

На правах рукописи

Хисматуллина Фирдаус Раисовна

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ
ПАРОДОНТИТОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ
С ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

14.00.21 – стоматология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Пермь–2008

Работа выполнена на кафедре пропедевтики и физиотерапии стоматологических заболеваний в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский Государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научный руководитель: доктор медицинских наук
Булгакова Альбина Ирековна

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Гилева Ольга Сергеевна
доктор медицинских наук
Герасимова Лариса Павловна

Ведущая организация: ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита состоится «_____» _____ 2008 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.01 в ГОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Росздрава (614990, г. Пермь, ул. Куйбышева, 39).

С диссертационной работой можно ознакомиться в библиотеке в ГОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Росздрава по адресу: г. Пермь, ул. Коммунистическая, д.26 и с авторефератом на сайте www.psma.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 2008 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Мудрова О. А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Среди важнейших проблем современной стоматологии воспалительные заболевания пародонта занимают одно из ведущих мест (Курякина Н.В., 2003; Мюллер Х.П., 2004; Артюшкевич А.С., 2006; Deinzer R., Herforth A., 2000; Oliver, R.C., 2000). Несмотря на определенные успехи, достигнутые в расшифровке причин и разработке методов лечения хронического генерализованного пародонтита (ХГП), механизмы его возникновения и развития до настоящего времени окончательно не определены.

Хронический генерализованный пародонтит относится к числу наиболее распространенных и тяжелых форм стоматологической патологии. По данным Всемирной организации здравоохранения, основанным на клиническом обследовании населения 53 стран, наиболее высокий показатель заболеваемости пародонтитом и гингивитом выявляется в возрасте от 35 до 44 лет и составляет 65–98% всего населения.

Многочисленные исследования последних десятилетий, посвященные вопросам состояния неспецифической защиты и иммунного статуса полости рта при ХГП, показали, что в развитии воспалительно-дистрофического процесса в пародонте определяющая роль отводится изменениям местного и общего иммунитета. В последние годы появились исследования, посвященные диагностике и лечению заболеваний полости рта, вызываемым вирусом простого герпеса (Рабинович О.Ф., 2005; Баринский И.Ф., 2006; Ершов Ф.И., 2006; С.Н. Теплова 2002; Wara-Aswapati M., 2003).

Герпесвирусные инфекции (ГВИ) являются широко распространенными вирусными инфекциями человека. Они встречаются у населения всех стран и климатогеографических зон, имеют разнообразные клинические проявления и в ряде случаев весьма опасны для жизни человека. Они способны поражать все органы и системы организма-хозяина, вызывая латентную, острую и хроническую форму инфекции (Маянский А.Н., 1999, Носик А.С, 2004; В.Н. Царев, 2006). Остается открытым вопрос о характере изменений иммунологического статуса больных пародонтитом при персистенции вирусов.

В настоящее время известно 8 типов вирусов герпеса, среди которых наиболее важное медицинское значение имеют ВПГ – 1-, 2-го типа, вирус Эпштейн-Барра – ГВ 4 типа, цитомегаловирус – ГВ 5 типа.

Таким образом, хронический пародонтит, обусловленный инфекционными факторами разной природы (бактерии разной степени патогенности, вирусы и

др.), возникает и протекает на фоне измененного иммунного статуса больных и/или нарушения местных механизмов иммунной защиты ротовой полости (Никонов А.П., 2006; Булгакова А.И., Медведев Ю.А., 2008; Contreras A., 1997).

Современный арсенал иммунотерапевтических средств не всегда в полной мере способен обеспечить избирательное воздействие на разные звенья иммунной системы. Однако, эффективное лечение пациентов при воспалительных заболеваниях пародонта невозможно без учета потенциального влияния герпесвирусного фактора и его соответствующей коррекции. Быстрая и точная диагностика ГВИ у больных пародонтитом необходима для того, чтобы гарантировать своевременное назначение антивирусной терапии и ограничить распространение инфекции.

