

АЙВАЗЯН ВААН ВАРДАНОВИЧ

**РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПАРОДОНТИТА ЛЕГКОЙ
И СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
ИММОБИЛИЗИРОВАННОГО ПРОБИОТИКА**

3.1.7. – Стоматология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Гажва Светлана Иосифовна – Заслуженный работник высшей школы РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии ФДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Официальные оппоненты:

Кабирова Миляуша Фаузиевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры терапевтической стоматологии с курсом ИДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Блашкова Светлана Львовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапевтической стоматологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2025 г. в «__» часов на заседании диссертационного совета 24.2.318.03 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского по адресу: 295051, Республика Крым, г. Симферополь, буд. Ленина, 5/7.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» по адресу: 295051, Республика Крым, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7 и на сайте <http://cfuv.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета 24.2.318.03
кандидат медицинских наук, доцент

К. Г. Кушнир

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. По обобщенным данным мирового медицинского сообщества и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), воспалительные заболевания пародонта выявляются у 81-100% взрослого населения, при этом, интактный пародонт встречается всего лишь в 2-10% наблюдений (Бородовицина С.И. 2020; Иванов А. Н., 2022; Зачиняева А. И. с соав. 2023; Genco R. J., 2020; Petersen P. E., 2020;). Болезни пародонтального комплекса достаточно часто сопряжены с другими патологическими состояниями, определяющими уровень соматического здоровья. Наличие хронических заболеваний различных отделов пищеварительного тракта - от полости рта до финальных отделов кишечника взаимосвязаны между собой (Гажва С. И., 2020; Безруков С. Г., 2021; Сандлер, И. В., 2023; Трухан, Д. И., 2024). Поэтому, болезни пародонта нельзя рассматривать как самостоятельное заболевание, а их лечение должно быть сопряжено, в том числе, и с нормализацией микробиома кишечника. Согласно современной гипотезе, воспалительные заболевания пародонта имеют инфекционное начало, где пусковым механизмом, вызывающим поражение тканей пародонта, является микробиом полости рта, содержащий консорциумы микроорганизмов, отличающихся по таксономическому профилю, но имеющих единое патогенетическое начало, направленное на воспалительно-деструктивное повреждение пародонтального комплекса (Еслямгалиева А. М., 2020; Азарова, О. А., 2023; Гимранова, И. А., 2024; Ebersole J. L., 2021). Изменения микробиома пищеварительной системы достаточно часто приводят к развитию дисбиоза (Шадиева Ш., 2021; Вечеркина, Ж.В., 2024).

Новые методы верификации микроорганизмов с помощью молекулярно-генетической экспертизы и метагеномного анализа позволяют с высокой степенью достоверности определить таксономический профиль бактерий как полости рта, так и ЖКТ (Балмасова И. П., 2019; DOĞAN B., 2021; Huang R. Y., 2023).

Известно, что комплексная терапия заболеваний пародонта с использованием противовоспалительных препаратов достаточно часто приводит к стабильной ремиссии заболеваний пародонта, тогда как на фоне коморбидной патологии результаты их лечения малоэффективны (Мирошниченко В. В., 2020; Казарина Л.Н., 2021; Ибрагимов, Т. И., 2023; Соколов, Н. А., 2024; Delatola C., 2020). Исходя из патогенетических механизмов развития дисбиозов в полости рта на фоне пародонтитов, при участии микробиома пародонтальных карманов, использование пробиотиков в алгоритме коррекции микробиоты в процессе лечения вызывает научный и практический интерес (Галиева А. С., 2024; Успенская О. А., 2024).

До настоящего времени не существует универсальных схем лечения, поскольку они должны носить персонализированный характер с учетом конкретной клинической ситуации и индивидуальных особенностей организма. Поэтому методология выбора лечения требует оптимизации, а патогенетические схемы стоматологической реабилитации - усовершенствования. В связи с этим, вектор нашего исследования был направлен в сторону научного поиска решения данной проблемы (Гажва С. И., 2020; Олейник Е. А., 2022)

Степень разработанности темы. На сегодняшний день в научных информационных базах E-library/Scopus/Web of science и опубликованных статьях, вопросы, связанные с этиопатогенетическими механизмами развития болезней пародонта, до настоящего времени, являются дискуссионными. Молекулярно-генетические методы визуализации вида микробиома и профиля микробных консорциумов пародонтальных карманов открывают новые перспективы в диагностике и лечении пародонтита, что позволяет реализовывать персонализированный подход к выбору метода лечения и стоматологической реабилитации пациентов с данной патологией (Царев В. Н., 2020). Однако, вызывает трудности принятие решений по поводу выбора схем лечения у пациентов с коморбидной патологией, где чаще всего наблюдаются системные дисбиотические расстройства. Поэтому поиск патогенетических методов лечения не утратил свою актуальность.

Цель исследования. повышение эффективности лечения хронического генерализованного пародонтита легкой и средней степени тяжести путем совершенствования его диагностического этапа и разработки способа стоматологической реабилитации с использованием иммобилизованного пробиотика.

Задачи исследования.

1. Оценить воспалительно-деструктивные трансформации пародонтального комплекса на этапе формирования групп исследования и их стандартизации.
2. Провести молекулярно-генетическую экспертизу состава микробных консорциумов с определением таксономического профиля бактерий рта и кишечника при хроническом генерализованном пародонтите легкой и средней степени тяжести.
3. Предложить способ комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести с использованием иммобилизованного пробиотика на основании результатов метагеномного анализа микробиома пародонтальных карманов, кишечника и индексной оценки состояния тканей пародонта.
4. Разработать алгоритм комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита легкой и средней степени тяжести и оценить его эффективность. Внедрить практические рекомендации по его использованию.

Научная новизна исследования.

1. Предложен способ лечения хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести у пациентов с коморбидной патологией (патент № 2 789 345 от 01.02.2023 г/).
2. Подтверждена взаимосвязь тяжести хронического генерализованного пародонтита и дисбиотических процессов желудочно-кишечного тракта на основании результатов молекулярно-генетической верификации профиля микробных консорциумов.
3. Впервые для лечения хронического генерализованного пародонтита легкой и средней степени тяжести был разработан алгоритм комплексной терапии с использованием отечественного иммобилизованного пробиотика.
4. Впервые для верификации таксономического профиля микробиома пародонтальных карманов использовалась усовершенствованная технология масспектрометрии - MALDI TOFF масспектрометрия, основанная на сравнении полученных результатов с базой данных генома микроорганизмов.
5. Предложены практические рекомендации по использованию иммобилизованного пробиотика в алгоритме комплексной реабилитации пациентов с заболеванием пародонта на фоне коморбидной патологии.

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретическая значимость диссертационной работы заключается в подтверждении, лежащем в основе современной медицины, индивидуализированного подхода к оказанию стоматологической помощи пациентам с хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней степени тяжести.

