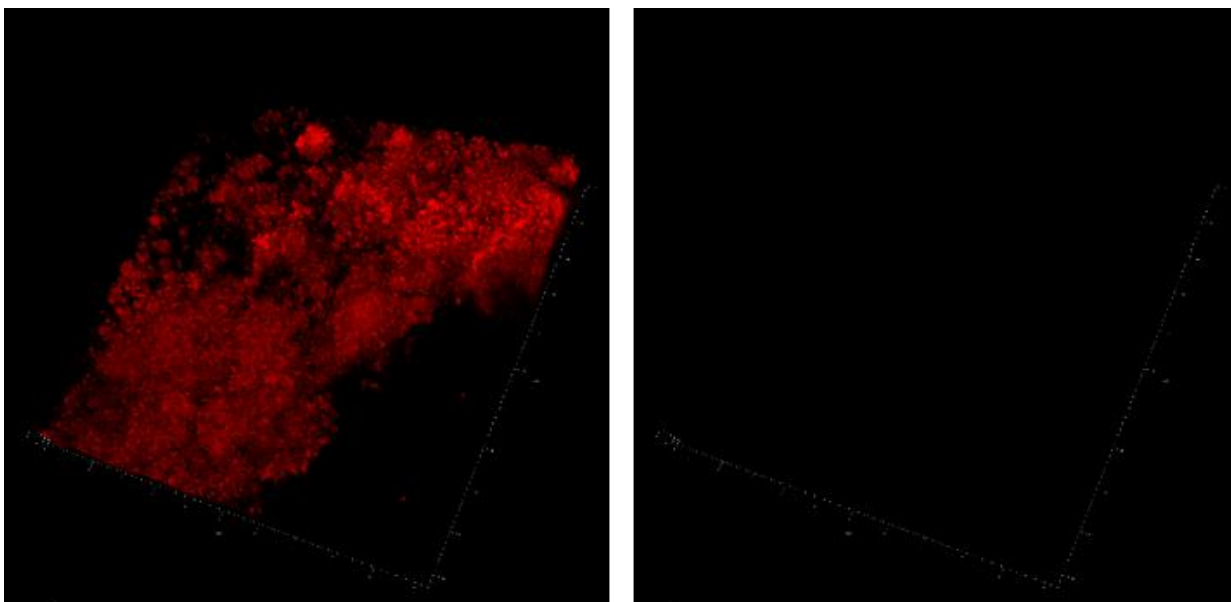


Рисунок 5.25- 5.26 Цитологічний препарат матеріалу з поверхні коронкової частини зуба пацієнта (зі стінки каріозної порожнини), хворого на ХГП після проведення курсу лікування запропонованою медикаментозною композицією, 3D мікроскопічне зображення. КЛСМ, фарбування пропідій йодидом для візуалізації пкДНК (червоний сигнал) і метаболічно неактивних бактеріальних клітин і SYTO9 для візуалізації метаболічно активних клітин (зелений сигнал).

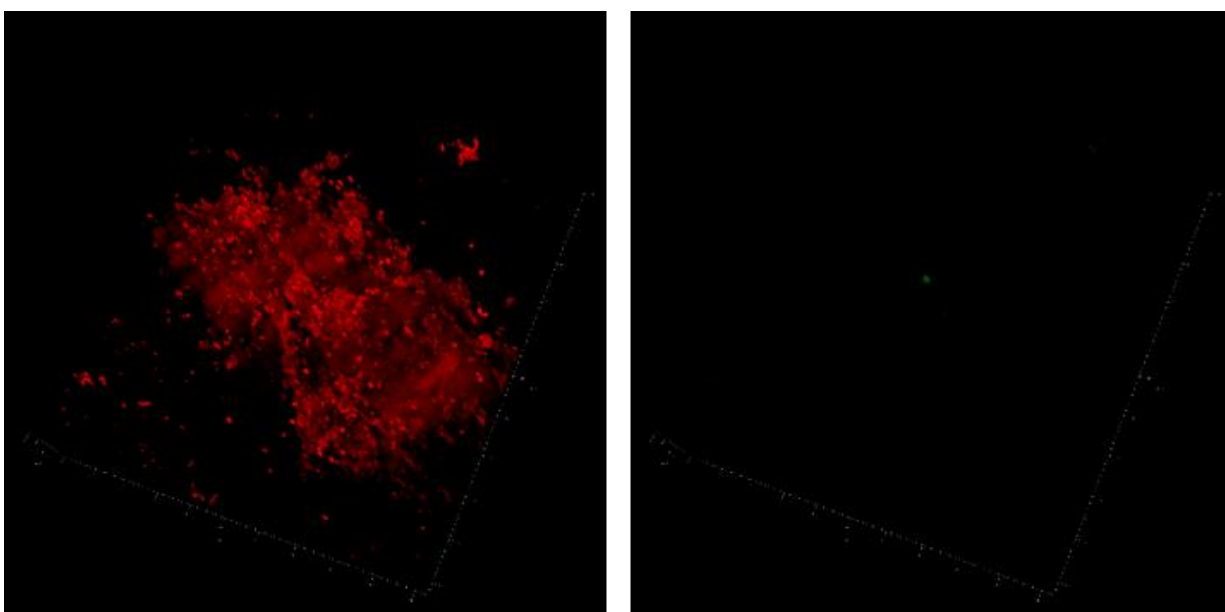


Рисунок 5.27- 5.28 Цитологічний препарат матеріалу з коронкової частини кореня зуба пацієнта (з поверхні кореневого каналу, коронкова третина), хворого на ХГП після проведення курсу лікування запропонованою

медикаментозною композицією, 3D мікроскопічне зображення. КЛСМ, фарбування пропідій йодидом для візуалізації пкДНК (червоний сигнал) і метаболічно неактивних бактеріальних клітин і SYTO9 для візуалізації метаболічно активних клітин (зелений сигнал).

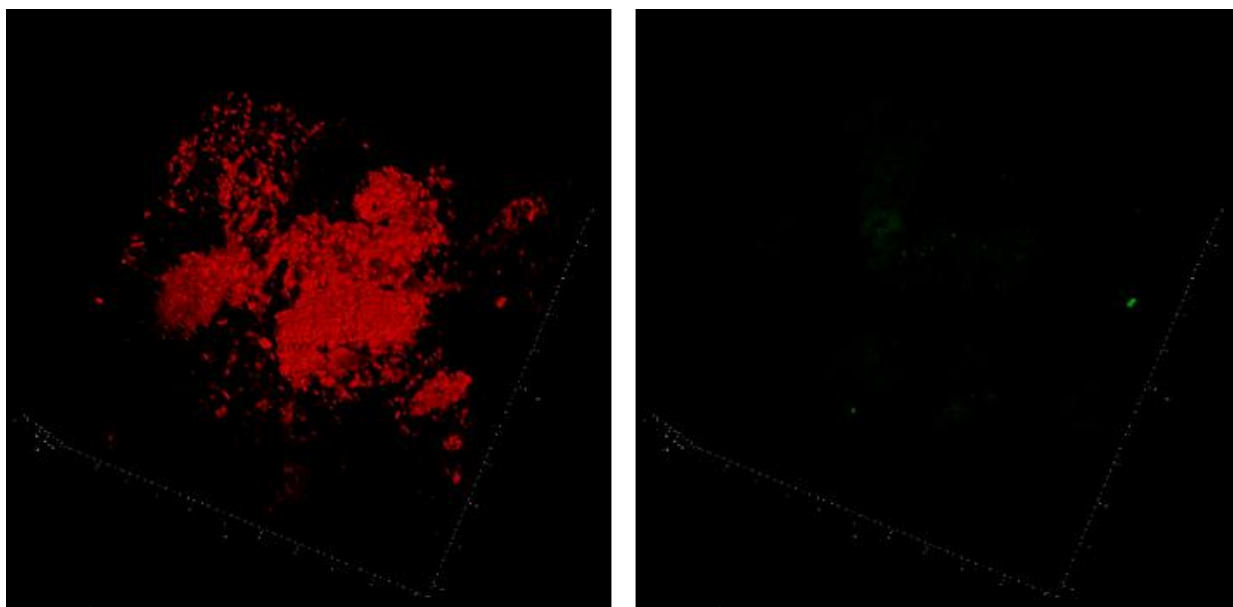


Рисунок 5.29- 5.30. Цитологічний препарат матеріалу з коронкової частини кореня зуба пацієнта (з поверхні кореневого каналу, середня частина), хворого на ХГП після проведення курсу лікування запропонованою медикаментозною композицією, 3D мікроскопічне зображення. КЛСМ, фарбування пропідій йодидом для візуалізації пкДНК (червоний сигнал) і метаболічно неактивних бактеріальних клітин і SYTO9 для візуалізації метаболічно активних клітин (зелений сигнал).

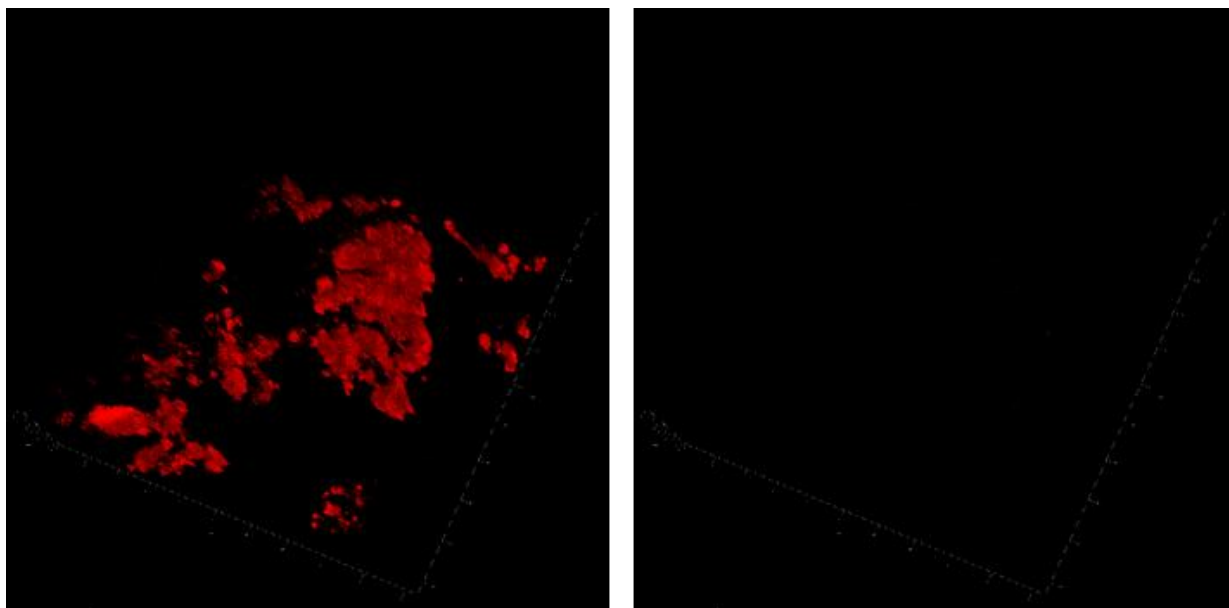


Рисунок 5.31- 5.32. Цитологічний препарат матеріалу з коронкової частини кореня зуба пацієнта (з поверхні кореневого каналу, апікальна частина), хворого на ХГП після проведення курсу лікування запропонованою медикаментозною композицією, 3D мікроскопічне зображення. КЛСМ, фарбування пропідій йодидом для візуалізації пкДНК (червоний сигнал) і метаболічно неактивних бактеріальних клітин і SYTO9 для візуалізації метаболічно активних клітин (зелений сигнал).

В результаті цитохімічного аналізу зразку після лікування встановлено, що загальна метаболічна активність біофільмів суттєво знизилась і майже відсутня (рис. 5.29-5.32, зелений сигнал). Таким чином, не дивлячись на те, що залишилась загальна органічна маса біофільмів у каналі зуба (рис. 5.30-5.33, червоний сигнал), вони не є життєздатними, тому лікування можна вважати успішним. Ми припускаємо, що загальна мікробна маса, яку ми спостерігаємо після лікування є мертвими залишками біофільмів у тканини зуба, які виходили у канал внаслідок успішного лікування. Таким чином, запропонована медикаментозна композиція виявилась ефективним антибактеріальним засобом проти біофільмів у каналі зуба.