Остается актуальной проблема поиска антивирусных препаратов местного действия, способных целенаправленно корректировать нарушенные механизмы иммуногенеза. Рефрактерность ХГП к традиционным методам лечения требует поиска новых эффективных методов терапии (Самгин М.А., 2002; Халдин А.А., Полеско И.В., 2006).

С учетом вышеизложенного, очевидно, что внедрение новых эффективных противовирусных препаратов в комплексное лечение ХГП у лиц, инфицированных вирусами семейства *Herpesviridae*, предоставляется обоснованным и актуальным. При этом планирование лечения необходимо проводить на основании комплексного анализа данных клинического, иммунобиологического и лабораторного обследований, с учетом особенностей действия новых препаратов.

Цель исследования – повысить качество диагностики и эффективность комплексного лечения больных хроническим генерализованным пародонтитом, ассоциированным с герпесвирусной инфекцией.

Задачи работы:

1. Изучить частоту персистенции вирусов семейства *Herpesviridae* (простого герпеса, Эпштейн-Барра, цитомегаловирусов) при различных формах хронического генерализованного пародонтита в ротовой жидкости больных.
2. Определить наличие антител к вирусам семейства *Herpesviridae* и активность внеклеточной пероксидазы в ротовой жидкости больных хроническим генерализованным пародонтитом.
3. Изучить факторы риска у больных хроническим генерализованным пародонтитом, ассоциированным с герпесвирусной инфекцией.
4. Разработать комплекс лечебно-профилактических мероприятий для больных хроническим генерализованным пародонтитом, инфицированных ви-

русами семейства Herpesviridae, и дать клинико-лабораторную оценку его эффективности в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения.

Научная новизна исследования. Впервые дана комплексная характеристика клинических, иммунобиологических показателей у лиц, страдающих хроническим генерализованным пародонтитом при инфицированности ротовой полости вирусами семейства Herpesviridae .

Впервые установлено, что такие факторы, как заболевания ЛОР-органов: острая и хроническая тонзиллярная патология, хронический синусит, ларингит, назофарингит – 29,04%; сердечно-сосудистой системы – 16,13% и желудочно-кишечного тракта – 14,84% увеличивают риск развития хронического генерализованного пародонтита при инфицированности ротовой полости вирусами семейства Herpesviridae.

Установлено, что у большинства больных хроническим генерализованным пародонтитом формирование воспаления сопровождается изменениями содержания вирусов простого герпеса, цитомегаловирусов и вирусов Эпштейн-Барра в полости рта, увеличиваясь соответственно тяжести воспалительного процесса.

На основании проведенных исследований разработаны клинико-диагностические критерии контроля эффективности терапии больных с хроническим генерализованным пародонтитом. Разработаны лечебно-профилактические мероприятия для лиц, страдающих хроническим генерализованным пародонтитом, ассоциированным с герпесвирусной инфекцией.

Практическая значимость работы. Разработанные методы комплексной оценки клинико-вирусологических показателей позволяют улучшить качество диагностики хронического генерализованного пародонтита. Диагностическое и прогностическое использование вышеуказанных методов является основой разработки объективных критериев эффективности и качества лечения заболеваний пародонта. Разработанная схема местного комплексного применения следующих препаратов: интерферон лейкоцитарный человеческий сухой, пиобактериофаг комбинированный жидкий и токоферола ацетат, позволят существенно улучшить качество и исход лечения пациентов хроническим генерализованным пародонтитом, ассоциированным с герпесвирусной инфекцией.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Герпесвирусная инфекция, персистирующая в полости рта больных хроническим генерализованным пародонтитом, является значимым этиопатогенетическим фактором, требующим своевременного выявления и комплексной коррекции на пародонтологическом приеме.

2. Применение фармакологических препаратов комплексного противовирусного и иммунокорректирующего действия в комбинации с антибактериальными, противовоспалительными и антиоксидантными медикаментами повышает эффективность и качество лечения больных хроническим генерализованным, ассоциированным с герпесвирусной инфекцией.