Результаты, связанные с верификацией таксономического профиля бактерий с помощью молекулярно-генетического метода (MALDI-TOFF масспектрометрии), позволяют реализовывать персонализированный подход к выбору патогенетического лечения хронического генерализованного пародонтита легкой и средней степени тяжести в конкретной клинической ситуации.

В алгоритме лечения заболеваний пародонта на фоне коморбидной патологии, сопровождающейся системными дисбиозами, использование иммобилизованного пробиотика приводит к эффективному результату, который обеспечивает стойкую ремиссию и нормализацию микробиома полости рта.

Методология и методы исследования. В научном исследовании, наряду с клиническими методами, такими как: индексная оценка состояния тканей пародонта, использовались лабораторные методы: забор биологического материала и его молекулярно-

генетическая экспертиза, рентгенологический метод с использованием ОПТГ и КТ пациентов, статистические и аналитические методы. Основной методологический подход в процессе данного исследования опирался на определение родового и видового состава микрофлоры и ее патогенетических свойств в стандартных условиях патологического процесса, когда у всех вошедших в исследование пациентов течение хронического пародонтита определялось как легкое и средней тяжести.

Для решения поставленных задач привлекались 2 группы пациентов обоего пола – 93 и 100 человек, соответственно. В рамках клинической части исследования использовались две схемы лечения – стандартная, согласно клиническим рекомендациям и усовершенствованная с включением иммобилизованного пробиотика на циолитах LB комплекса-Л.

Методы исследования отвечают требованиям современной медицины с ориентацией ее на малоинвазивные органосохраняющие техники и метагеномный анализ MALDI TOFF масспектрометрия.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Предложенный способ лечения хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести с использованием иммобилизованного пробиотика отечественного производства на фоне дисбиотических нарушений полости рта и кишечника является патогенетическим, обеспечивает купирование воспаления в зоне поражения, нормализует таксономический профиль пародонтальных карманов и кишечника за счет стимуляции антогонистической активности лакто- и бифидобактерий по отношению к патогенной микрофлоре, приводит к стойкой ремиссии.

2. Молекулярно-генетическая экспертиза содержимого пародонтальных карманов и кишечника позволяет с высокой степенью достоверности проводить верификацию их микробных консорциумов и на основании полученных результатов осуществлять персонализированный подход к выбору способа лечения хронического генерализованного пародонтита легкой и средней степени тяжести на фоне коморбидной патологии с эффективным результатом в ближайшие и отдаленные сроки.

Степень достоверности и апробация результатов. Тема диссертации утверждена на заседании ученого совета ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ, протокол № 4, выписка № 1 от «31» октября 2018 года, в рамках прохождения обучения в аспирантуре на кафедре стоматологии ФПДО по очной форме (приказ № 388 от «30» ноября 2018 г.). Диссертационное исследование и его проведение одобрено Локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ (протокол № 11/д от «04» июля 2019 года).

Апробация диссертации проведена на заседании проблемной комиссии по стоматологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ (выписка из протокола №6 от 5 мая 2023 года).

Внедрение результатов исследования. Основные положения и выводы диссертации использованы при разработке теоретических лекций для студентов, тематических циклов и практических семинаров, для обучения ординаторов и врачей в системе последипломного образования на кафедре стоматологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. Алгоритмы лечения пародонтитов внедрены в практическую стоматологию, как муниципальной, так и хозрасчетной формы собственности, а так, же в университетскую клинику ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

Личный вклад автора. Проведен самостоятельно системный анализ отечественных и зарубежных публикаций, составивших список литературы, включающий в себя 355 источника.

Составлен дизайн исследования, включающий в себя ряд последовательных этапов, направленных на разработку способа лечения хронического генерализованного пародонтита и усовершенствование алгоритмов клинической реабилитации пациентов с данной патологией. Для достижения полученного результата было обследовано тоекратно 193 пациента. Отобраны биологические образцы содержимого пародонтальных карманов и кишечника у 193 пациентов общим числом 579 проб, до начала лечения, через 25 дней и 6

месяцев после лечения для оценки их микробиологического профиля. Предложен способ лечения хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести, научная новизна которого подтверждена патентом (патент № 2 789 345 от 01.02.2023г). Проведен анализ результатов исследования, их статистическая обработка, предложены практические рекомендации, которые носят практико-ориентированный характер.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.7. – Стоматология, отрасли наук: медицинские науки, а также областям исследования согласно пунктам 1,8,9 паспорта специальности «Стоматология».

Публикации результатов исследования. Результаты научных исследований, выполненных в рамках диссертации, нашли свое отражение в опубликованных научных статьях: 2 - в научной базе данных Scopus, 2 - в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования РФ, 1 - в базе цитирования РИНЦ, патент (2 789 345 от 01.02.2023). Всего 5 публикации.

Структура и объем диссертации. Диссертационное исследование включая в себя: обзор источников специальной литературы, материалы и методы, результаты исследований и их обсуждения, выводы, практические рекомендации и приложения. Она содержит 258 страниц машинописного текста, иллюстрирована 113 рисунками, дополнена 124 таблицами, список литературы содержит 355 источников (134 - отечественных, 221 – зарубежных).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось в несколько этапов:

1 этап – плановый осмотр пациентов с заболеваниями пародонта на фоне коморбидной патологии (заболевания ЖКТ) в рамках консультативно-лечебного приема, для формирования групп исследования.

2 этап - молекулярно-генетическая экспертиза состава микробных консорциумов бактерий пародонтальных карманов и кишечника при хроническом генерализованном пародонтите легкой и средней степени тяжести в группах исследования.

3 этап - разработка способа комплексного патогенетического лечения хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести на фоне дисбиотических расстройств в ЖКТ с использованием иммобилизованного пробиотика.

4 этап – разработка алгоритма комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита легкой и средней степени тяжести с использованием иммобилизованного пробиотика у пациентов с дисбиотическими нарушениями полости рта и кишечника, а так же оценка его эффективности в ближайшие и отдаленные сроки.

На **1 этапе** для формирования групп исследования с заданными параметрами было осмотрено 500 пациентов обоего пола в возрасте от 20 до 60 лет с заболеваниями пародонта на фоне коморбидной патологии. Целью обследования явилось выявление пациентов с ХГП легкой и средней степени тяжести и дисбиотическими нарушениями желудочно-кишечного тракта. (100 человек)/

Целью **2 этапа** явилось определение микробных консорциумов в пародонтальном кармане и кишечнике у 100 пациентов обоего пола в возрасте от 20 до 45 лет, с ХГП легкой и средней степени тяжести, отобранных на 1 этапе исследования.

В рамках формирования групп исследования был осуществлен забор биологического материала в количестве 200 проб, из которых - 100 содержимое пародонтального кармана, 100 содержимое кишечника для определения их микробиологического ландшафта.