Результати цитохімічного аналізу цитологічних зразків з каналу зуба при періодонтиті свідчать, що біофільм кореневого каналу у хворих з

деструктивними формами періодонтиту є динамічним та пластичним утворенням, яке структурно-функціонально змінюється відповідно до умов навколишнього середовища. Виявлені зміни в структурі та біологічних функціях мікробного біофільму в апікальній частині кореневого каналу свідчать про посилення його патогенних властивостей на периапікальні тканини, посилену індукцію амілоїних структур, формування стійкості мікроорганізмів до навколишніх факторів, антибактеріальних препаратів. Було проведено успішне лікування запропонованою медикаментозною композицією на основі тетрацикліну – антибіотику, що має високу активність по відношенню анаеробних бактерій, яке призвело до повного зникнення метаболічної активності в каналі зуба та припинення патологічного процесу.

Проводили порівняння ефективності лікування ХГП в два етапи між всіма підгрупами (ПА, ІБ та ІВ). Результати порівняльного аналізу рівня РАІ між підгрупами продемонстрували відсутність достовірної різниці ($p > 0,05$) між показниками РАІ на початку лікування, через 6 та через 12 місяців після лікування між підгрупами. Найбільше зниження рівня РАІ та найменші його показники були виявлені у пацієнтів ІБ підгрупи через 6 та 12 місяців.

Результати порівняльного аналізу визначення площі периапікального дефекту виявили наявність достовірної різниці ($p < 0,01$) площі периапікального дефекту через 6 та 12 місяців після лікування між підгрупами, хоча на початку лікування не було достовірної різниці ($p = 0,941$) між підгрупами (таблиця 5.4, рисунок 5.39). Площа периапікального дефекту у пацієнтів ПА підгрупи через 12 місяців після лікування була достовірно меншою ($p < 0,01$), порівняно із пацієнтами ІВ підгрупи (контрольної). Однак не було виявлено достовірної різниці через 6 місяців після лікування ($p = 0,123$). Площа периапікального дефекту у пацієнтів ІБ підгрупи була достовірно меншою, порівняно із площею периапікального дефекту пацієнтів ІВ підгрупи, як через 6 так і через 12 місяців після лікування ($p < 0,001$). Однак, достовірне зменшення ($p < 0,05$) площі периапікального ураження було

виявлено у всіх підгрупах через 6 та 12 місяців після лікування. Не було виявлено достовірної різниці ($p < 0,05$) між підгрупами у віддалених результатах лікування.

Таблиця 5.4

Результати визначення індексу PAI та площі периапікального дефекту у пацієнтів ПА, ПБ та ПВ підгруп

Показники	ПА підгрупа	ПБ підгрупа	ПВ підгрупа	p
Площа периапікального дефекту до лікування, мм ²	3,31±0,10	3,29±0,11	3,34±0,11	0,941
Площа периапікального дефекту через 6 місяців після лікування, мм ²	0,46±0,15	0,58±0,026	0,98±0,32	0,001*
Площа периапікального дефекту через 12 місяців після лікування, мм ²	0,09±0,06	0,03±0,03	0,64± 0,024	<0,001*

* – достовірна різниця між групами

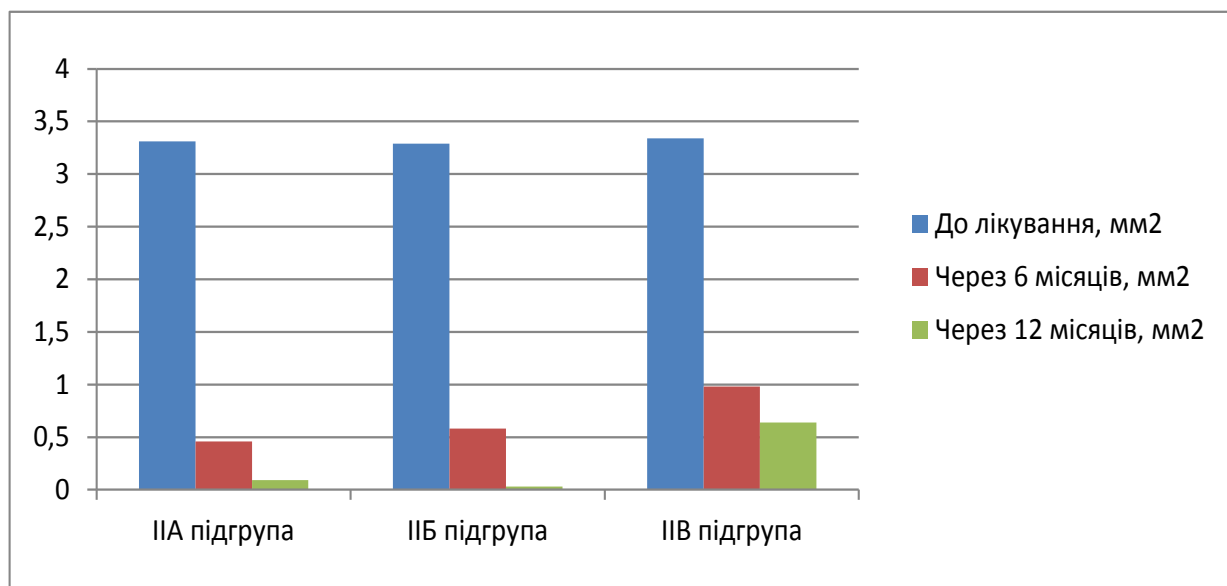


Рисунок 5.33. Площа периапікального ураження (мм²) до лікування, через 6 та 12 місяців після лікування по підгрупах

Таким чином, аналіз результатів проведеного порівняльного клініко-рентгенологічного дослідження лікування ХГП продемонстрував високу ефективність поєднаного застосування розроблених медикаментозних композицій на основі 2,5% тетрацикліну та 2% хлоргексидину в протоколі медикаментозної обробки системи корневих каналів. Висока клінічна ефективність запропонованого методу лікування зумовлена чутливістю патогенної мікрофлори інфікованого кореневого каналу до тетрацикліну та пролонгованою антибактеріальною дією хлоргексидину на систему корневих каналів, зменшенням запальних процесів в периапікальних тканинах, що позитивно сприяє процесу репаративної регенерації кісткової тканини в ділянці верхівки кореня. У пацієнтів, яким застосовували поєднання розроблених медикаментозних композицій на етапі інструментальної обробки кореневого каналу на основі 2,5% тетрацикліну та на етапі тимчасової obturaції з 2% хлоргексидину площа периапікального дефекту через 12 місяців після лікування зменшилась на 99,12%, що на 18,28 % більше ($p < 0,001$), ніж у пацієнтів, яким традиційно для тимчасової obturaції застосовували препарати з гідроокисом кальцію (зменшення площі

деструкції на 80,84%), отже, підвищується ефективність та скорочуються терміни ендодонтичного лікування.

Клінічний випадок 4

Пацієнтка Д., 24 років звернулася в клініку з бажанням відбілити зуби. Для додаткової діагностики стану зубо- щелепної системи була проведена комп'ютерна діагностика в ділянці верхньої та нижньої щелеп. Після проведеного рентгенологічного дослідження було виявлено обмежене просвітлення з чіткими контурами в ділянці верхівки кореня 21 зуба, розміром 2,15 на 1,7 мм(рис. 5.34- 5.35).

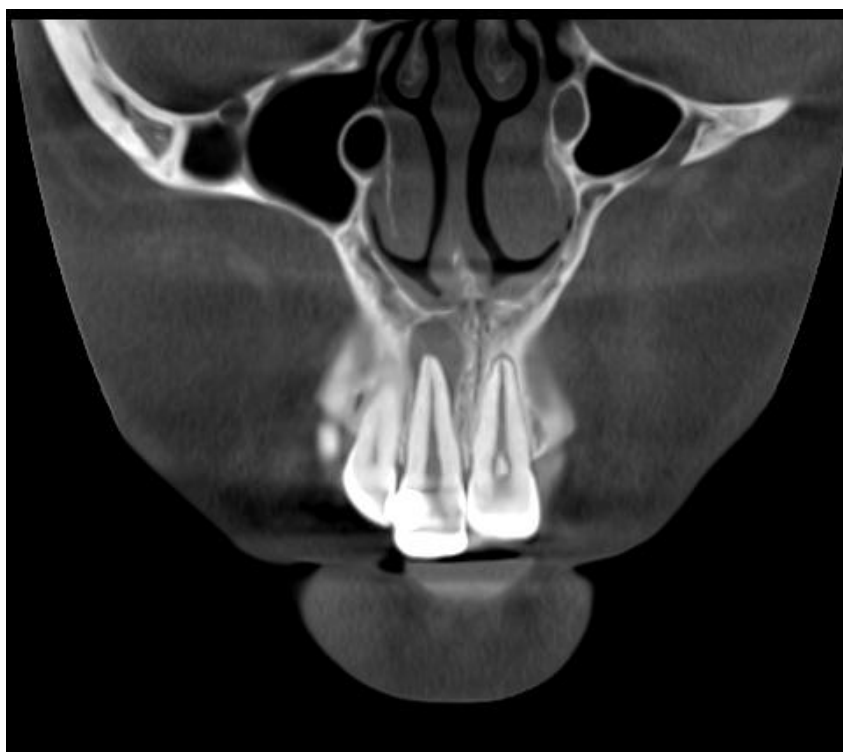


Рисунок 5.34 Дані комп'ютерної томографії 21 зуба до лікування. Вертикальний зріз. Просвітлення кісткової тканини в ділянці верхівки кореня.

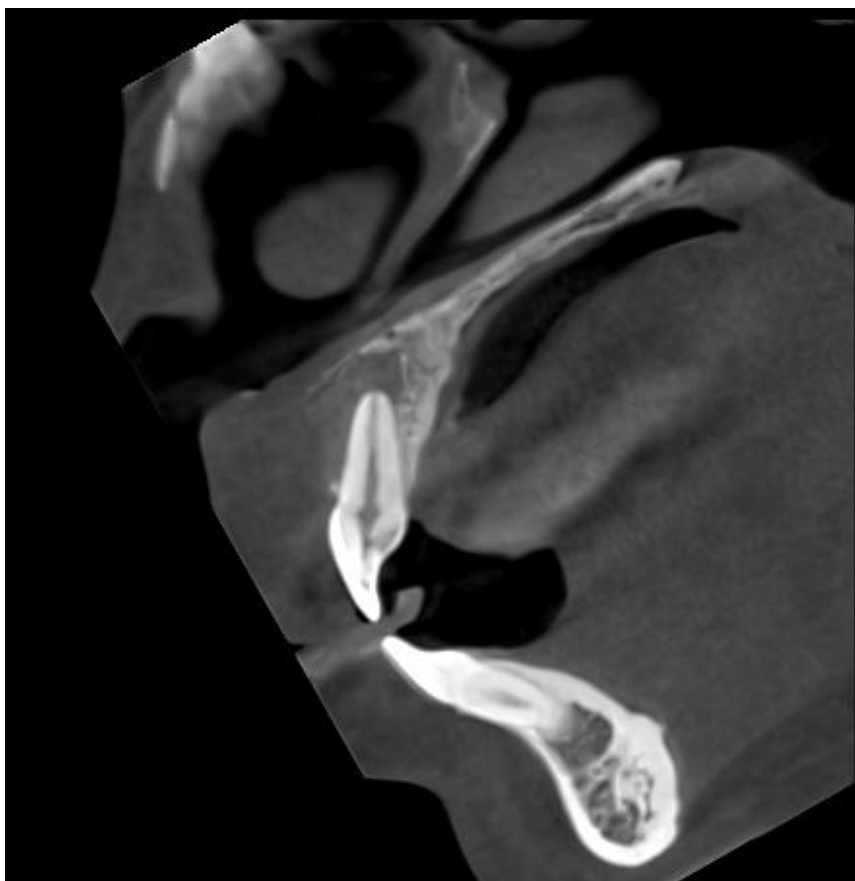


Рисунок 5.35 Дані комп'ютерної томографії 21 зуба до лікування. Сагітальний зріз. Просвітлення кісткової тканини в ділянці верхівки кореня.