Личный вклад автора в исследование. Диссертация является результатом самостоятельной работы автора от постановки цели и задач до анализа полученных данных, выводов, практических рекомендаций. Результаты статистических, клинических, иммунологических, биохимических исследований, приведенных в диссертации, полностью соответствуют регистрационным документам.

Для выполнения поставленных задач автор применила современные клинические, рентгенологические, иммунологические и биохимические методы исследования (метод полимеразной цепной реакции, метод иммуноферментного анализа).

Реализация результатов работы. Диссертационное исследование выполнено по плану НИР ГОУ ВПО «БГМУ РОСЗДРАВА» (ректор, чл.-корр. РАМН, проф. Тимербулатов В.М.) на базах диагностической лаборатории кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии ГОУ ВПО «БГМУ РОСЗДРАВА» (руководитель лаборатории д.м.н., профессор М.М. Туйгунов), иммунологической лаборатории клинической больницы им. Г.Г. Куватова г. Уфы при консультации д.м.н., профессора Л.Ф. Азнабаевой.

Основные результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры пропедевтики и физиотерапии стоматологических заболеваний ГОУ ВПО «БГМУ РОСЗДРАВА», МУ стоматологической поликлиники № 4; стоматологической клинике ООО «САНОДЕНТ», стоматологической клинике ЗАО «МАСТЕР ЗТЛ» г. Уфы.

Апробация работы. Апробация работы проведена на заседании научно-координационного совета по стоматологии ГОУ ВПО ПГМА им. ак. Вагнера Росздрава.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на:

– Республиканской конференции стоматологов «Профилактика и лечение стоматологических заболеваний у детей», «Актуальные проблемы стоматологии» (Уфа, 2006).

– Всероссийском конгрессе и Республиканской конференции стоматологов РБ «Внедрение новых технологий при лечении стоматологических заболеваний» (Уфа, 2007).

Ход выполнения работы обсуждался на заседаниях кафедры пропедевтики и физиотерапии стоматологических заболеваний ГОУ ВПО БГМУ (2007; 2008);

на заседании проблемной комиссии по стоматологии ГОУ ВПО БГМУ РосЗД-РАВА 26.06.08. (протокол № 2), на заседании научно-координационного совета по стоматологии ГОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Росздрава 29.09.08. (протокол № 49).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 1 в журнале, рекомендованном ВАК РФ. Материалы диссертации включены в главу «Системные факторы патогенеза хронического генерализованного пародонтита» монографии «Клинико-иммунологические аспекты лечения хронического генерализованного пародонтита» (Уфа, 2008).

Объем и структура диссертации. Диссертация представлена рукописью на русском языке объемом 115 страниц машинописного текста и состоит из введения, трех глав, обсуждения результатов и заключения, выводов, практических рекомендаций и приложения. Список литературы, содержит 106 работ отечественных и 91 публикацию зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 12 таблицами и 21 рисунком.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Для решения поставленных задач нами было обследовано 155 больных ХГП легкой, средней и тяжелой степени тяжести. Пациенты находились на амбулаторном лечении в стоматологических клиниках ООО «САНОДЕНТ» и ЗАО «МАСТЕР ЗТЛ» г. Уфы в течение 2005–2008 гг. Больные в возрасте от 22 до 55 лет, из них 84 женщины и 71 мужчина. Обследование пациентов, обратившихся за стоматологической помощью, начинали с опроса и анкетирования. Нами была разработана специальная анкета, оценивающая состояние здоровья и карта пародонтологического обследования пациента. У ряда пациентов выявлены заболевания внутренних органов в стадии ремиссии.

Для изучения клинико-пародонтологического статуса пациентов с ХГП в клинические группы были включены больные с одинаковой степенью поражения тканей пародонта. Комплексное лечение получили 75 пациентов. Для оценки эффективности лечения больных ХГП разделили на группы. Первую основную (I) группу составили 45 пациентов (легкой степени – 10, средней – 20, тяжелой – 15), вторую группу сравнения (II) составили 30 больных ХГП (легкой степени – 8, средней – 12, тяжелой – 10). Все лица, находившиеся на лечении, комплексно обследованы, включая клинические, биохимические, иммунологические, рентгенологические и лабораторные методы исследования.