На **3-м этапе** для подтверждения гипотезы о вероятном влиянии пробиотиков на микробиом пародонтальных карманов было проведено клиническое исследование с участием 93 пациентов обоего пола в возрасте от 20 до 45 лет с диагнозом хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести, которые были разделены на 2 группы в зависимости от проводимого лечения, где в один из вариантов лечения был включен

иммобилизированный пробиотик «ЛБ - комплекс Л». Полученные результаты были положены в разработку способа лечения хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести (патент № 2 789 345 от 01.02.2023 г.).

1 группа – пациенты обоего пола (61 человек) с ХГП средней степени тяжести на фоне патологии ЖКТ, получавшие комплексную терапию согласно клиническим рекомендациям, дополненную назначением симбиотик «ЛВ-комплекс Л» (4 поколения), который вводили в пародонтальный карман в объеме 0,1 - 0,2 мл с фиксацией его с помощью пленки «Диплен-Дента с солкосерилом» в течение 14 дней. Данный препарат принимался внутрь 2 раза в день в объеме 10 мл в течении 25 дней.

2 группа - пациенты обоего пола (32 человека) с ХГП средней степени тяжести на фоне патологии ЖКТ, получавшие лечение только согласно клиническим рекомендациям, утвержденным Решением СТАР (август 2018 г.).

На **4-м этапе** для разработки алгоритма комплексного патогенетического лечения ХГП легкой и средней степени тяжести и определения показаний к ранее разработанному способу в условиях клиники были отобраны 100 пациентов обоего пола в возрасте от 20 – 45 лет, которые были разделены на 2 группы (n=40) в зависимости от степени тяжести пародонтита. Внутри каждой группы (1 и 2гр.) было сформировано две подгруппы(n=20) (а и б) в зависимости от схем лечения (стандартной и усовершенствованной), третья группа являлась контрольной(n=20). Пациенты 3 группы получали стандартную терапию согласно клиническим рекомендациям. (Рисунок 1).

Для постановки диагноза хронический генерализованным пародонтит легкой и средней степени тяжести использовались индексы: (ОНИ-S, РМА, ГПК, ПИ, SBI.).

Оценку эффективности предложенного способа лечения проводили с использованием индексов (ОНИ-S, АПИ, кровоточивости по Мюлеману.).

Эффективность разработанного алгоритма комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита легкой и средней степени тяжести оценивали с помощью клинических индексов (ОНИ-S, РМА, ГПК, ПИ, SBI); Ph- десневой жидкости, рентгенологических снимков (ОПТГ, КЛКТ); флуоресцентных образов, полученных с применением АФС-Д; результатов молекулярно-генетической экспертизы микробиома пародонтального кармана и кишечника на этапах лечения и статистических методов оценки. Оценка эффективности разработанного способа лечения проводилась в динамике через 25 дней и 6 месяцев.

При исследовании микробиоценоза в пародонтальном кармане и содержимом кишечника, для определения состава и количества микроорганизмов, использовали ранее стандартизированные методики, которые позволяют получить достоверные результаты, поскольку базируются на принципах доказательной медицины. Предметом исследования были аэробные и анаэробные микроорганизмы, выявленные у пациентов с заболеванием пародонта легкой и средней степени тяжести, всего было забрано 579 проб.

Для выявления и дальнейшего определения наличия тех или иных микроорганизмов применялись следующие технологии:

1. культивирование микроорганизмов (используя анаэрогат фирмы Oxoid (Великобритания) с газогенерирующими пакетами AnaeroGas Pack производства HIMEDIA (Индия) и различные питательные среды). Для исследования различных видов микроорганизмов использовали разнообразные питательные среды как отечественного, так и зарубежного производства: Sabouraud Dextrose Agar, среда Эндо, Schaedler Agar, среда MRS Agar, среда Эндо, желточно-солевой агар и среда Сабуро.

2. исследование под микроскопом Nikon ECLIPSE Ni-U (Япония);

3. идентификация углеводного метаболизма микроорганизмов (стандартизированные системы API 50 CH (bioMerieux, Франция);

4. масс-спектрометрия для идентификации микроорганизмов до их вида (аппаратом MALDI (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization) TOF (Time of Flight или

времяпролетный метод разделения ионов) AUTOFLEX SPEED производства Bruker Daltonik (Германия).