Об'єктивно: обличчя симетричне. Індекс гігієни порожнини рота 0.99. Індекс РМА- 10.8. Індекс КПУ- 15. 21 зуб інтактний, не змінений у кольорі; реакція при дії термічних подразників відсутня; реакція на вертикальну і горизонтальну перкусію – безболісна; в проекції верхівки кореня слизова оболонка ясен незмінена, при пальпації безболісна. ЕОД – більше 100 мкА. Індекс РАІ- 4 бали. Площа периапікального дефекту- 3,6 мм².

Діагноз: хронічний гранулематозний періодонтит 21 зуба

Лікування. Після аплікаційної та інфільтраційної анестезії («Ультракаїн ДС») ізолювали робоче поле та створили прямий доступ до порожнини зуба. Провели інструментальну обробку кореневого каналу ручними та ротаційними ендодонтичними інструментами з застосуванням розробленої медикаментозної композиції на основі 2,5 % тетрацикліну, іригацію кореневого каналу проводили 3,0 % розчином гіпохлориту натрію з

активацією ультразвуком. Внесли в кореневий канал медикаментозну композицію на основі 2,5 % тетрацикліну та витримали експозицію в 5 хвилин, добре промили канал розчином гіпохлориту натрію та стерильною водою, просушили паперовими штифтами; через ендодонтичну насадку ввели в кореневий канал підготовлену медикаментозну композицію на основі 2% хлоргексидину. Герметично закрили коронкову частину зуба світлополімеризованою пов'язкою.

Через три доби продовжили лікування. Скарги у пацієнтки відсутні. Слизова в ділянці проекції верхівки кореня 21 зуба без змін. При перкусії більові відчуття відсутні. Зняли тимчасову пов'язку, провели іригацію кореневого каналу стерильною водою, внесли в кореневий канал на 5 хвилин медикаментозну композицію на основі 2,5 % тетрацикліну перед постійним пломбуванням, ретельно промили розчином гіпохлориту натрію, потім-стерильною водою, просушили паперовими штифтами. Провели постійну obturaцію кореневого каналу та рентгенологічний контроль. Порожнину відновили пломбою із фотополімерного матеріалу.

Ефективність лікування оцінювали на підставі клінічних і рентгенологічних даних відразу після проведеного лікування, через 6 та 12 місяців. За результатами рентгенологічного спостереження через 6 та 12 місяців зареєстровано редукцію вогнища інфекційно-запального процесу в періапікальних тканинах 21 зуба. Об'єктивно: Індекс гігієни порожнини рота 0.5. Індекс РМА- 2.15. Індекс РАІ через 6 місяців становив 2 бали та 0 балів через 12 місяців після проведеного лікування. Площа деструкції в періапікальній ділянці через 6 місяців зменшилася до 0,49 мм²; через 12 місяців- деструкція відсутня. Загострення процесу чи рецидивів захворювання після лікування та в процесі спостереження не відмічалось (рис. 5.36- 5.37).

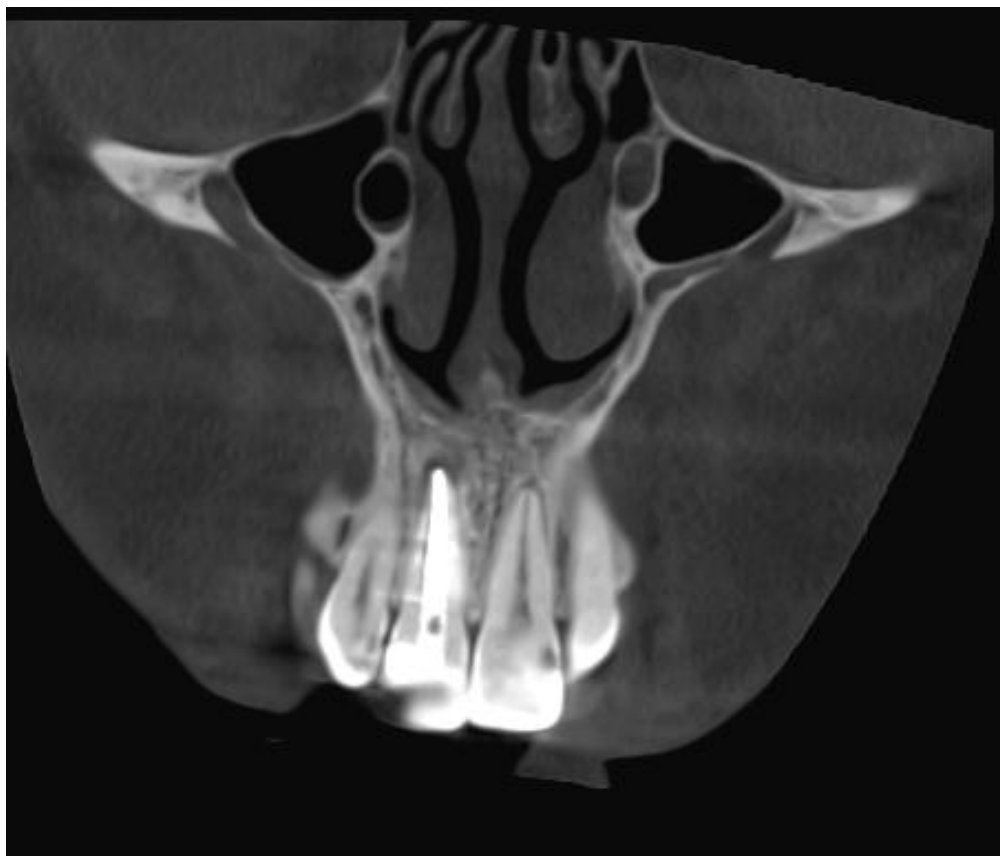


Рисунок 5.36 Дані комп'ютерної томографії 21 зуба через 6 місяців після лікування. Вертикальний зріз. Зменшення зони просвітлення кісткової тканини в ділянці верхівки кореня.

Об'єктивно: Індекс гігієни порожнини рота 0.5. Індекс РМА- 2.15. Індекс РАІ через 6 місяців становив 2 бали та 0 балів через 12 місяців після проведеного лікування. Площа деструкції в периапікальній ділянці через 6 місяців зменшилася до 0,49 мм²; через 12 місяців- деструкція відсутня. Загострення процесу чи рецидивів захворювання після лікування та в процесі спостереження не відмічалось.

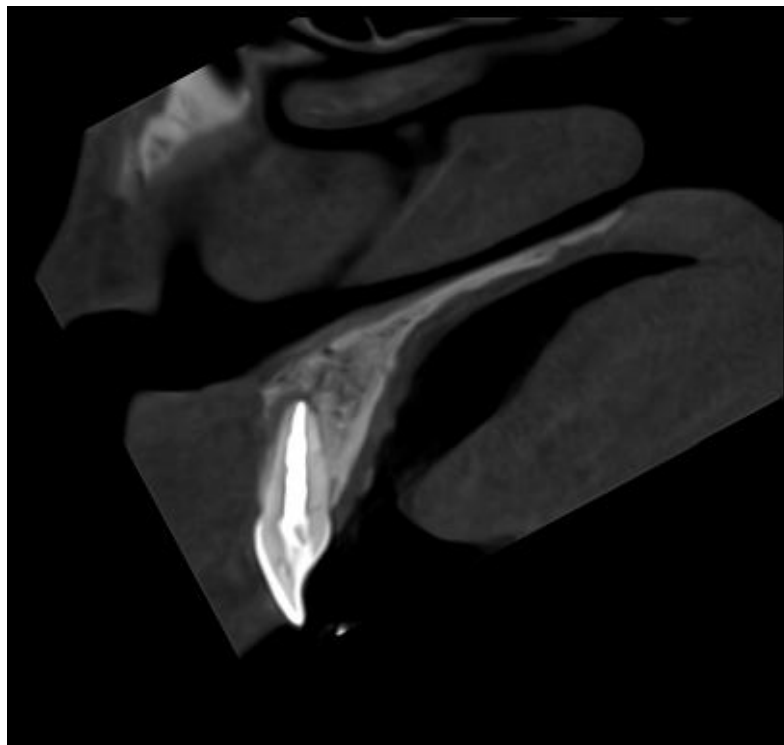


Рисунок 5.37 Дані комп'ютерної томографії 21 зуба через 6 місяців після лікування. Сагітальний зріз. Зона просвітлення кісткової тканини в ділянці верхівки кореня відсутня.

Отже, результати проведеного дослідження продемонстрували, що лікування інфікованих кореневих каналів із застосування розробленої нами медикаментозної композиції на основі 2% хлоргексидину та тетрацикліну підвищує ефективність ендодонтичного лікування про що свідчать зменшення показників PAI та достовірне зменшення площі периапікального ураження через 6 та 12 місяців після лікування.

Основні положення розділу висвітлені у наступних публікаціях:

1. Мазур І. П. Застосування медикаментозної композиції на основі тетрацикліну та аскорбінової кислоти при лікуванні деструктивних процесів у периапікальній ділянці / І. П. Мазур, С. В. Хлебас, Н. О. Бакшутова // Сучасна стоматологія. – 2019. – № 3. – С. 12–17. – URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/ss_2019_3_4

2. Мазур І. П. Клінічна ефективність лікування хронічного гранулематозного періодонтиту із застосуванням медикаментозної композиції на основі 2 % хлоргексидину / І. П. Мазур, С. В. Хлебас, Н. О. Бакшутова // East European Science Journal. – 2019. – part 3. – № 8. – Р. 53–58.

3. Khlyebas S. V. A comparative analysis of the clinical efficiency of the treatment of chronic granulomatous periodontitis using different protocols of drug treatment of the root canals / S. V. Khlyebas // [Вестник стоматології](#). – 2019. – № 3. – Р. 17–23

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Інфекційно-запальні процеси в периапікальних тканинах є одним із найбільш поширених захворювань зубо-щелепної системи. В структурі надання стоматологічної допомоги лікування хронічних періодонтитів складає близько 30% від загальної кількості звернень до лікувально-профілактичних закладів системи охорони здоров'я [1]. В державних закладах охорони здоров'я системи МОЗ України та в приватних клініках відзначається поступове збільшення питомої ваги пролікованих зубів з ускладненим карієсом до всіх пролікованих зубів: з 22,1 % (2008 р.) до 24,2% (2017р.) серед дорослого населення країни та дітей. У дорослих цей показник ще вище і в 2017 році він, в середньому, становив 28,35 % що на 3,75 % більше, ніж в 2008 році [11]. Разом із захворюваннями тканин пародонта ускладнення карієсу є однією із головних причин ранньої втрати зубів [2]. Наявність запальних захворювань тканин пародонту, як показали результати вивчення вмісту кореневого каналу в осіб з хронічним періодонтитом і різним станом пародонту (інтактний, гінгівіт, пародонтит), сприяє інфікуванню кореневого каналу. Активність пародонтопатогенної мікрофлори напряму залежить від ступеню деструкції пародонту. У бактерії, що відноситься до специфічної ендодонтальної мікрофлори- *Porphyromonas endodontalis* частота висівання в кореновому каналі виявлена в 100 % досліджуваних зразків. В кореневих каналах пацієнтів з генералізованим гінгівітом виявляли збільшення частоти та інтенсивності росту колоній таких мікроорганізмів, як *A. actinomycetem comitans*, *C.albicans*, *F.nucleatum*, *P.gingivalis*, *P. endodontalis* у всіх досліджуваних зразках. У пацієнтів з пародонтитом агресивна мікрофлора зустрічається найчастіше- з показниками колонієутворюючих одиниць до 10⁹. Виділяли бактерії з групи грам негативних облигатно- анаеробних паличок - *Porphyromonas endodontalis* (100 %), а також *P. intermedia*, *P. gingivalis*, фузобактерій,

Actinomyces і *S. sanguis*. Останні відносяться до пародонтопатогенної групи і мають виражені фактори інвазії і токсичності [18].