Для объективной оценки состояния тканей пародонта в процессе наблюдения и лечения больных, в группах наблюдения использовали следующие индексы и параметры, которые вносили в специально разработанную пародонтограмму:

1. Папиллярного индекса кровоточивости РВИ;
2. Рецессия десны по Miller, 1985;
3. Определение глубины пародонтальных карманов по Лампусовой А.И., 1980;
4. Определение подвижности зубов по Fleszar T.J., 1980;
5. Определение горизонтальной фуркация кости по Hamp, 1975;
6. Определение вертикальной потери кости по Tarnow Fletcher, 1984;
7. Упрощенный индекс гигиены (УИГ) по Green I., Vermillion, 1969;
8. Индекс пародонтальных заболеваний РДИ по Ramfiord teeth;

Иммунологические методы исследования проводили на базе диагностической лаборатории при кафедре микробиологии, вирусологии, иммунологии ГОУ ВПО «БГМУ РОСЗДРАВА» и на базе иммунологической лаборатории республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова г. Уфы. Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) выявляли вирусную ДНК в образцах ротовой жидкости обследованных. В работе использовали набор реагентов: «ГЕРПОЛ 1+2» (Herpes simplex virus 1+2), «ЦИТОПОЛ» (Citomegalovirus), «ЭБАРПОЛ» (Epstein Barr virus) производства ООО НПФ «Литех» (г. Москва) согласно инструкции фирмы производителя. Для выявления антител применили метод иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест систем фирмы ЗАО «Вектор-Бест» г. Новосибирск. Данные тест-системы представляют собой набор реагентов для выявления иммуноглобулинов определенного класса к ВПГ (вирусу простого герпеса), ВЭБ (вирусу Эпштейн-Барра), ЦМВ (цитомегаловирусу) в ротовой жидкости.

Биохимическим исследованием определяли внеклеточную пероксидазную активность (ПА) в ротовой жидкости. Исследования были проведены на базе иммунологической лаборатории республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова г. Уфы с использованием анализатора ИФА Labsystems Multiskan MS.

В исследовании местного иммунитета полости рта использовали ротовую жидкость больных ХГП. Материалом служила не стимулированная смешанная слюна. Перед взятием материала пациенту предлагали прополоскать рот кипяченой водой комнатной температуры. Для забора материала в каждом случае использовали стерильные флаконы. Пациент набирал слюну путем сплевывания. До проведения исследования ротовую жидкость сохраняли в морозильной камере при температуре -20°C .

После снятия зубных отложений, в целях уменьшения отрицательного влияния микрофлоры на ткани пародонта, для ликвидации воспалительных проявлений проводилась подготовка пациента к хирургическому лечению и местная антибактериальная терапия.

В ходе лечения ХГП были использованы сертифицированные препараты противовирусного и иммунобиологического действия выпускаемые ФГУП НПО «Иммунопрепарат» (Уфа) МЗ и РФ.

Комплексное лечение больных ХГП предусматривало совместное применение различных методов и средств, воздействующих как на ткани пародонта, так и на общее состояние организма, включая терапевтические, хирургические и ортопедические мероприятия. Учитывая необходимость использования разнообразных методов, адекватных конкретно каждому больному, мы составляли план лечения с указанием всех видов и средств в определенной последовательности.

В основной группе (45 человек) местную терапию больных ХГП с учетом инфицированности ротовой полости вирусами семейства *Herpesviridae* проводили с использованием исследуемых нами препаратов: Интерферон лейкоцитарный человеческий сухой, синтезируемых лейкоцитами донорской крови в ответ на воздействие вируса интерфероногена, Пиополифаг (пиобактериофаг комбинированный) жидкий и Токоферола ацетат (витамин E).