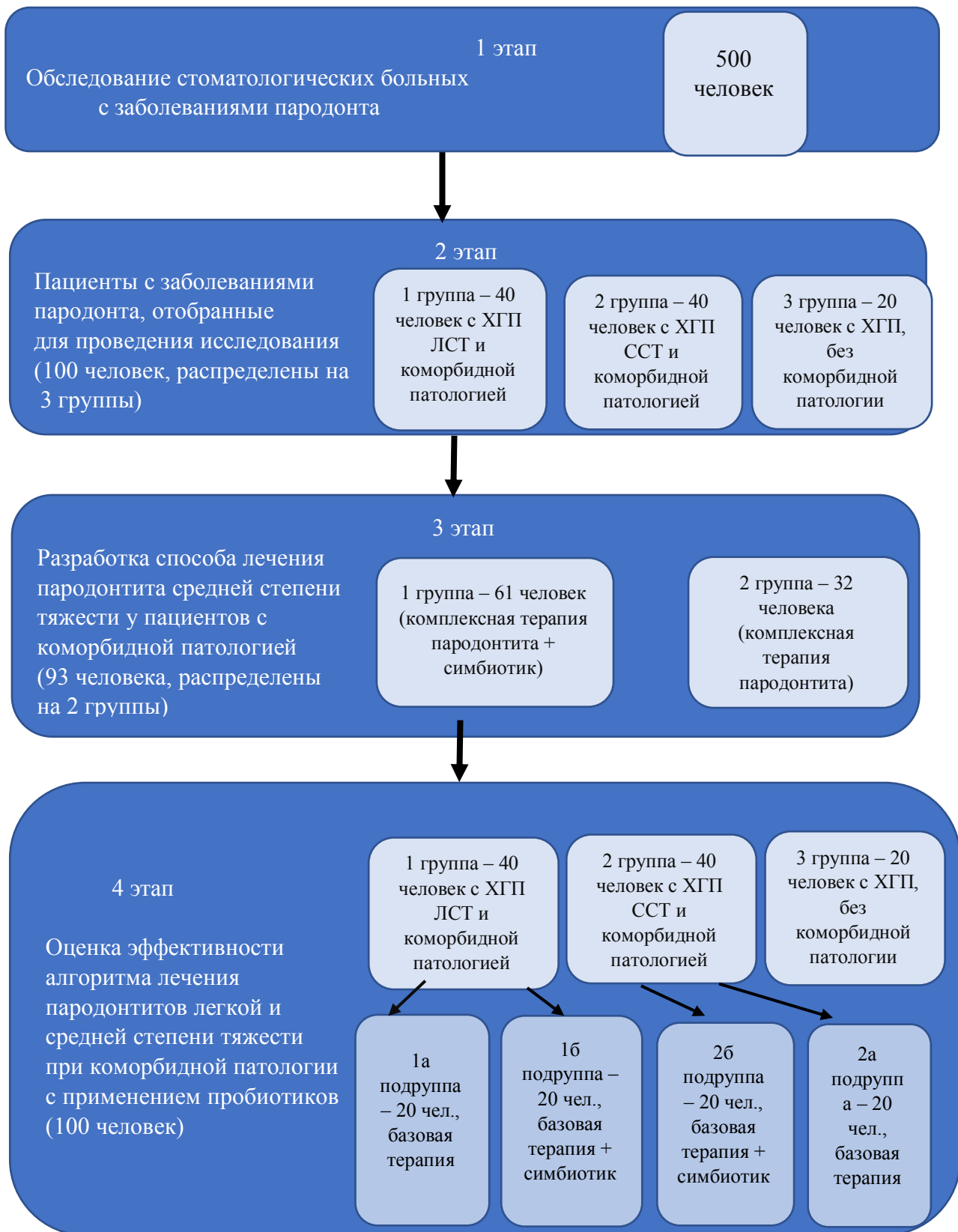


Рисунок 1 - Схема распределения участников исследования на группы и подгруппы в зависимости от тяжести пародонтита, наличия коморбидной патологии и метода лечения

Методы исследования:

1. Аналитический.
2. Клинико-лабораторный.
3. Микробиологический.
4. Статистический.

В начале исследования данные были классифицированы по типу наблюдаемых признаков. Затем проводился статистический анализ участников исследования, учитывая реально полученное лечение, которое было определено случайным образом. Информация была представлена в табличной форме. Для статистической обработки использовали программы STATISTICA версии 12.5 и MedCalc версии 20.009 на компьютере совместимом с IBM PC под управлением WINDOWS.

Результаты собственных исследований. Путем обследования 500 пациентов на основании индексной оценки тканей пародонта и данных рентгеновских снимков (ОПТГ, КТ) были отобраны 100 пациентов для дальнейшего участия в исследовании в соответствии с заданными параметрами (ХГПЛСТ ХГПССТ и заболевания ЖКТ).

Среди них 50 человек обоего пола в возрасте от 20 до 45 лет с ХГП легкой степени тяжести и 50 человек с ХГП средней степени тяжести.

Для реализации дизайна исследования, в свою очередь они были разделены на 2 группы и группу контроля (рисунок 1).

После анализа результатов обследования были отобраны пациенты с заданными параметрами: ХГП легкой, средней степени тяжести; дисбиоз пищеварительной системы (полость рта, кишечник), которые стали участниками исследовательского процесса. Групповое распределение пациентов представлено на рисунке 2.



Рисунок 2 – Групповое распределение пациентов по полу и степени тяжести патологии в тканях пародонта

Результаты молекулярно-генетической экспертизы состава микробных консорциумов, таксономический профиль бактерий полости рта и кишечника у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней степени тяжести.

Исследование микробных консорциумов пародонтальных карманов и кишечника выявило значительные изменения в составе микрофлоры, что легло в основу разработки нового метода лечения ХГП с использованием иммобилизованного пробиотика отечественного производства.

Сочетанный дисбиоз пародонтального кармана и кишечника до лечения диагностирован у 83,4% пациентов, при том, что у 16,5% наблюдался дисбиоз пародонтальных карманов на фоне нормального микробиоциноза кишечника.

Микробиота пародонтальных карманов

- Streptococcus: Наиболее распространенный род, включая *S. Oralis* (84% пациентов), *S. Sanguinis* (67%), *S. Vestibularis* (63%), *S. Pneumoniae* (59%), *S. Anginosus* (54%), *S. salivarius* (51%). В наибольшем количестве (10^7 КОЕ/мл) обнаружены *S. Pseudopneumoniae*, *S. Cristatus*, *S. Gordonii*, *S. Sanguinis*, *S. Felis*, *S. warneri*, *S. Xylosum*, *S. Epidermidis*.
- Staphylococcus aureus и коагулазонегативные стафилококки выявлены у 63% пациентов, *S. Epidermidis* – у 42%.
- Neisseria: Обнаружены у 90% пациентов, включая *N. Mucosa* (31,5%), *N. Flavescens* и *N. Elongata* (39%).
- Lactobacillaceae: 17 видов, преимущественно *L. Gasseri* (25%), *L. Paracasei* (17%), *L. Oris* (13%).
- Candida: Выявлены у 35% пациентов, включая *C. kefyr*, *C. lusitaniae*, *C. albicans*.
- Veillonella: Обнаружены у 96% пациентов, включая *V. parvula* (67%) и *V. atypica* (32%).
- Actinomyces: Преобладал *A. Oris* (41% пациентов).

До начала лечения микробиоценоз пародонтальных карманов соответствовал:

- Дисбиоз I степени – у 39% пациентов.
- Дисбиоз II степени – у 46%.
- Дисбиоз III степени – у 15%.

Микробиота кишечника

- Bifidobacterium: Обнаружены у 100% пациентов, включая *B. bifidum* (83%) и *B. adolescentis* (17%).
- Lactobacillaceae: Выявлены у 68% пациентов, включая *L. gasseri* (33%), *L. vaginalis*, *L. paracasei* (31%), *L. oris* (16%), *L. salivarius*, *L. crispatus* (19%).
- Bacteroides: Обнаружены у 89% пациентов, включая *B. uniformis*, *B. ovatus* (15%), *B. vulgatus*, *B. thetaiotaomicron* (21%).
- E. coli: Выявлена у всех пациентов, но у 72% – ниже референсных значений (10^5 КОЕ/мл и менее). Лактозонегативные штаммы обнаружены у 30% пациентов.
- Enterococcus: Обнаружены у 100% пациентов, включая *E. faecalis* (74%) и *E. faecium* (26%).
- Candida: Выявлены у 71% пациентов, включая *C. kefyr*, *C. lusitaniae*, *C. albicans* (75%).
- Грамотрицательные неферментирующие бактерии, такие как *P. aeruginosa* и *Acinetobacter Iwoffii*, обнаружены в количестве $\geq 10^5$ КОЕ/мл.
- Грамположительные бактерии, включая *S. lutetiensis*, *S. pleomorphus*, *S. salivarius*, *S. sanguinis*, *S. gallolyticus*, обнаружены в количестве 10^6 - 10^7 КОЕ/мл.

Таким образом, из представленных данных следует, что сочетанный дисбиоз кишечника и пародонтального кармана наблюдается в первой и во второй группах исследования, что подтверждает взаимосвязь заболеваний пародонта и желудочно-кишечного тракта.

Разработка способа комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести с использованием иммобилизованного пробиотика.

На основании изучения отечественной и зарубежной специальной литературы размещенных в базе данных SCOPUS, Web of Science, E-library анализа результатов изучения микробиома пародонтальных карманов и кишечника была выдвинута гипотеза о возможности применения пробиотиков в алгоритме лечения ХГПЛСТ ХГЛПССТ.