Несвоєчасне лікування та прогресування інфекційно-запальних процесів в периапікальній ділянці є вогнищем хронічної інтоксикації та сенсibilізації організму в цілому, а також може викликати розвиток гнійно-запальних процесів щелепно-лищевої ділянки та зумовлювати передчасне видалення зубів [2]. Важливу роль в сучасній ендодонтії відводять саме якісній дезінфекції системи кореневого каналу. Оскільки, не зважаючи на застосування новітніх технологій, таких як ендомотори та обертові NiTi-файли, апекслокатори, матеріали та методи ірригації та обтурації корневих каналів необхідність повторного ендодонтичного лікування є високою [31]. На результати проведеного ендодонтичного лікування впливають наступні помилки при маніпуляціях і клінічні фактори, які виділяють Estrela C із співавторами [65]: планування ендодонтичного лікування (відсутність планування лікування може спричинити невдачу лікування корневих каналів); діагностика захворювання пульпи та периапікальних тканин (слід уважно проводити диференційну діагностику захворювань); анестезія (біль під час лікування); підготовка доступу до порожнини зуба (наявність конкрементів в пульповій камері, кальцифікація, резорбція, вивих зуба (неправильне нахилення в дузі) або реставрація зуба, яка покриває коронкову частину може утруднити підготовку доступу до порожнини зуба та викликати ускладнення, що в свою чергу може впливати на створення ідеальної форми кореневого каналу, а створення надмірного доступу сприяє перфорації і робить зуб чутливим до коронкового/кореневого переломів); ізоляція кофердамом (мінімізує виникнення перехресної інфекції та запобігає нещасним випадкам, таким як аспірація та проковтування ендодонтичних інструментів, а також цитотоксичній дії подразнюючих речовин); підготовка кореневого каналу (вибір методу та ендодонтичного інструментарію, що використовується для лікування корневих каналів, а також досвід роботи лікаря є важливими аспектами; помилки при лікуванні корневих каналів

(перфорація, втрата робочої довжини, перелом інструментів, не знаходження всіх корневих каналів та інші) можуть виникнути через відсутність достатньої уваги лікаря); пломбування і повторне лікування корневих каналів (усунення незаповненого об'єму всередині кореня зуба є основною метою пломбування корневих каналів; створена форма кореневого каналу має безпосередній вплив на якість пломбування каналу; для якісного перелікування корневих каналів необхідно знайти причину невдачі та виправити помилки); відновлення ендодонтично лікованих зубів (вибір реставрації впливає на прогноз лікування; збереження залишкового кореневого дентину і коронкової частини зуба є основою для підвищення стійкості ендодонтично лікованих зубів; найкращим варіантом для відновлення цілісності зубів є зменшення часу, що минув від обробки корневих каналів і кінцевою реставрацією; втрата зубів через перелом або перфорацію, пов'язану з невідповідним вибором внутрішньоканального штифта); постопераційний біль (постопераційний біль компроментує лікаря; причинами периапікального болю є оклюзійна травма, виведення інструменту, медикаментів, сілери чи філеру (гутаперчі) за верхівку кореня зуба, а також вплив мікроорганізмів); подальше ведення ендодонтично лікованих зубів (відсутність диспансеризації).

Проведене дослідження складалось із чотирьох етапів (двох клінічних та двох лабораторних). На першому клінічному етапі проводили визначення поширеності хронічних форм періодонтитів у стоматологічних пацієнтів в залежності від віку та статі. На першому лабораторному етапі проводили цитохімічне дослідження мікробного біофільму корневих каналів зубів із деструктивними формами періодонтитів. На другому лабораторному етапі розробляли медикаментозні композиції для підвищення ефективності медикаментозної обробки корневих каналів. На другому клінічному етапі обґрунтовували ефективність застосування розроблених медикаментозних композицій на основі 2,5% тетрацикліну та на основі 2% хлоргексидину при одноетапному та двоетапному лікуванні ХГП.

Під час першого клінічного етапу проводили визначення поширеності хронічних форм періодонтитів у стоматологічних пацієнтів. Результати продемонстрували, що 185 (34,13%) пацієнти серед 542 обстежених стоматологічних пацієнтів мають різні види хронічних форм періодонтитів. В структурі хронічних періодонтитів переважав ХГП та складав 63,64% від загальної кількості хронічних періодонтитів. Отримані дані узгоджуються із дослідженнями Павленко О. В. та Майструка П. О. в яких підтверджено, що поширеність хронічного фіброзного пульпіту, хронічного фіброзного та гранулематозного періодонтитів серед населення м. Києва складає до 34% в залежності від віку [28].

Проведений аналіз поширеності хронічних форм періодонтитів у стоматологічних пацієнтів в залежності від статі продемонстрував, що у пацієнтів чоловічої статі наявність хронічних форм періодонтитів була достовірно частіше ($p=0,005$), порівняно із пацієнтами жіночої статі. При порівнянні поширеності різних хронічних форм періодонтитів у пацієнтів в залежності від гендерної приналежності виявили, що у чоловіків, всі форми хронічних періодонтитів зустрічалися частіше, однак достовірна різниця ($p=0,041$) була виявлена лише при порівнянні частоти виникнення хронічних гранулематозних періодонтитів. Шінкарук-Диковицька М. М. проводила дослідження на визначення частоти виникнення хронічних періодонтитів премоларів верхньої та нижньої щелепах у чоловіків віком 18-35 років у різних регіонах України. Результати дослідження продемонстрували, що частота виникнення ХГП на верхній щелепі досягала 6,3%, а хронічного фіброзного періодонтитів до 4,9% [8, 14 з бібліотеки]. Частота хронічного гранулематозного та хронічного фіброзного періодонтитів на нижній щелепі становить 1,4% та 1,5% відповідно.

Певну соматичну патологію можна спрогнозувати ще на доклінічному етапі, маючи дані популяційних досліджень частоти хронічного періодонтиту в даному регіоні. Кожен регіон має генетичне різноманіття і саме, встановлені відмінності частоти досліджуваних патологічних процесів зубів

дозволяють вибрати дизайн подальшого дослідження. Для того, щоб прийняти правильне рішення, потрібно враховувати рівень значущості результатів дослідження, які визначають силу асоціацій кожного індикатора ризику (частота, індексна оцінка і т. д.) з фенотиповими ознаками досліджуваних [36, 37]. Під час лабораторних етапів було проведено цитохімічне дослідження мікробного біофільму корневих каналів та розроблено дві медикаментозні композиції для покращення ендодонтичного лікування ХГП. Серед досліджуваних медикаментозних композицій за результатами лабораторних досліджень на визначення антибактеріальної активності розроблених медикаментозних композицій для подальшого дослідження була відібрана медикаментозна композиція X5 (в 100 грамах міститься: хлоргексидину діацетату – 2 гр, метронідазолу бензоату – 10 гр та гідрокортизону ацетату – 0.1 гр) та медикаментозна композиція T5 (в 100 грамах міститься: тетрацикліну гідрохлорид - 2.5г. та аскорбінової кислоти - 0.5г.). Порівняння розроблених композицій із медикаментозними препаратами, які застосовуються при ендодонтичному лікуванні (препарат на основі міноцикліну та препарат на основі гідроксиду кальцію і сульфату барію) продемонстрували кращі антибактеріальні властивості розроблених медикаментозних композицій, порівняно із існуючими препаратами. Krithikadatta J із співавторами проводили *in vitro* дослідження на визначення антимікробного впливу 2% гелю хлоргексидину, 2% гелю метронідазолу та біоактивного скла (S53P4) на *E. faecalis* в порівнянні із гідроксидом кальцію. Результати дослідження продемонстрували, що лише 2% хлоргексидиновий гель інгібував ріст *E. faecalis* на 100%. Не повністю інгібували ріст 2% гель метронідазолу (86,5%) та біоактивне скло (62,8%). Найгірше інгібував ріст *E. faecalis* гідроксид кальцію (58,5%). Автори прийшли до висновку, що 2% хлоргексидиновий гель був найбільш ефективний проти *E. faecalis*, порівняно із іншими засобами. Ghabraei 2018 із співавторами в дослідженні *in vitro* проводили визначення визначення та порівняння найкоротшого періоду часу, необхідного для потрійної антибіотичної пасти та пасти гідроксиду кальцію

із 2% хлоргексидину для усунення біоплівки *E. faecalis* із системи кореневих каналів однокорневих зубів. Виявили, що паста гідроксиду кальцію із 2% хлоргексидином дозволяє за короткий час усунути біоплівку *E. faecalis* зі стінок кореневих каналів порівняно з потрібної антибіотичної пастою. Мінімальний час, необхідний пасті гідроксиду кальцію із 2% хлоргексидином та потрібній антибіотичній пасті для виведення *E. faecalis* з системи кореневих каналів, становить три дні та сім днів відповідно. Delgado RJ із співавторами в своїх дослідженнях продемонстрували, що гідроксид кальцію та 2% хлоргексидиновий гель володіють антимікробною активністю проти *E. faecalis*. Однак, антимікробна активність хлоргексиду була набагато вищою, чим у гідроксиду кальцію [61].

Під час другого клінічного етапу проводили обґрунтування ефективності застосування розроблених медикаментозних композицій на основі 2,5 % тетрацикліну та на основі 2 % хлоргексидину при одноетапному та двоетапному лікуванні ХГП. Проводили обґрунтування ефективності застосування розробленої медикаментозної композиції на основі 2,5% тетрацикліну при проведенні одноетапного ендодонтичного лікування інфікованих корневих каналів. Рентгенморфометричні результати дослідження продемонстрували, що показники рівня РАІ через 6, 12 та 24 місяці після лікування у пацієнтів ІА підгрупи ($2,80 \pm 0,68$, $1,47 \pm 0,74$ та $1,00 \pm 0,54$ балів відповідно) були нижчими, порівняно із пацієнтами ІБ підгрупи ($2,93 \pm 0,59$, $1,73 \pm 0,59$ та $1,20 \pm 0,56$ балів відповідно), однак не було виявлено достовірної різниці ($p > 0,05$) між підгрупами. У пацієнтів ІА підгрупи площа периапікального дефекту через 6 та 12 місяців після лікування ($1,55 [1,16-1,68]$ мм² та $0,99 [0,84-1,14]$ мм² відповідно) була достовірно меншою ($p < 0,001$ та $p = 0,001$ відповідно), порівняно з пацієнтами ІБ підгрупи ($2,16 [1,80-2,27]$ мм² та $1,32 [1,17-1,42]$ мм² відповідно).

Haznedaroğlu F. та Ersev H. B. своїх дослідженнях продемонстрували, що застосування 1% тетрацикліну гідрохлориду та лимонної кислоти, як

кінцевих ірригантів достовірно краще ($p < 0,05$) видаляє змазаний шар, порівняно із гіпохлоритом натрію. Не було виявлено достовірної різниці ($p > 0,05$) у видаленні змазаного шару між тетрацикліну гідрохлоридом та лимонною кислотою, але тетрацикліну гідрохлорид менше демінералізує перитубулярний дентин [76]. Однак, Jungermann GB із співавторами в своїх дослідженнях продемонстрували, що в незначній кількості ендодонтальної мікрофлори виявляли різні гени резистентності (до 18%) до тетрацикліну [83]. Skuicaite N із співавторами в своїх дослідженнях продемонстрували, що близько 40% мікрофлори кореневого каналу є стійкою до тетрацикліну, а більше ніж 50% зі всіх анаеробів до метронідазолу [Skuicaite N 2010].

Проводили обґрунтування ефективності застосування розробленої медикаментозної композиції на основі 2% хлоргексидину при проведенні двоетапного ендодонтичного лікування ХГП. Результати продемонстрували вірогідне зменшення показника індексу РАІ через 6 та 12 місяців після проведеного лікування у пацієнтів як ПА підгрупи (до лікування 4,33 балів, через 6 місяців 2,47 балів, через 12 місяців 0,47 балів, $p < 0,001$), так і у пацієнтів ПБ підгрупи (до лікування 4,24 балів, через 6 місяців 2,49 балів, через 12 місяців 0,59 балів, $p < 0,001$). Порівняльний аналіз ефективності двох методів лікування продемонстрував нижчі показники індексу РАІ на 20,3% в групі дослідження із застосуванням 2% хлоргексидину порівняно з гідроокисом кальцію. За результатами порівняльного клініко-рентгенологічного дослідження доведено високу ефективність застосування композиції на основі 2% хлоргексидину для медикаментозної обробки системи корневих каналів у хворих із ХГП, достовірне зменшення площі периапікальних уражень, порівняно із пацієнтами ПБ підгрупи ($p < 0,001$).