Интерферон (ИФ) обладает широким спектром противовирусного действия, иммуномодулирующим действием, в котором превалирует стимулирующее влияние на механизмы фагоцитарной защиты и реакции клеточного иммунитета. Сухой препарат – пористый порошок, вводили в состав пародонтальной повязки «Septo-pak». Сеансы проводили каждый день. Количество посещений больных ХГП легкой степени тяжести составило 5 сеансов, средней тяжести – 7 сеансов, тяжелой степени – 10 сеансов.

Пиополифаг (пиобактериофаг комбинированный) обладает действием широкой антибактериальной активности и способностью стимулировать факторы специфического и неспецифического иммунитета (Азнабаева Л.Ф. 2005; Магазов Р.Ш. 2005; Арефьева Н.А. 2006). Пиополифаг – представляет собой стерильный фильтрат фаголизатов стафилококков, стрептококков, протей, синегнойной и кишечной палочек. Препарат обладает способностью специфически лизировать перечисленные бактерии. Пиобактериофаг комбинированный назначали пациентам методом орошения с помощью Oral Irrigator по 5 мл (в разведении 1:7 с кипяченой водой не выше 40⁰С) – 2 раза в сутки, в виде однократной процедуры (ванночки) на 3-5 минут, натощак, за 1 час до еды, в течение 14 дней.

Токоферола ацетат – улучшает трофику и обменные процессы в тканях пародонта, укрепляет сосудистую стенку и предотвращает ломкость капилляров, оказывает антиоксидантное воздействие, участвует в процессах тканевого дыхания. Назначали внутрь по 1 капсуле 200 МЕ 2 раза в сутки через 30 минут после еды, в течение 14 дней. Эта схема лечения оказывает этиотропное и иммуномодулирующее действие. Все используемые препараты хорошо сочетаются между собой, что позволяет усилить их противовирусную активность, нормализовать иммунитет, а также способствовать предотвращению появления резистентных штаммов ВПГ.

В группе сравнения (30 человек) курс лечения проводили следующим образом: 1% раствор хлорофиллипта, обладающий бактерицидной активностью, сочетали с антибактериальной терапией 0,5 г трихопола в виде порошка, который вводили в состав пародонтальной повязки «Septo-pak». Сеансы проводили каждый день. Количество посещений больных ХГП легкой степени тяжести составило – 5 сеансов, средней тяжести – 7 сеансов, а при тяжелой степени – 10 сеансов. С целью антисептического воздействия на слизистую оболочку, проводили ирригацию полости рта 1% раствором хлорофиллипта, 5 мл которого разбавляли водой не выше 40⁰С, заливали в контейнер ирригатора AQVAJET/LD-A7 (Oral Irrigator) регистративное удостоверение Министерства здравоохранения Республика Беларусь. Прибор обеспечивал доступ мощной пульсирующей струи медикаментозного орошения ко всем участкам полости рта, массируя десна и слизистую полости рта, улучшал кровообращение, предотвращал кровоточивость десен.

Аскорбиновая кислота – участвует в регуляции окислительно-восстановительных процессов, углеводного обмена, свертывания крови, улучшает проницаемость капилляров, повышает устойчивость организма к инфекциям. Пациентам назначали: внутрь по 0,1 г 3 раза в сутки через 30 минут после еды, в течение 14 дней.

Для проведения полноценных курсов терапии в ремиссии для предупреждения дальнейшего развития заболевания и использования в первые дни начавшегося рецидива герпесвирусной инфекции, мы назначали отечественный препарат – циклоферон, обладающий этиотропным и иммуномодулирующим действием. Назначали внутрь по 2 таблетки (300 мг) 1 раз в день по схеме 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29-й день.

Математико-статистическая обработка результатов была проведена при помощи стандартного пакета прикладных программ MS Office 2004. Для предварительного анализа полученной информации использовались модули, обеспечивающие оценку статистических параметров и форму распределения каждого показателя. Оценка достоверности различий между выделенными гипотети-

ческими категориями объектов по какому-либо параметру осуществлялось при помощи методов параметрической и непараметрической статистики в зависимости от характера распределения данных (t-критерий Стьюдента).