Для проведения исследования на основании информированного добровольного согласия были привлечены 93 пациента обоего пола в возрасте от 20 до 45 лет с диагнозом хронический генерализованным пародонтит средней степени тяжести.

Критериями оценки эффективности лечения являлись показатели индексов ИГР-у Мюллемана и АПИ, которые определялись в динамике (Таблица 1). Анализ стоматологического статуса до начала лечения подтвердил наличие как минерализованных, так и неминерализованных зубных отложений у пациентов обеих групп.



Рисунок 3 – Индексная оценка состояния тканей пародонта

Таблица 1 – Результаты индексной оценки состояния тканей пародонта

	ИГРу	Индекс Мюллемана	АПИ
До лечения			
1 группа	2,8±0,08	1,9±0,03	7,1±0,09
2 группа	4,1±0,06	2,3±0,04	9,2±0,12
После лечения			
1 группа	0,6±0,07	1,1±0,04	6,6±0,08
2 группа	0,8±0,07	1,9±0,02	7,9±0,10
6 мес. после лечения			
1 группа	1,4±0,05	0,8±0,05	6,4±0,11
2 группа	1,2±0,04	1,1±0,04	6,6±0,09

Показатели индекса гигиены в группе сравнения составили 2,8±0,08 баллов, а у пациентов основной группы — 4,1±0,06 баллов, что соответствует плохой гигиене полости рта у всех участников (Рисунок 3). Сразу после лечения пародонтита, а также обучения и контроля индивидуальной гигиене полости рта наблюдалось заметное улучшение гигиенического состояния полости рта у пациентов обеих групп — 0,6±0,07 и 0,8±0,07 баллов, что соответствует хорошей гигиене. Однако при контрольном осмотре через 6 месяцев после лечения было отмечено небольшое ухудшение уровня индивидуальной гигиены (Рисунок 4).



Рисунок 4 – Индекс гигиены

До начала лечения у пациентов основной группы степень кровоточивости оценивалась как высокая — $2,1 \pm 0,04$ балла, в то время как в группе сравнения она была средней — $1,9 \pm 0,03$ балла. После проведённого пародонтологического лечения степень кровоточивости снизилась в обеих группах: в первой группе — до $1,1 \pm 0,04$ баллов, что соответствовало средней степени тяжести течения процесса, а во второй группе — до $1,3 \pm 0,02$ баллов, также соответствуя средней степени тяжести. Контрольный осмотр через шесть месяцев показал, что в основной группе состояние тканей было хорошим ($0,8 \pm 0,05$ баллов), в то время как в группе сравнения оно оставалось средним ($1,3 \pm 0,04$ балла) (Рисунок 5).

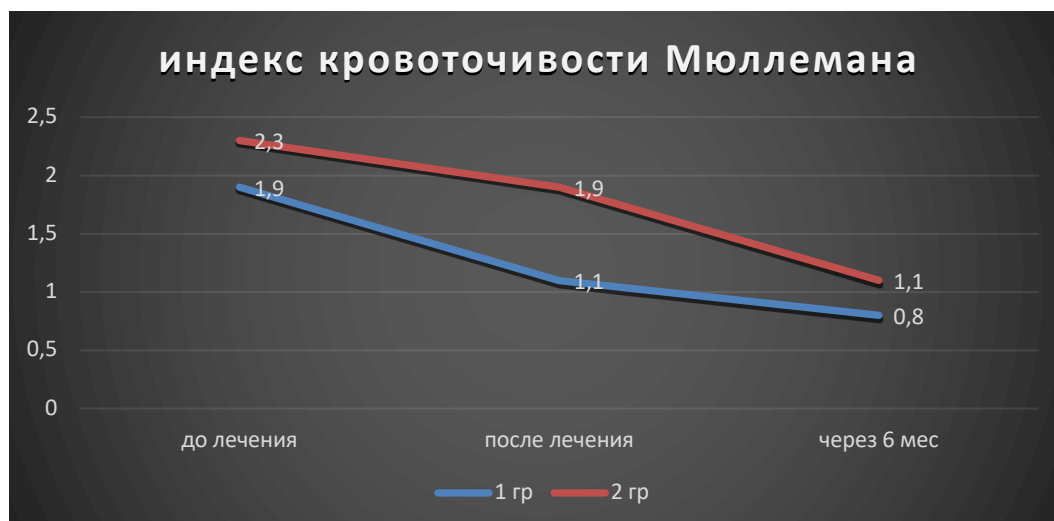


Рисунок 5 – Индекс кровоточивости Мюллемана

Перед началом лечения в группе 1 значение ассоциированного пародонтального индекса (АПИ) составило $8,7 \pm 0,09$, а в группе 2 — $9,2 \pm 0,12$ баллов. Оба показателя соответствовали средней степени тяжести пародонтита, но в группе 2 ситуация была ближе к тяжёлой. После проведённого лечения индекс АПИ снизился: в группе 1 — до $7,6 \pm 0,08$ баллов, а в группе 2 — до $7,9 \pm 0,10$ баллов (Рисунок 6).

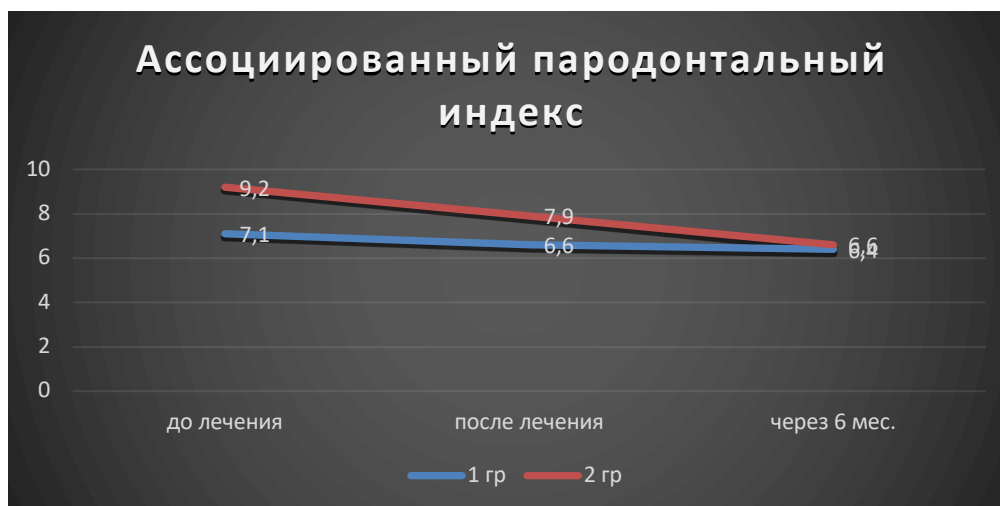


Рисунок 6 – Ассоциированный пародонтальный индекс

До начала лечения микробиоценоз пародонтальных карманов у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) характеризовался:

- Дисбиоз I степени – у 29,1% пациентов.
- Дисбиоз II степени – у 45,9%.
- Дисбиоз III степени – у 25,2%.