Проводили обґрунтування ефективності поєднаного застосування розроблених медикаментозних композицій на основі 2,5% тетрацикліну та на основі 2 % хлоргексидину при двоетапному лікуванні ХГП. В ПБ підгрупі, де застосовували 2,5% тетрациклін та 2% хлоргексидин рівень показника індексу РАІ зменшився з $4,21 \pm 0,11$ балів до $2,14 \pm 0,23$ балу через 6 місяців та

до $0,09 \pm 0,03$ балів через 12 місяців відповідно. Зниження рівня PAI у пацієнтів ПБ підгрупи становило 97,88 %. В ПВ підгрупі, де застосовували гідроксид кальцію, рівень PAI зменшився з $4,24 \pm 0,14$ балів до $2,47 \pm 0,24$ балів через 6 місяців та до $0,59 \pm 0,28$ балу через 12 місяців відповідно. В ПБ підгрупі площа периапікального дефекту зменшилась з $3,29 \pm 0,11$ мм² до $0,58 \pm 0,026$ мм² через 6 місяців та до $0,03 \pm 0,03$ мм² через 12 місяців, тобто на 99,12 % за період спостереження. В ПВ підгрупі площа периапікального дефекту зменшилась з $3,34 \pm 0,11$ мм² до $0,98 \pm 0,32$ мм² через 6 місяців та до $0,64 \pm 0,024$ мм² через 12 місяців, тобто на 80,84 % за аналогічний період спостереження.

Отже застосування розроблених медикаментозних композицій на основі 2,5% тетрацикліну та на основі 2 % хлоргексидину демонструє кращі показники лікування, чим використання гідроксиду кальцію при двохетапному лікуванні ХГП. Однак, Жданова Н. О. в своїх дослідженнях прийшла до висновку, що пасти на основі гідроксиду кальцію мають сильний стимулюючий ефект для редукції кісткової тканини [13]. До подібних висновків прийшли і Петрушанко Т. О. із співавторами в своїх дослідженнях. Автори вважають, що застосування силерів на основі гідроксиду кальцію є доцільним при лікуванні деструктивних форм хронічних періодонтитів [30].

Враховуючи поширеність карієсу та його ускладнень, а також ускладнення, які виникають в результаті недостатньо якісно проведеного ендодонтичного лікування, більше уваги потрібно приділяти проведенню медикаментозної обробки системи інфікованих кореневих каналів.

Отже, проведення якісної дезінфекції системи кореневого каналу відіграє важливу роль в сучасній ендодонтії. Застосування розроблених медикаментозних композицій, ефективних для ерадикації періодонтопатогенної мікрофлори сприяє суттєвому зниженню біомаси мікробіоти кореневого каналу та метаболічної активності мікроорганізмів,

що клінічно проявляється достовірно вищою редукцією площі периапікального ураження.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретично-клінічне та наукове вирішення актуальної задачі ендодонтичної практики, яке полягає в удосконаленні медикаментозної терапії при проведенні лікування деструктивних форм хронічних періодонтитів.

1. Виявлено високу поширеність хронічних форм періодонтитів серед стоматологічних пацієнтів, що складає 34,13%, серед яких найчастіше зустрічався ХГП (23,06 %). Висока поширеність хронічних форм періодонтитів, зокрема ХГП, наявна, як у пацієнтів середнього (32,32%), так і молодого віку (34,54 %). Хронічні форми періодонтитів у пацієнтів чоловічої статі (40,39%) діагностувалися достовірно частіше ($p=0,005$), порівняно із пацієнтами жіночої статі (28,57%).

2. Цитохімічний аналіз мікробного біофільму при деструктивних формах періодонтиту продемонстрував високу метаболічну активність мікроорганізмів вздовж всього кореневого каналу, зменшення об'єму біомаси біофільму у кореновому каналі у напрямку верхівки кореня зуба та суттєві відмінності структури мікробного біофільму у залежності від зони кореневого каналу.

3. Мікробіологічними дослідженнями *in vitro* встановлено високу антибактеріальну ефективність медикаментозних композицій на основі 2,5% тетрацикліну та на основі 2% хлоргексидину, що підтверджено затримкою зон росту основних видів патогенної мікрофлори кореневого каналу у хворих із ХГП (*Enterococcus faecalis*: $26,1 \pm 0,84$ мм та $14,90 \pm 1,28$ мм відповідно; *Porphyromonas gingivalis* – $13,0 \pm 1,35$ мм та $17,0 \pm 1,35$ мм відповідно).

4. Застосування розробленої медикаментозної композиції на основі 2,5% тетрацикліну при одноетапному лікуванні ХГП сприяло зменшенню деструктивних проявів у периапікальній ділянці, що проявлялось достовірно вищою редукцією площі периапікального ураження через 6 та 12 місяців після лікування ($p < 0,001$ та $p = 0,001$ відповідно) у пацієнтів ІА підгрупи (1,55

[1,16, 1,68] мм² та 0,99 [0,84, 1,14] мм² відповідно), порівняно із пацієнтами ІБ підгрупи (2,16 [1,80, 2,27] мм² та 1,32 [1,17, 1,42] мм² відповідно).

5. Застосування розробленої медикаментозної композиції на основі 2% хлоргексидину при двоетапному лікуванні ХГП сприяло зменшенню деструктивних проявів у периапікальній ділянці, що проявлялось достовірно швидшим зменшенням ($p<0,05$) площі периапікального ураження через 6 та 12 місяців після лікування у пацієнтів ПА підгрупи ($0,46\pm0,15$ мм² та $0,09\pm0,06$ мм² відповідно), порівняно із пацієнтами ПВ підгрупи ($0,98\pm0,32$ мм² та $0,64\pm0,024$ мм² відповідно).

6. Клініко-рентгенологічними та цитохімічними методами дослідження доведено високу ефективність поєднаного застосування медикаментозних композицій на основі 2,5% тетрацикліну та на основі 2% хлоргексидину при двоетапному лікуванні ХГП, що проявляється суттєвим зниженням біомаси мікробіоти кореневого каналу, метаболічної активності мікроорганізмів та достовірним зменшенням площі периапікального ураження через 6 та 12 місяців після лікування ($0,58\pm0,026$ мм² та $0,03\pm0,01$ мм² відповідно), порівняно із пацієнтами, яким не застосовували дані композиції ($0,98\pm0,32$ мм² та $0,64\pm0,024$ мм² відповідно).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Висока поширеність (34,13%) та безсимптомний перебіг хронічних деструктивних періодонтитів, а саме хронічного гранулюючого періодонтиту (23,06%) зумовлює необхідність проведення рентгенологічних методів дослідження (ортопантомографія, комп'ютерна томографія) при проведенні щорічного професійного огляду пацієнтів.

2. При проведенні одноетапного лікування хронічного гранулематозного періодонтиту необхідно застосовувати розроблену медикаментозну композицію на основі 2,5% тетрацикліну: під час механічного препарування кореневого каналу ручними та ротаційними інструментами, а також вносити у кореневий канал на 5 хвилин перед постійним пломбуванням, після чого добре промивати розчином гіпохлориту натрію.

3. Для підвищення ефективності ендодонтичного лікування у два етапи необхідно у комплексному лікуванні застосовувати розроблені медикаментозні композиції на основі 2,5% тетрацикліну та на основі 2% хлоргексидину. Медикаментозну композицію на основі 2,5% тетрацикліну застосовувати під час механічної обробки кореневого каналу та витримувати 5-ти хвилинну експозицію перед тимчасовою obturaцією. Медикаментозну композицію на основі 2% хлоргексидину вводити на 3 доби через ендодонтичну насадку чи на стерильному інструменті під герметичну світлополімеризовану пов'язку. Під час другого відвідування промивати кореневий канал стерильною водою перед постійною obturaцією.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Альохіна О.В., Журочко О.І., Прокопенко О.П. Додаткові можливості діагностики хронічних форм періодонтиту. *Современная стоматология*. 2010. № 1 (50). С.10-15
2. Батіг В. М., Іваніцька О. В., Борисенко А. В., Линовицька О. В. Ефективність лікування хронічного періодонтиту з використанням депофореzu. *Буковинський медичний вісник*. 2017. Т. 21. № 1. С. 16-20.
3. Білозецький І. І. Клініко-патогенетичні механізми взаємозв'язку і взаємообтяження генералізованого пародонтиту у хворих з ревматоїдним артритом : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.22 / Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України. Київ, 2015. 172 с.
4. Бірюкова М. М., Соколова І. І., Худякова М. Б. Дезінфекція кореневих каналів: методи та засоби : навч.-метод. посібник. Харків. ХНМУ. 2016. 64 с.
5. Борисенко А. В., Кодлубовський Ю. Ю. Віддалені результати застосування лікувальної композиції для тимчасового заповнення кореневих каналів. *Современная стоматология*. 2015. № 5. С. 6-8.
6. Борисенко А. В., Паламарчук С. І. Вплив медикаментозної композиції на регенерацію експериментального дефекту кістки нижньої щелепи. *Науковий вісник Національного медичного університету імені О. О. Богомольця*. 2012. № 1. С. 12-19. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/nvnmu_2012_1_4
7. Борисенко А.В., Коленко Ю.Г., Семенова І.С. Мікробіологічна оцінка вмісту кореневих каналів зубів при ендодонтичному втручанні. *Современная стоматология*. 2017. № 5. С. 6-8.
8. Борисова И. В., Черкашин С. В. Результаты лечения деструктивных форм периодонтита с применением кальцийсодержащих материалов и

- профилактика осложнений в отдаленные сроки наблюдения.
Современная стоматология. 2010. №5. С. 18-21
9. Васильєва О.С. Порівняння клінічної ефективності двох методів іригації кореневих каналів при лікуванні періодонтиту. *Український науково- медичний молодіжний журнал: Спеціальний випуск*. 2016. № 2(94).
 10. Волосовець Т. М. Етіологічні та патогенетичні аспекти лікування і профілактики запальних та дистрофічно - запальних захворювань тканин пародонту, асоційованих з персистуючою вірусною інфекцією. *Новини стоматології*. 2011. № 2. С. 87-93. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ns_2011_2_18.
 11. Вороненко Ю. В. Павленко О. В., Мазур І. П. Стоматологічна допомога в Україні: основні показники діяльності за 2008 – 2018 роки. Кропивницький: Поліум, 2018. 212 с.
 12. Дудій П. Ф. Способи рентгенологічної діагностики репаративних процесів періапікальних тканин після лікування верхівкових періодонтитів. *Променева діагностика, променева терапія*. 2012. № 2-3. С. 18–22.
 13. Жданова Н. О. Вивчення відносної оптичної щільності кісткової тканини при лікуванні хронічного гранулематозного періодонтиту. *Світ медицини та біології*. 2016. № 3. С. 32-35.
 14. Жданова Н.О., Рябоконь Є.М. Сучасні аспекти лікування хронічних форм періодонтиту із використанням методу тимчасової obturaції кореневих каналів. *Вісник проблем біології і медицини*. 2015. Т. 2, № 4.- С.16-17
 15. Ішков М. О., Бурденюк І. П., Беліков О. Б. Антибактеріальна дія in vitro препаратів на поліетиленоксидній основі на мікрофлору кореневих каналів хворих на хронічний верхівковий періодонтит. *Клінічна та експериментальна патологія* 2010р. Т.9. N 3(33). С. 46-49

16. Казеко Л. А., Лобко С. С. Ирригационные растворы, хелатные агенты и дезинфектанты в эндодонтии : учеб.-метод. пособие. Минск : БГМУ, 2013. 48 с.
17. Кононова О.В. Сучасний стан ендодонтичного лікування періодонтиту зубів населення України. *Вісник проблем біології і медицини*. 2015. N2 Т.1. С. 22-28
18. Купчак О.И. Анализ микробного состава корневого канала у лиц с хроническим апикальным периодонтитом и воспалительными заболеваниями пародонта. *Мир Медицины и Биологии*. 2014. №2(44). С. 047-050
19. Мазур И. П., Новошицкий В.Е., Хлебас С.В. Медикаментозные средства, применяемые для обработки корневых каналов при проведении эндодонтического лечения. *Стоматология. Эстетика. Инновации*. 2018. Т. 2. № 4. С. 424-432.
20. Мазур І. П., С. В. Хлебас Futurabond U "VOCO" — універсальний адгезив подвійного твердіння для будь-яких випадків. *Новини стоматології*. 2014. № 4. С. 19-21. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ns_2014_4_7.
21. Мазур І. П., Хлебас С. В., Бакшутова Н. О. Застосування медикаментозної композиції на основі тетрацикліну та аскорбінової кислоти при лікуванні деструктивних процесів у периапікальній ділянці *Сучасна стоматологія*. 2019. № 3. С. 12-17. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/ss_2019_3_4
22. Мазур І. П., Хлебас С. В., Бакшутова Н. О. Клінічна ефективність лікування хронічного гранулематозного періодонтиту із застосуванням медикаментозної композиції на основі 2% хлоргексидину. *East European Science Journal*. 2019. Part 3. № 8. Р. 53-58.
23. Микробиологическая оценка эффективности медикаментозной обработки корневых каналов при периодонтите / Т. Л. Рединова и др. *Институт стоматол.* 2010. № 2. С. 58–59.