После стандартной терапии:

- Референсные значения микробиома восстановились у 15,9% пациентов.
- Дисбиоз I степени сохранился у 59,4%, II степени – у 25,3%, III степени не выявлен.

В основной группе (с использованием иммобилизованного пробиотика) наблюдалась положительная динамика:

- Снижение частоты выделения *Staphylococcus aureus* (до 10,5% с количеством $\leq 10^4$ КОЕ/мл).
- Уменьшение количества коагулазонегативных стафилококков (*S. epidermidis*, *S. capitis*).
- Увеличение численности лактобацилл (*L. gasseri*, *L. paracasei* и др.) до 10^5 - 10^6 КОЕ/мл.
- Снижение частоты выделения *Haemophilus parainfluenzae* (5,2%) и *Candida albicans* (5,2%).

После лечения:

- Микробиоценоз нормализовался у 73,7% пациентов основной группы.
- У остальных наблюдалась положительная динамика: дисбиоз I–II степени трансформировался в компенсированный.

В группе сравнения (без пробиотика):

- Нормализация микробиоценоза отмечена только у 15,7% пациентов.
- У 45,8% сохранились оппортунистические микроорганизмы (*Enterobacterales*, *Staphylococcaceae*).

В кишечнике:

- До лечения дисбиоз I степени выявлен у 50%, II степени – у 33,3%, III степени – у 8,3%.
- После лечения в основной группе:
 - Увеличилось количество лакто- и бифидобактерий до 10^8 - 10^9 КОЕ/мл у 94,7% и 100% пациентов соответственно.
 - *Bacteroides* spp. обнаружены у 100% пациентов в количестве 10^8 КОЕ/мл.
 - Снизилось количество патогенов (*Enterobacterales*, *Staphylococcaceae*) и дрожжеподобных грибов *Candida* (47,3% против 70,8% в группе сравнения).

Использование иммобилизованного пробиотика «LB-комплекс Л» способствует восстановлению микробиоценоза пародонтальных карманов и кишечника, снижению воспалительного процесса и улучшению клинических показателей у пациентов с ХГП.

Эффективность алгоритма лечения хронического генерализованного пародонтита легкой и средней степени тяжести.

Полученные результаты на предыдущем этапе исследования легли в основу создания алгоритма лечения пародонтита легкой и средней степени тяжести с использованием иммобилизованного пробиотика (Рисунок 7).

Клинические индексы оценивались у пациентов в динамике: через 25 дней и 6 месяцев после начала лечения. Результаты показали значительное улучшение показателей, что свидетельствует о положительной динамике и эффективности комплексной терапии с использованием иммобилизованного пробиотика «LB-комплекс Л».

Основные результаты:

Индекс гигиены (ОHI-S):

При пародонтите легкой степени тяжести: снижение в подгруппе «а» с $2,87 \pm 0,17$ до $1,43 \pm 0,08$ через 25 дней и $1,21 \pm 0,07$ через 6 месяцев после лечения; в подгруппе «б» с $2,83 \pm 0,21$ до $1,27 \pm 0,08$ через 25 дней и $1,14 \pm 0,08$ через 6 месяцев после лечения.

При пародонтите средней степени тяжести: снижение в подгруппе «а» с $3,09 \pm 0,26$ до $1,54 \pm 0,13$ через 25 дней и до $1,32 \pm 0,10$ через 6 месяцев после лечения; в подгруппе «б» с $3,18 \pm 0,50$ до $1,42 \pm 0,07$ через 25 дней и до $1,16 \pm 0,05$ через 6 месяцев после лечения.

Это подтверждает улучшение гигиены полости рта как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе.

Индекс кровоточивости (SBI):

При пародонтите легкой степени тяжести: снижение в подгруппе «а» с $17,82 \pm 5,80$ до $7,57 \pm 1,46$ через 6 месяцев после лечения; в подгруппе «б» с $19,18 \pm 4,89$ до $7,74 \pm 1,97$ через 6 месяцев после лечения.

При пародонтите средней степени тяжести: снижение в подгруппе «а» с $47,10 \pm 4,11$ до $19,28 \pm 1,86$ через 6 месяцев после лечения; в подгруппе «б» с $43,20 \pm 3,82$ до $16,61 \pm 1,34$ через 6 месяцев после лечения.

Положительная динамика сохранялась и через 6 месяцев, что указывает на снижение воспалительного процесса.

Папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА):

При пародонтите легкой степени тяжести: снижение в подгруппе «а» с $56,38 \pm 9,45$ до $17,43 \pm 3,95$ через 25 дней и $15,51 \pm 0,074,36$ через 6 месяцев после лечения; в подгруппе «б» с $59,60 \pm 5,52$ до $12,09 \pm 5,76$ через 25 дней и $13,09 \pm 3,90$ через 6 месяцев после лечения.

При пародонтите средней степени тяжести: снижение в подгруппе «а» с $63,44 \pm 8,28$ до $33,42 \pm 6,53$ через 25 дней и до $17,28 \pm 4,57$ через 6 месяцев после лечения; в подгруппе «б» с $66,06 \pm 8,00$ до $16,76 \pm 3,99$ через 25 дней и до $14,69 \pm 4,32$ через 6 месяцев после лечения.

Наибольшая положительная динамика наблюдалась в подгруппах, получавших лечение с использованием пробиотика.

Пародонтальный индекс (ПИ):

При пародонтите легкой степени тяжести: снижение в подгруппе «а» с $1,19 \pm 0,12$ до $0,60 \pm 0,05$ через 25 дней и $0,47 \pm 0,05$ через 6 месяцев после лечения; в подгруппе «б» с $1,26 \pm 0,15$ до $0,92 \pm 0,10$ через 25 дней и $0,47 \pm 0,05$ через 6 месяцев после лечения.

При пародонтите средней степени тяжести: снижение в подгруппе «а» с $3,08 \pm 0,15$ до $1,54 \pm 0,07$ через 25 дней и до $1,32 \pm 0,06$ через 6 месяцев после лечения; в подгруппе «б» с $3,03 \pm 0,10$ до $1,36 \pm 0,04$ через 25 дней и до $1,06 \pm 0,03$ через 6 месяцев после лечения.

Статистически значимые различия ($p < 0,05$) подтверждают эффективность применения пробиотика.

Таким образом, дополнение стандартной схемы лечения системным применением иммобилизованного синбиотика «LB-комплекс Л» способствует восстановлению микрофлоры полости рта и кишечника у больных хроническим генерализованным пародонтитом, а также сопутствующими заболеваниями ЖКТ, подтверждая патогенетическую связь между пародонтитом и патологией ЖКТ, а также является основанием для использования пробиотиков в качестве патогенетического лечения.

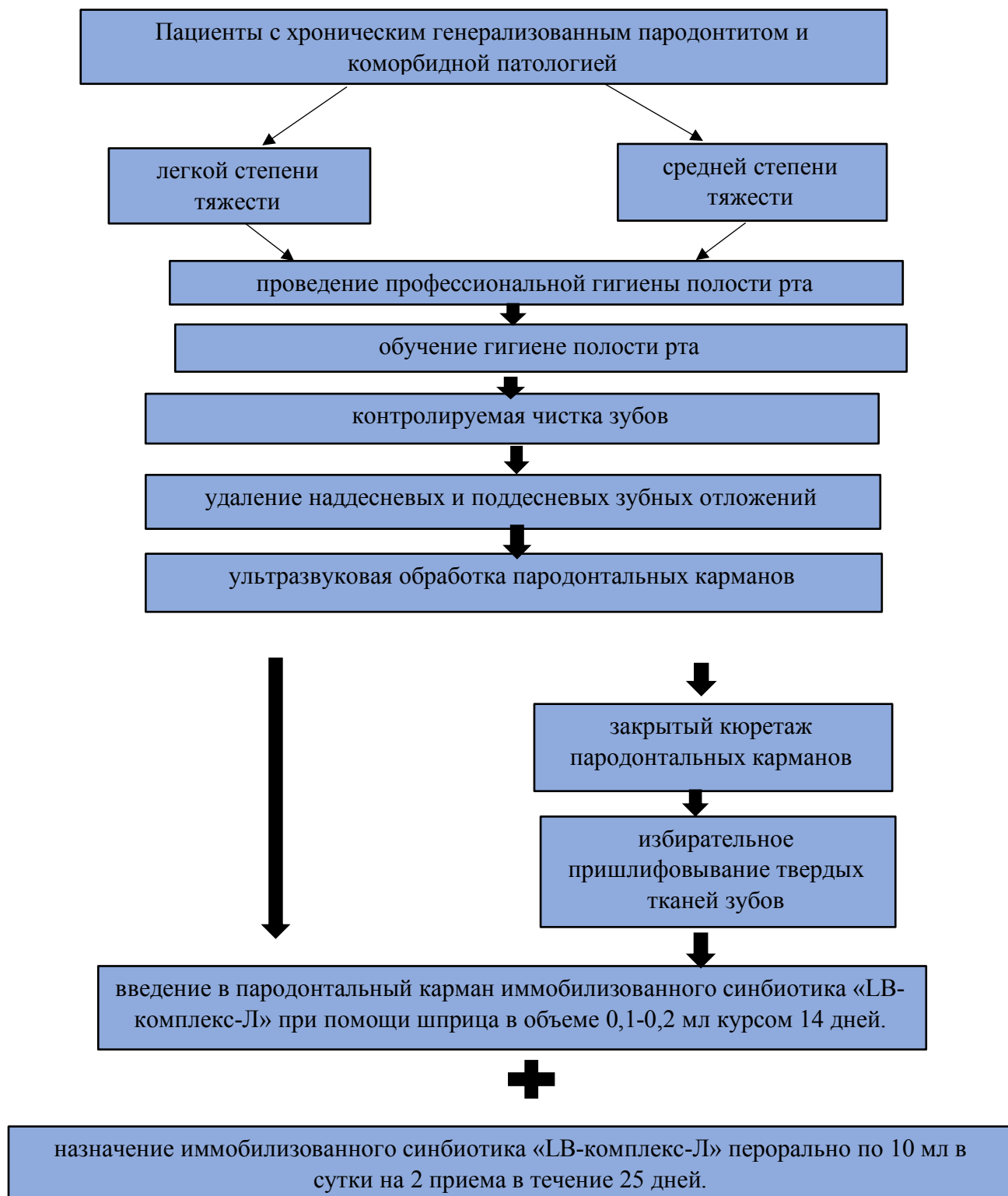


Рисунок 7 – Алгоритм комплексной терапии пародонтита легкой и средней степени тяжести с использованием иммобилизованного пробиотика

Анализ полученных результатов позволил разработать алгоритм комплексной терапии пародонтита легкой и средней степени тяжести с использованием иммобилизованного синбиотика «LB-комплекс Л», обладающий высокой клинической эффективностью, функциональной стабильностью, что способствует повышению качества жизни пациентов с данной патологией и позволяет рекомендовать его к применению в практической пародонтологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследований говорят о том, что дополнение стандартной схемы лечения системным применением иммобилизованного синбиотика «LB-комплекс Л» способствует восстановлению микрофлоры полости рта и кишечника у больных хроническим генерализованным пародонтитом, а также сопутствующими заболеваниями ЖКТ, подтверждая патогенетическую связь между хроническим генерализованным пародонтитом и патологией ЖКТ, а также является основанием для использования пробиотиков в качестве патогенетического лечения. При использовании данного пробиотика терапии хронического генерализованного пародонтита у 76% пациентов исчезли дисбиотические расстройства в полости рта, а у 24% пациентов, имеющих ранее 3 степень дисбиоза, был выявлен дисбиоз I степени

Таким образом, полученные результаты исследования и их анализ позволил разработать способ (патент № 2789345 С1) и сформулировать алгоритм комплексной терапии пародонтита легкой и средней степени тяжести с использованием иммобилизованного синбиотика «LB-комплекс Л», обладающий высокой клинической эффективностью, функциональной стабильностью, что способствует повышению качества жизни пациентов с данной патологией и позволяет рекомендовать его к применению в практической пародонтологии.

ВЫВОДЫ

1. Сравнительный анализ значений количественных и качественных показателей тканей пародонта на этапе первичного обследования выявил достоверные ($p < 0,05$) различия индексной оценки состояния тканей пародонта между группами, при отсутствии достоверных ($p \geq 0,05$) различий между подгруппами, что делает их сопоставимыми, а полученные результаты статистически значимыми. Наиболее информативными в плане достоверности распределения пациентов по группам исследования оказались клинические индексы: ПИ, ГПК, подтверждающие наличие воспалительно-деструктивных трансформаций в тканях пародонта, тогда как индексы РМА и РІ выявили статистически недостоверные различия между группами, что необходимо учитывать при определении степени тяжести патологического процесса.