24. Митченко О. В. Порівняння сучасних методів лікування періодонтитів з використанням лазера довжиною хвилі 970 нм. *Вісник проблем біології і медицини*. 2014. Вип. 4(2). С. 202-204. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2014_4%282%29__45
25. Ніколішин А. К., Сідаш Ю. В. Сучасні методи медикаментозної обробки кореневих каналів при хронічних верхівкових періодонтитах Український стоматологічний альманах. 2010. № 3. С. 36-39. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Usa_2010_3_10
26. Новошицький В. Є. Рівень вітаміну D у пацієнтів із генералізованим пародонти том. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2016. Т. 16, № 4 (ч. 3). С. 218–222.
27. Павленко О. В., Вахненко О. М. Шляхи реформування системи надання стоматологічної допомоги населенню України. *Сучасна стоматологія*. 2013. №2. С. 180–181.2.
28. Павленко О.В., Майструк П.О. Аналіз поширеності карієсу та ускладненого карієсу в мешканців міста Києва. *Современная стоматология* 2013. №5. С. 16-18.
29. Палій О. В. Результати лікування хворих на хронічний верхівковий періодонтит за допомогою пробіотику і нітрату срібла. *Український стоматологічний альманах*. 2013. № 5. С. 32-34.
30. Петрушанко Т. О., Попович І. Ю, Семененко І. П. Порівняльна оцінка ефективності використання паст на основі гідроксиду кальцію на етапі лікування деструктивних форм хронічних верхівкових періодонтитів *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2014. Т. 14, Вип. 2. С. 97-99.
31. Потапчук А. М., Рак Ю.В., Мельничук Н.І., Миня О.Й. Використання лазерного випромінювання для дезінфекції кореневих каналів, інфікованих *Enterococcus faecalis*: стадія in vitro. *Новини стоматології*. 2015. №1 (82). С. 48-52.

32. Удод А. А., Фоміна Т. В. Ультразвук в ендодонтиї: можливості і перспективи. *Світ медицини та біології*. 2013 №4 С.116-119
33. Хлебас С. В. Сравнительная оценка чувствительности бактерий инфицированного корневого канала к медикаментозным препаратам. *Современная стоматология*. 2016. № 5. С. 5-8. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/ss_2016_5
34. Хлебас С. В., Новошицький В.Є. Поширеність клінічних форм хронічного періодонтиту в стоматологічних пацієнтів залежно від віку. *Клінічна стоматологія*. 2019. № 3. С. 18-24.
35. Хлебас С.В. Гендерні особливості поширеності клінічних форм хронічного періодонтиту у пацієнтів стоматологічного профілю. *Український медичний часопис*. 2020. – 1(2) (135)-I/II. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.135.170326
36. Шінкарук-Диковицька М. М. Частота хронічного періодонтиту, кістогранулем або кист різців та іклів у соматично здорових чоловіків із різних регіонів України. *Вісник Вінницького нац. мед. ун-ту*. 2015. Т. 19. № 1.-С.47-50
37. Шінкарук-Диковицька М. М. Регіональні особливості частоти хронічного періодонтиту, кістогранулем або кист премолярів у соматично здорових чоловіків за даними стоматологічного обстеження та комп'ютерної томографії. *Вісник морфології*. 2015. № 1, т. 21. С. 177 - 181.
38. Юнакова Н. М. Особливості клініко-рентгенологічних показників пацієнтів із хронічними періодонтитами та супутньою персистуючою герпесвірусною інфекцією. Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П.Л.Шупика. 2016. Вип. 25. С..496- 501
39. Юровська І.О. Клініко-морфологічні особливості перебігу та лікування хронічного періодонтиту в зубах з різним станом апікальної конструкції : автореф.дис.на здоб.наук.ступ.канд.мед.наук: 14.01.22. Київ. 2011. 20с

40. Abuhaimed The root canal shaping ability of WaveOne and Reciproc versus ProTaper Universal and Mtwo rotary NiTi systems / [Ahmed S Abu Haimed](#), [Tariq S Abuhaimed](#), [Paul E Dummer](#), [Susan T Bryant](#) // Saudi Endodontic Journal – 2017. - Vol. 7. - P. 8-15.
41. Agrafioti A., Tzimpoulas N.E., Kontakiotis E.G. Influence of dentin from the root canal walls and the pulp chamber floor on the pH of intracanal medicaments. *J Endod.* 2013 May;39(5).P.701-703.
42. Akbar I. Radiographic study of the problems and failures of endodontic treatment. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2015 Apr. Vol. 9(2).P.111-118.
43. Almyroudi A., Mackenzie D., McHugh S., Saunders W.P. The effectiveness of various disinfectants used as endodontic intracanal medications: An in vitro study. *J Endod.* 2002. Vol. 28. P. 163-167.
44. Alves F.R., Coutinho M.S., Gonçalves L.S. Endodontic-related facial paresthesia: systematic review. *J Can Dent Assoc.* 2014. 80:e13.
45. Arias-Moliz M.T.; Ferrer-Luque C.M.; Espigares-Garcia M.; Baca P. Enterococcus faecalis biofilms eradication by root canal irrigants. *J. Endod.* 2009. Vol. 35(5). P. 711–714
46. Baechtold M., da Cunha L. Souza E., Gabardo M., de Oliveira K., Baratto-Filho F., Leonardi D Effect of Endodontic Irrigation Protocols on Crown Fracture Resistance. *J Contemp Dent Pract.* 2018 Jul 1. Vol. 19(7). P.768-772.
47. Bansal R., Jain A. Overview on the Current Antibiotic Containing Agents Used in Endodontics .*N Am J Med Sci* . 2014. Vol. 6(8). P. 351-358.
48. Bansal R., Jain A. Overview on the Current Antibiotic Containing Agents Used in Endodontics. *N Am J Med Sci.* 2014. Vol. 6(8). P. 351-358.
49. Batinić M., Ročana M., Budimir A., Anić I., Bago I. Comparison of final disinfection protocols using antimicrobial photodynamic therapy and different irrigants after single-file reciprocating instrumentation against intracanal bacterial biofilm - an in vitro study. *Photodiagnosis Photodyn*

- Ther.* 2018 Oct 8. PII: S1572-1000(18)30275-8. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2018.10.006.
50. Beck J. D. The Periodontitis and Vascular Events (PAVE) pilot study: adverse events. *J. Periodontol.* 2008. Vol. 79, No 1. P. 90–96.
 51. Borzini L. Roberta Root Condò, Paolo De Dominicis, Casaglia A., Cerroni L. Canal Irrigation: Chemical Agents and Plant Extracts Against *Enterococcus faecalis*. *Open Dent J.* 2016. Vol. 10. P. 692–703.
 52. Bowen W.H., Burne R.A., We H., Koo H. Oral biofilms: pathogenes, matrix, and polymicrobial interactions in microenvironments. *Trends in Microbiology.* 2018. 26 (3),: 229-242
 53. Carbajal M.J.B. Antimicrobial effects of calcium hydroxide, chlorhexidine, and propolis on *Enterococcus faecalis* and *Candida albicans*. *J Investig Clin Dent.* 2014 Aug. Vol.5(3). P.194-200.
 54. Carreira C.de M., dos Santos S.S., Jorge A.O., Lage-Marques J.L. Antimicrobial effect of intracanal substances. *J Appl Oral Sci.* 2007 Oct. Vol. 15(5). P.453-458.
 55. Carvalho C.N., Freire L.G., Carvalho A.P., Duarte M.A. Bauer J., Gavini G. Ions Release and pH of Calcium Hydroxide-, Chlorhexidine- and Bioactive Glass-Based Endodontic Medicaments. *Braz Dent J.* 2016 May-Jun; Vol. 27(3). P.325-331.
 56. Carvalho C.N., Freire L.G., de Carvalho A.P., Siqueira E.L., Bauer J., Gritti G.C., de Souza J.P., Gavini G. The Influence of Dentine on the pH of Calcium Hydroxide, Chlorhexidine Gel, and Experimental Bioactive Glass-Based Root Canal Medicament *ScientificWorldJournal.* 2015;2015:686259. DOI: 10.1155/2015/686259. Epub 2015 Aug 4.
 57. Chhabra A., Dogra A., Garg N., Bhatia R., Sharma S., Thakur S. Clinical and radiographic assessment of periapical pathology in single versus multivisit root canal treatment: An in vivo study. *J Conserv Dent.* 2017 Nov-Dec. Vol. 20(6). P. 429-433.

58. Costa L., Tomé J.P., Neves M.G., Tomé A.C., Cavaleiro J.A., Faustino M.A., Cunha Â., Gomes N.C., Almeida A. Evaluation of resistance development and viability recovery by a non-enveloped virus after repeated cycles of aPDT *Antiviral Res.* 2011 Sep. Vol. 91(3). P. 278-82.
59. de Lima Guimarães N.L.S., Otoch H.M., de Andrade L.C., Ferreira C.M. et. al Microbiological evaluation of infected root canals and their correlation with pain. *RSBO.* 2012 Jan-Mar. Vol. 9(1). P. 31-7.
60. Dahlen G. Microbiological diagnostics in oral diseases. *Acta Odontol Scand.* 2006. Vol. 64, No 3. P.164–168.
61. Delgado R.J., Gasparoto T.H., Sipert C.R., Pinheiro C.R., Moraes I.G., Garcia R.B., Bramante C.M., Campanelli A.P., Bernardineli N. Antimicrobial effects of calcium hydroxide and chlorhexidine on *Enterococcus faecalis* *J Endod.* 2010 Aug. Vol. 36(8). P 389-93.
62. Devaraj S.; Jagannathan, N.; Neelakantan, P. Antibiofilm efficacy of photoactivated curcumin, triple and double antibiotic paste, 2% chlorhexidine and calcium hydroxide against *Enterococcus fecalis* in vitro. *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. 24797p.
63. Diogo P., Fernandes C., Caramelo F., Mota M., Miranda I.M., Faustino MAF, Neves MGPMS, Uliana MP, de Oliveira KT, Santos JM., Gonçalves T Antimicrobial Photodynamic Therapy against Endodontic *Enterococcus faecalis* and *Candida albicans* Mono and Mixed Biofilms in the Presence of Photosensitizers: A Comparative Study with Classical Endodontic Irrigants *Front Microbiol.* 2017 Mar 30. Vol.8. 498p.
64. Donyavi Z., Ghahari P., Esmaeilzadeh M., Kharazifard M., Yousefi-Mashouf R. Antibacterial Efficacy of Calcium Hydroxide and Chlorhexidine Mixture for Treatment of Teeth with Primary Endodontic Lesions: A Randomized Clinical. *Trial Iran Endod J.* 2016 Fall. Vol. 11(4).P.255-260.
65. Estrela C., Pécora J.D., Estrela C.R.A., Guedes O.A., Silva B.S.F., Soares C.J., Sousa-Neto M.D Common Operative Procedural Errors and Clinical