2. Молекулярно-генетическая экспертиза содержимого пародонтальных карманов и кишечника при хроническом генерализованном пародонтите легкой и средней степени тяжести подтвердила высокую степень корреляции дисбиотических нарушений в изучаемых структурах. Так при пародонтите легкой степени тяжести в содержимом пародонтального кармана высеивается в незначительном количестве анаэробная пародонтопатогенная микрофлора: *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Neisseria mucosa*, *Staphylococcus epidermidis*; на фоне снижения нормофлоры: *Bifidobacterium* до 10^6 - 10^7 и *Lactobacillus* до 10^5 , что соответствует дисбиозам 1-2 степени. При пародонтите средней степени увеличивается количество *Porphyromonas gingivalis* (до 10^5 - 10^6), *Prevotella intermedia*, рост дрожжеподобных грибов *Candida* (до 10^5 - 10^6), появляются *Treponema denticola*, *Parvimonas micra*, *Campylobacter rectus* и исчезают, либо существенно уменьшается до 10^3 - 10^4 , *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, что подтверждает дисбиоз 3-4 степени. В микробиоте фекалий пациентов с пародонтитом легкой степени тяжести отмечается снижение количества *E.coli* до 10^6 на фоне появления и

роста *Staphylococcus* 10^5 - 10^6 , что соответствует 1-2 степени дисбиоза. В микробиоте фекалий пациентов с пародонтитом средней степени тяжести отмечается снижение количества *Bifidobacterium* до 10^6 - 10^7 , *Lactobacillus* менее 10^7 либо полное их отсутствие, на фоне появления *Klebsiella* (дисбиоз 3-4 степени).

3. Разработанный на основании метагеномного анализа микробиома пародонтальных карманов, кишечника и индексной оценки состояния тканей пародонта способ комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести с использованием иммобилизованного пробиотика оказывает системный эффект, являясь патогенетическим, обеспечивает стойкую ремиссию патологического процесса в тканях пародонта, снижает влияние воспалительного компонента на тяжесть течения пародонтита, способствует восстановлению микробиоциноза пищеварительной системы (патент № 2 789 345 от 01.02.2023г)

4. Эффективность алгоритма комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита легкой и средней степени тяжести подтверждается не только положительной динамикой показателей клинических индексов как через 25 дней, так и через 6 мес. от начала лечения, но и статистически подтвержденными различиями в их значениях, клинически выражающихся в стойкой ремиссии в подгруппах с использованием иммобилизованного пробиотика, на фоне положительной геномной трансформации микробиома пищеварительной системы за счет стимуляции антагонистической активности лакто- и бифидобактерий по отношению к патогенной микрофлоре, и устранению дисбиотических расстройств.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При обращении пациентов с заболеваниями пародонта (хронический генерализованный пародонтит легкой и средней степени тяжести на фоне коморбидной патологии) к врачу стоматологу для принятия решения о выборе схемы лечения необходима консультация специалиста, в компетенцию которого входит сопутствующая патология.

2. При планировании комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита легкой и средней степени тяжести на фоне патологии ЖКТ, целесообразно проводить верификацию содержимого пародонтальных карманов и толстого кишечника с целью определения микробного профиля, а для его коррекции использовать иммобилизованные пробиотики для персонализированного подхода в выборе схем лечения.

3. Для молекулярно-генетической экспертизы содержимого пародонтальных карманов и кишечника необходимо использовать малоинвазивные технологии- масс-спектрометрию с целью определения состава микробных консорциумов и их таксономического профиля бактерий.

4. При лечении хронического генерализованного пародонтита легкой степени тяжести, каждая из предложенных схем лечения (согласно клиническим рекомендациям и разработанной нами схеме) является методом выбора в каждой конкретной клинической ситуации, тогда как - при хроническом генерализованном пародонтите средней степени тяжести только предложенный способ является патогенетическим и результативным.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Проведённое исследование не исчерпывает всей глубины проблематики, связанной с диагностикой и лечением хронического генерализованного пародонтита. Одним из ключевых направлений дальнейших исследований является изучение долгосрочных эффектов применения иммобилизованных пробиотиков при лечении хронического генерализованного пародонтита. Кроме того, важным аспектом остается изучение взаимосвязи между микробиомом полости рта и системными заболеваниями, что может

открыть новые возможности для комплексного подхода к лечению пациентов с коморбидной патологией.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Обоснование применения масс-спектрометрии в алгоритме диагностики заболеваний пародонта / С. И. Гажва, **В. В. Айвазян**, И. В. Соловьева, И. В. Белова // Dental Forum. – 2020. – № 4(79). – С. 11-12. – EDN ZZIJQK.
2. Комбинированное лечение хронического пародонтита, связанного с дисбиозом микробиоты полости рта, оценка его эффективности / С. И. Гажва, Ю. Ш. Ибрагимова, В. М. Рябова, Ю. В. Гажва, И. В. Белова, А. Г. Точилина, И. В. Соловьева, **В. В. Айвазян**, Н. А. Абдулаев // Archiv euromedica., – 2022. – Т. 12, № 1. - С. 77-83.
3. Комплексная реабилитация пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, ассоциированным с коморбидной патологией / С. И. Гажва, Ю. Ш. Ибрагимова, И. В. Соловьева, В.М. Рябова, И. В. Белова, А. Г. Точилина, **В. В. Айвазян**, Е. А. Княщук // Международный научно-исследовательский журнал. – 2023. – № 5(131). – DOI 10.23670/IRJ.2023.131.54.
4. Патент № 2789345 Российская федерация, МПК А61В 17/29(2006.01) А61К 35/745(2015.01) А61Р 1/02(2006.01). Способ лечения хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести у пациентов с коморбидной патологией : № 2022105563: заявл. 01.03.2022 : опубл. 01.02.2023 / Соловьева И. В., Белова И. В., Точилина А. Г., Гажва С. И., Ибрагимова Ю. Ш., Жирнов В. А., Тетерин А. И., **Айвазян В. В.**, Молодцова С. Б. – 20 с.
5. Малоинвазивные оптические и цитологические технологии в алгоритме диагностики патологических процессов слизистой оболочки полости рта / С. И. Гажва, Ю. Ш. Ибрагимова, В. М. Рябова, Ю. В. Гажва, К. И. Калинин, Е. А. Захарова, **В. В. Айвазян**, Н. А. Абдулаев // Archiv euromedica. – 2023. – Т. 13, № 2. - С. 47-53.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ИГ – индекс гигиены
 КОЕ – колониеобразующая единица
 ПИ – пародонтальный индекс
 ПК – пародонтальный карман
 СПЗ – степень подвижности зубов
 ПМ – показатель микроциркуляции
 ХГП – хронический генерализованный пародонтит
 ХГПЛСТ – хронический генерализованный пародонтит легкой степени тяжести
 ХГПССТ – хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести
 А.а. – *Actinobacillus actinomycetemcomitans*
 В. forsythus – *Bacteroides forsythus*
 С. pseudodiphthericum – *Corynebacterium pseudodiphthericum*
 Ig – иммуноглобулины
 K_v – коэффициент вариации
 N. – *Neisseria*
 P. 18naerobes – *Peptostreptococcus 18naerobes*
 P. micros – *Peptostreptococcus micros*
 РМА – папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс
 P.gingivalis – *Porphyromonas gingivalis*
 P. intermedia – *Prevotella intermedia*
 sp. – species
 Str. – streptococcus
 T. denticola – *Treponema denticola*