- Factors Associated with Root Canal Treatment *Braz Dent J.* 2017 Jan-Apr. Vol.28(2). P.179-190.
66. Figdor D., Gulabivala K. Survival against the odds: microbiology of root canals associated with post-treatment disease. *Endodontic Topics* 2011. Vol. 18. P. 62–77
 67. Gaetti-Jardim Júnior E., Landucci L.F., Lins S.A., Vieira E.M., de Oliveira S.R. Susceptibility of strict and facultative anaerobes Isolated from endodontic infections to metronidazole and beta-lactams *J Appl Oral Sci.* 2007 Dec. Vol. 15(6). P. 539-45.
 68. Ghabraei S., Bolhari B., Sabbagh M.M., Afshar M.S. Comparison of Antimicrobial Effects of Triple Antibiotic Paste and Calcium Hydroxide Mixed with 2 % Chlorhexidine as Intracanal Medicaments Against *Enterococcus faecalis* Biofilm. *J Dent (Tehran)*. 2018. Vol. 15(3). P. 151-160.
 69. Ghivari S.B., Bhattacharya H., Bhat K.G., Pujar M.A. Antimicrobial activity of root canal irrigants against biofilm forming pathogens- An in vitro study. *J Conserv Dent.* 2017 May-Jun. Vol. 20(3). P. 147-151.
 70. Gomes B.P., Souza S.F., Ferraz C.C., Teixeira F.B., Zaia A.A., Valdrighi L., Souza-Filho FJ. Effectiveness of 2% chlorhexidine gel and calcium hydroxide against *Enterococcus faecalis* in bovine root dentine in vitro. *Int Endod J.* 2003. Vol. 36(4). P.267-75.
 71. Gomes B.P., Vianna M.E., Zaia A.A., Almeida J.F., Souza-Filho F.J., Ferraz C.C. Chlorhexidine in endodontics. *Braz Dent J.* 2013. Vol. 24(2).P. 89-102.
 72. Good M., E, K.I.; Hussey D.L. Endodontic ‘solutions’ part 1: A literature review on the use of endodontic lubricants, irrigants and medicaments. *Dent. Update* 2012. Vol.39. P. 239–246.
 73. Guerreiro-Tanomaru J.M., Chávez-Andrade G.M., de Faria-Júnior N.B., Watanabe E., Tanomaru-Filho M. Effect of Passive Ultrasonic Irrigation on

- Enterococcus faecalis from Root Canals: An Ex Vivo. *Study Braz Dent J*. 2015 Jul-Aug. Vol. 26(4). P.342-346.
74. Gupta P.K., Mahajan U.P., Gupta K., Sheela N.V. Comparative evaluation of a new endodontic irrigant - mixture of a tetracycline isomer, an Acid, and a detergent to remove the intracanal smear layer: a scanning electron microscopic study. *J Int Oral Health*. 2015 Apr. Vol. 7(4). P.1-6.
 75. Haapasalo M.; Shen Y.; Wang Z.; Gao Y. Irrigation in endodontics. *Br. Dent. J*. 2014. Vol. 216. P. 299–303.
 76. Haznedaroğlu F, Ersev H. Tetracycline HCl solution as a root canal irrigant. *J Endod*. 2001 Dec. Vol. 27(12). P.738-40.
 77. Holland R., Gomes JE Filho, Cintra L.T.A, Queiroz ÍOA, Estrela C. Factors affecting the periapical healing process of endodontically treated teeth *J Appl Oral Sci*. 2017 Sep-Oct. Vol. 25(5). P. 465-476.
 78. Hou X.M., Su Z., Hou B.X. Post endodontic pain following single-visit root canal preparation with rotary vs reciprocating instruments: a meta-analysis of randomized clinical trials *BMC Oral Health*. 2017 May 25. Vol. 17(1). P. 86.
 79. Iqbal A. The Factors Responsible for Endodontic Treatment Failure in the Permanent Dentitions of the Patients Reported to the College of Dentistry, the University of Aljouf, Kingdom of Saudi Arabia *J Clin Diagn Res*. 2016 May. Vol. 10(5). ZC146-148.
 80. Jaiswal N., Sinha DJ., Singh UP., Singh K., Jandial U.A., Goel S. Evaluation of antibacterial efficacy of Chitosan, Chlorhexidine, Propolis and Sodium hypochlorite on Enterococcus faecalis biofilm : An in vitro study *J Clin Exp Dent*. 2017 Sep 1. Vol. 9(9). P. e1066-e1074
 81. Jose J., Krishnamma S., Peedikayil F., Aman S., Tomy N., Mariodan J.P. Comparative Evaluation of Antimicrobial Activity of QMiX, 2.5% Sodium Hypochlorite, 2% Chlorhexidine, Guava Leaf Extract and Aloe vera Extract Against Enterococcus faecalis and Candida albicans - An in-vitro Study *J Clin Diagn Res*. 2016 May. Vol. 10(5)P.ZC20-23.

82. Jungbluth, H.; Marending, M.; De-Deus G.; Sener B, Zehnder M. Stabilizing sodium hypochlorite at high pH: Effects on soft tissue and dentin. *J. Endod.* 2011. Vol. 37. P. 693–696.
83. Jungermann GB., Burns K., Nandakumar R., Tolba M., Venezia R.A., Fouad A.F. Antibiotic resistance in primary and persistent endodontic infections. *J Endod.* 2011 Oct. Vol. 37(10). P. 1337-44.
84. Karabucak B., Bunes A., Chehoud C., Kohli MR., Setzer F Prevalence of Apical Periodontitis in Endodontically Treated Premolars and Molars with Untreated Canal: A Cone-beam Computed Tomography Study *J Endod.* 2016 Apr. Vol. 42(4). P. 538-41.
85. Karkehabadi H., Yousefifakhr H., Zadsirjan S. Cytotoxicity of Endodontic Irrigants on Human Periodontal Ligament Cells *Iran Endod J.* 2018 Summer. Vol. 13(3). P. :390-394
86. Kaushik S.N., Scoffield J., Andukuri A., Alexander G.C., Walker T., Kim S., Choi S.C., Brott B.C., Eleazer P.D., Lee J.Y., Wu H., Childers N.K., Jun H.W., Park J.H., Cheon K. Evaluation of ciprofloxacin and metronidazole encapsulated biomimetic nanomatrix gel on *Enterococcus faecalis* and *Treponema denticola* *Biomater Res.* 2015 Jun. Vol. 19. P.9.
87. Khlyebas S. V. A Comparative analysis of the clinical efficiency of the treatment of chronic granulomatous periodontitis using different protocols of drug treatment of the root canals. *Вестник стоматологии.* 2019. № 3. P. 17-23
88. Kho P., Baumgartner J.C. A comparison of the antimicrobial efficacy of NaOCl/Biopure MTAD versus NaOCl/EDTA against *Enterococcus faecalis*. *J Endod.* 2006 Jul. Vol. 32(7).P. 652-5.
89. Kim S.G., Malek M., Sigurdsson A., Lin L.M., Kahler B. Regenerative endodontics: a comprehensive review. *International Endodontic Journal*, 2018. 51, P. 1367–1388.
90. Kolosowski K.P., Sodhi R.N., Kishen A., Basrani BR Qualitative analysis of precipitate formation on the surface and in the tubules of dentin irrigated

- with sodium hypochlorite and a final rinse of chlorhexidine or QMiX *J Endod.* 2014 Dec. Vol. 40(12). P. 2036-40.
91. Kowalski J., Gyrska P. Clinical and microbiological evaluation of biofilm-gingival interface classification in patients with generalized forms of periodontitis. *Pol J Microbiol.* 2014. No 63 (2). P.175–181.
 92. Krall E.A., Wehler C., Garcia R.I. et al. Calcium and vitamin D supplements reduce tooth loss in the elderly. *Am J Med.* 2001. No 111 (6). P. 452–456
 93. Krithikadatta J., Indira R., Dorothykalyani A.L. Disinfection of dentinal tubules with 2% chlorhexidine, 2% metronidazole, bioactive glass when compared with calcium hydroxide as intracanal medicaments. *J Endod.* 2007 Dec. Vol. 33(12). P. 1473-6.
 94. Kusumoto Y. Hirano H., Saitoh K. et al. Human gingival epithelial cells produce chemotactic factors interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein-1 after stimulation with *Porphyromonas gingivalis* via toll-like receptor 2. *J Periodontol.* 2004. No 75 (3). P. 370–379.
 95. Kutty S.K.N, Lekshmi M..S, Mohan A., Isaac L. Pulp tissue dissolution in endodontics- A review *International Journal of Applied Dental Sciences* 2017. Vol. 3(2). P. 193-196
 96. Layton G., Wu W.I., Selvaganapathy P.R., Friedman S., Kishen A. Fluid Dynamics and Biofilm Removal Generated by Syringe-delivered and 2 Ultrasonic-assisted Irrigation Methods: A Novel Experimental Approach *J Endod.* 2015 Jun. Vol. 41(6). P. 884-889.
 97. Lins R.X., de Oliveira Andrade A., Hirata Junior R., Wilson M.J., Lewis M.A., Williams D.W., Fidel R.A. Antimicrobial resistance and virulence traits of *Enterococcus faecalis* from primary endodontic infections *J Dent.* 2013 Sep. Vol. 41(9). P.779-786.
 98. Lotfi M., Vosoughhosseini S., Saghiri M.A., Zand V., Ranjkesh B., Ghasemi N. Effect of MTAD as a final rinse on removal of smear layer in ten-minute preparation time *J Endod.* 2012 Oct. Vol. 38(10). P. 1391-4.

99. M. V. R. S'a, F. V. Vier-Pelisser, M. S. Darcie, D. G. R. Smaniotto, F. Montagner, and M. C. Kuga, Pulp tissue dissolution when the use of sodium hypochlorite and EDTA alone or associated. *Revista Odonto Ciencia*. 2011. Vol. 26, № 2, P. 156–160.
100. Martinho F.C., Gomes C.C., Nascimento G.G., Gomes A.P.M., Leite F.R.M. Clinical comparison of the effectiveness of 7- and 14-day intracanal medications in root canal disinfection and inflammatory cytokines. *Clin Oral Investig*. 2018 Jan. Vol. 22(1). P. 523-530.
101. Misuriya A., Bhardwaj A., Bhardwaj A., Aggrawal S., Kumar P.P., Gajjarepu S. A comparative antimicrobial analysis of various root canal irrigating solutions on endodontic pathogens: an in vitro study *J Contemp Dent Pract*. 2014 Mar 1. Vol. 15(2). P. 153-60.
102. Mohammadi Z., Abbott P.V. The properties and applications of chlorhexidine in endodontics. *Int Endod J*. 2009. Vol. 42(4). P. 288-302.
103. Mohammadi Z., Giardino L., Palazzi F., Asgary S. Agonistic and Antagonistic Interactions between Chlorhexidine and Other Endodontic Agents: A Critical Review *Iran Endod J*. 2015 Winter. Vol. 10(1).P. 1-5.
104. Mohammadi Z., Shalavi S., Moeintaghavi A., Jafarzadeh H. A Review Over Benefits and Drawbacks of Combining Sodium Hypochlorite with Other Endodontic Materials. *The Open Dentistry Journal*, 2017. Vol. 11. P. 661-669
105. Mohammadi Z., Shalavi S., Yazdizadeh M Antimicrobial activity of calcium hydroxide in endodontics: a review. *Chonnam Med J*. 2012. Vol. 48(3). P. 133-140.
106. Moshynets O., Chernii S., Chernii V. et al. Losytskyy Fluorescent β -ketoenole AmyGreen dye for visualization of amyloid components of bacterial biofilms. *Methods and Applications in Fluorescence* 2020, Jul. 7, № 8(3) :035006. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32375137/>

107. Mozo S., Llena C., Forner L. Review of ultrasonic irrigation in endodontics: increasing action of irrigating solutions. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012 May 1. Vol. 17(3).P. 512-516.
108. Nagendrababu V., Jayaraman J., Suresh A., Kalyanasundaram S., Neelakantan P. Effectiveness of ultrasonically activated irrigation on root canal disinfection: a systematic review of in vitro studies *Clin Oral Investig*. 2018 Mar. Vol. 22(2). P. 655-670.
109. Narayanan L., Vaishnavi C. Endodontic microbiology. *J. Conserv Dent*. 2010. Vol.13. Issue : 4. P. 233-239.
110. Narayanan L.L., Vaishnavi C. Endodontic microbiology *J Conserv Dent*. 2010 Oct. Vol. 13(4) .P. 233-239.
111. Neelakantan P, Romero M, Vera J, Daood U, Khan AU, Yan A, Cheung GSP Biofilms in Endodontics-Current Status and Future Directions *Int J Mol Sci*. 2017 Aug 11. Vol. 18(8). PII: E1748. DOI: 10.3390/ijms18081748
112. Neelakantan, P.; Cheng, C.Q.; Mohanraj, R.; Sriraman, P.; Subbarao, C.; Sharma, S. Antibiofilm activity of three irrigation protocols activated by ultrasonic, diode laser or Er:YAG laser in vitro. *Int. Endod. J.* 2015. Vol. 48. P. 602–610.
113. Oettinger-Barak O., Sela M. N., Machtei E. E. Clinical and microbiological characterization of localized aggressive periodontitis: a cohort study. *Aust Dent J.* 2014. No 59 (2). P.165–171.
114. Ozdemir H.O. Buzoglu H.D., Calt S., Stabholz A.; Steinberg D. Effect of ethylenediaminetetraacetic acid and sodium hypochlorite irrigation on *Enterococcus faecalis* biofilm colonization in young and old human root canal dentin: In vitro study *J. Endod.* 2010. Vol. 36. P. 842–846
115. Palazzi F., Morra M., Mohammadi Z., Grandini S., Giardino L. Comparison of the surface tension of 5.25% sodium hypochlorite solution with three new sodium hypochlorite-based endodontic irrigants: Surface tension of endodontic irrigants. *Int Endod J.* 2012. Vol. 45(2). P. 129-135.

116. Patil A.A., Joshi S.B., Bhagwat S.V., Patil S.A. Incidence of Postoperative Pain after Single Visit and Two Visit Root Canal Therapy: A Randomized Controlled Trial *J Clin Diagn Res*. 2016 May. Vol. 10(5) . P. ZC09-12.
117. Paula V.A.C, Pinheiro D.S., Pedro R.L., Santos K.R.N., Primo L.G.S., Maia L.C. Microorganisms involved in endodontic infection of permanent teeth: A systemic review. *Afr J Microbiol Res*. 2013. Vol. 7(18). P. 1819-1826.
118. Pinheiro S.L., da Silva C.C., da Silva L.A., Cicotti M.P, Bueno CEDS, Fontana CE, Pagrion LR, Dalmora NP, Daque TT, de Campos FU Antimicrobial efficacy of 2.5% sodium hypochlorite, 2% chlorhexidine, and ozonated water as irrigants in mesiobuccal root canals with severe curvature of mandibular molars. *Eur J Dent*. 2018 Jan-Mar. Vol. 12(1).P. 94-99.
119. Prabhakar J., Senthilkumar M., Priya M.S., Mahalakshmi K., Sehgal P.K., Sukumaran V.G. Evaluation of antimicrobial efficacy of herbal alternatives (Triphala and green tea polyphenols), MTAD, and 5% sodium hypochlorite against *Enterococcus faecalis* biofilm formed on tooth substrate: An in vitro study. *J. Endod*. 2010. Vol. 36. P. 83–86.
120. Prather B.T., Ehrlich Y., Spolnik K., Platt J.A., Yassen G.H. Effects of two combinations of triple antibiotic paste used in endodontic regeneration on root microhardness and chemical structure of radicular dentine. *J Oral Sci*. 2014 Dec. Vol. 56(4). P. 245-251.
121. Priyanka S.R., Veronica. Flare-ups in endodontics - A Review. *J Dent and Med Sci*. 2013. Vol. 9(4). P. 26-31.
122. Rôças I.N., Siqueira J.F. Jr In vivo antimicrobial effects of endodontic treatment procedures as assessed by molecular microbiologic techniques. *J Endod*. 2011 Mar. Vol. 37(3). P. 304-310.
123. Rödiger T., Sedghi M., Konietschke F., Lange K., Ziebolz D., Hülsmann M. Efficacy of syringe irrigation, RinsEndo and passive ultrasonic irrigation in

- removing debris from irregularities in root canals with different apical sizes. *Int Endod J.* 2010 Jul. Vol. 43(7). P. 58158-9.
124. Rossi-Fedele G., Doğramaci E.J., Guastalli A.R., Steier L., de Figueiredo J.A. Antagonistic interactions between sodium hypochlorite, chlorhexidine, EDTA, and citric acid. *J Endod.* 2012 Apr. Vol. 38(4). P. 426-431.
 125. Rossi-Fedele G., Roberts A.P. A preliminary study investigating the survival of tetracycline resistant *Enterococcus faecalis* after root canal irrigation with high concentrations of tetracycline *Int Endod J.* 2007 Oct. Vol. 40(10) .P. 772-777.
 126. Saha S., Nair R., Asrani H. Comparative Evaluation of Propolis, Metronidazole with Chlorhexidine, Calcium Hydroxide and Curcuma Longa Extract as Intracanal Medicament Against *E.faecalis*- An Invitro Study *J Clin Diagn Res.* 2015 Nov. Vol. 9(11).P. ZC19-21.
 127. Sayin T.C., Serper A., Cehreli Z.C., Otlu H.G. The effect of EDTA, EGTA, EDTAC, and tetracycline-HCl with and without subsequent NaOCl treatment on the microhardness of root canal dentin *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. Endod.* 2007 Sep. Vol. 104(3).P. 418-24.
 128. Singh H. Microbiology of Endodontic Infections. *Journal of Dental and Oral Health.* 2016. Vol. 2. Issue 5 • 044
 129. Sipaviciute E., Maneliene R. Pain and flare-up after endodontic treatment procedures. *Stomatologija.* 2014. Vol. 16(1).P.25-30.
 130. Skucaite N., Peciuliene V., Vitkauskiene A., Machiulskiene V. Susceptibility of endodontic pathogens to antibiotics in patients with symptomatic apical periodontitis. *J Endod.* 2010 Oct. Vol. 36(10).P.1611-1616.
 131. So MVR, Fabiana Vieira Vier-Pelisser, Mirena Souza Darcie, Daniele Geni Rockenbach Smaniotto, Francisco Montagner, Milton Carlos Kuga Pulp tissue dissolution when the use of sodium hypochlorite and EDTA alone or associated. *Rev Odonto Cienc.* 2011. Vol. 26(2). P.156-160

132. Soares J.A., Roque de Carvalho M.A., Cunha Santos S.M., Mendonca R.M., Ribeiro-Sobrinho A.P., Brito-Junior M., Magalhaes P.P., Santos, M.H., de Macedo Farias L. Effectiveness of chemomechanical preparation with alternating use of sodium hypochlorite and EDTA in eliminating intracanal *Enterococcus faecalis* biofilm. *J. Endod.* 2010. Vol. 36. P. 894–898.
133. Su Y., Wang C., Ye L. Healing rate and post-obturation pain of single-versus multiple-visit endodontic treatment for infected root canals: a systematic review *J Endod.* 2011 Feb. Vol. 37(2). P. 125-132.
134. Tabassum S., Khan F.R. Failure of endodontic treatment: The usual suspects. *Eur J Dent.* 2016 Jan-Mar. Vol. 10(1). P. 144-147.
135. Taneja S., Mishra N., Malik S., Comparative evaluation of human pulp tissue dissolution by different concentrations of chlorine dioxide, calcium hypochlorite and sodium hypochlorite: An in vitro study. *Journal of Conservative Dentistry.* 2014. Vol. 17. №. 6. P. 541–545.
136. Tavares A., Carvalho C.M., Faustino M.A., Neves M.G., Tomé J.P., Tomé A.C., Cavaleiro J.A., Cunha A., Gomes N.C., Alves E., Almeida A. Antimicrobial photodynamic therapy: study of bacterial recovery viability and potential development of resistance after treatment. *Mar Drugs.* 2010 Jan 20. Vol. 8(1). P. 91-105.
137. Tello-Barbaran J.; Nakata H.M.; Salcedo-Moncada D.; Bramante C.M.; Ordinola-Zapata R. The antimicrobial effect of iodine-potassium iodide after cleaning and shaping procedures in mesial root canals of mandibular molars. *Acta Odontol. Latinoam.* 2010. Vol. 23. P. 244–247.
138. Tennert C., Drews A.M., Walther V., Altenburger M.J., Karygianni L., Wrbas K.T., Hellwig E., Al-Ahmad A. Ultrasonic activation and chemical modification of photosensitizers enhances the effects of photodynamic therapy against *Enterococcus faecalis* root-canal isolates. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2015 Jun. Vol. 12(2). P. 244-51.
139. Trindade T.F., Barbosa A.F.S., Castro-Raucci L.M.S, Silva-Sousa Y.T.C., Colucci V., Raucci-Neto W. Chlorhexidine and proanthocyanidin enhance

- the long-term bond strength of resin-based endodontic sealer. *Braz Oral Res.* 2018 May 24. Vol. 32. P.e44. DOI: 10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0044.
140. Upadya M., Shrestha A., Kishen A. Role of efflux pump inhibitors on the antibiofilm efficacy of calcium hydroxide, chitosan nanoparticles, and light-activated disinfection. *J. Endod.* 2011. Vol. 37. P. 1422–1426.
 141. Vallabhaneni K., Kakarla P., Avula S.S.J., Reddy N.V.G., Gowd M.P., Vardhan K.R. Comparative Analyses of Smear Layer Removal Using Four Different Irrigant Solutions in the Primary Root Canals - A Scanning Electron Microscopic Study. *J Clin Diagn Res.* 2017 Apr. Vol. 11(4). P. ZC64-ZC67.
 142. Vianna M.E., Horz H.P., Conrads G., Zaia A.A., Souza F.J., Gomes B.P. Effect of root canal procedures on endotoxins and endodontic pathogens. *Oral Microbiol Immun* 2007. Vol. 22 . P. 411-418.
 143. Wang J., Jiang Y., Chen W., Zhu C., Liang J. Bacterial flora and extraradicular biofilm associated with the apical segment of teeth with post-treatment apical periodontitis. *J Endod.* 2012 Jul. Vol. 38(7). P. 954-959.
 144. Wang Y., Guo L.Y., Fang H.Z., Zou W.L., Yang Y.M., Gao Y., Yang H., Hu T. An in vitro study on the efficacy of removing calcium hydroxide from curved root canal systems in root canal therapy *Int J Oral Sci.* 2017 Jun. Vol. 9(2). P. 110-116.
 145. Widjiastuti I., Rudyanto D., Yuanita T., Bramantoro T., Aries Widodo W. Cleaning Efficacy of Root Canal Irrigation with Positive and Negative Pressure System *Iran Endod J.* 2018 Summer. Vol. 13(3). P. 398-402.
 146. Wong A.W., Zhang C., Chu C.H. A systematic review of nonsurgical single-visit versus multiple-visit endodontic treatment. *Clin Cosmet Investig Dent.* 2014 May 8. Vol. 6. P.45-56.
 147. Wong A.W., Zhang S., Li S.K., Zhu X., Zhang C., Chu C.H. Incidence of post-obturation pain after single-visit versus multiple-visit non-surgical

- endodontic treatments. *BMC Oral Health*. 2015 Aug 14. Vol. 15. P. 96. DOI: 10.1186/s12903-015-0082-y.
148. Wong D.T., Cheung G.S. Extension of bactericidal effect of sodium hypochlorite into dentinal tubules. *J. Endod*. 2014. Vol. 40. P. 825–829.
 149. Wu D., Fan W., Kishen A., Gutmann J.L., Fan B. Evaluation of the antibacterial efficacy of silver nanoparticles against *Enterococcus faecalis* biofilm. *J Endod*. 2014 Feb. Vol. 40(2). P. 285-290.
 150. Yamaguchi M., Noiri Y., Itoh Y., Komichi S., Yagi K., Uemura R. Naruse H., Matsui S., Kuriki N., Hayashi M., Ebisu S. Factors that cause endodontic failures in general practices in Japan. *BMC Oral Health*. 2018 Apr 27. Vol. 18(1).P. 70. DOI: 10.1186/s12903-018-0530-6.
 151. Yang Y., Shen Y., Wang Z., Huang X., Maezono H., Ma J., Cao Y., Haapasalo M. Evaluation of the Susceptibility of Multispecies Biofilms in Dentinal Tubules to Disinfecting Solutions. *J. Endod*. 2016. Vol. 42. P. 1246–1250. .
 152. Ye W.H., Fan B., Purcell W., Meghil M.M., Cutler C.W., Bergeron B.E., Ma J.Z., Tay F.R., Niu L.N. Anti-biofilm efficacy of root canal irrigants against in-situ *Enterococcus faecalis* biofilms in rootcanals, isthmuses and dentinal tubules. *J Dent*. 2018 Oct 5. PII: S0300-5712(18)30362-2. DOI: 10.1016/j.jdent.2018.10.002.
 153. Zehnder M. Root canal irrigants. *J. Endod*. 2006. Vol. 32. P. 389–398.