Результаты собственных исследований и их обсуждение. По результатам комплексного стоматологического обследования 155 лиц ХГП мужчин – 71, женщин – 84, установлено, что ХГП легкой степени тяжести выявлено – у 52 пациентов; средней степени тяжести у – 65 и тяжелой степени – у 38 пациентов.

По результатам нашего исследования было отмечено, что с увеличением возраста у обследуемых пациентов, страдающих ХГП, нарастают клинические признаки заболевания, что свидетельствует о прогрессировании тяжести заболевания. У пациентов в возрастных группах, начиная с 30–49 лет, преобладают средняя и с 50–55 лет – тяжелая степень заболевания.

При исследовании влияния эндогенных факторов риска нами было установлено, что все 155 человек страдали сопутствующей патологией (заболевания крови, эндокринной системы, ЛОР-органов, желудочно-кишечного тракта, нервной системы, сердечно-сосудистой системы и отягощенный аллергологический анамнез). Наибольшая частота ХГП всех степеней тяжести отмечалась у пациентов с наличием патологии ЛОР-органов, сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта (табл. 1).

Таблица 1

СТРУКТУРА И ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ СОПУТСТВУЮЩЕЙ СИСТЕМНОЙ ПАТОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОВ ХГП (абс. /%)

| Сопутствующая патология | Число больных | |
|-----------------------------------------|---------------|-------|
| | абс. | % |
| Аллергопатология | 18 | 11,61 |
| Заболевания крови | 15 | 9,68 |
| Заболевания эндокринной системы | 17 | 10,96 |
| Заболевания ЛОР-органов | 45 | 29,04 |
| Заболевания желудочно-кишечного тракта | 23 | 14,84 |
| Заболевания нервной системы | 12 | 7,74 |
| Заболевания сердечно-сосудистой системы | 25 | 16,13 |
| Всего ... | 155 | 100 |

У пациентов, страдающих ХГП, заболевания ЛОР-органов (острая и хроническая тонзиллярная патология, хронический синусит, ларингит, назофарингит) выявлены в 29,04% (в 13,8% – при легкой степени; в 8,45% – при средней степени; в 6,79% – при тяжелой степени). Заболевания сердечно-сосудистой системы выявлены в 16,13% случаев (в 4,9% – при легкой степени; в 7,9% – при средней степени; в 3,33% – при тяжелой степени). Заболевания желудочно-кишечного тракта выявлены в 14,84% случаев (в 5,25% – при легкой степени; в 4,56% – при средней степени; в 5,03% – при тяжелой степени).

Влияния изученных экзогенных факторов (компьютерные нагрузки, вредные профессиональные факторы, никотиновая и алкогольная зависимости) представлены в таблице 2.

Данные показывают, что у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени тяжести наибольшее влияние оказывают компьютерные нагрузки (16,12%) и никотиновая зависимость (10,32%); для пациентов со средней степенью тяжести – компьютерные нагрузки (22,58%) и никотиновая зависимость (11,61%); с тяжелой степенью тяжести – никотиновая зависимость (8,39%) и компьютерные нагрузки (6,45%).

Таблица 2

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ХГП
ПО СТЕПЕНЯМ ТЯЖЕСТИ С УЧЕТОМ ЭКЗОГЕННЫХ ФАКТОРОВ РИСКА (абс. (%))

| Фактор риска | I | II | III | Всего |
|----------------------------|------------|------------|------------|-------------|
| Компьютерные нагрузки | 25 (16,12) | 35 (22,58) | 10 (6,45) | 70 (45,15) |
| Профессиональные вредности | 10 (6,45) | 9 (5,81) | 7 (4,52) | 26 (16,78) |
| Никотиновая зависимость | 16 (10,32) | 18 (11,61) | 13 (8,39) | 47 (30,32) |
| Алкогольная зависимость | 3 (1,94) | 4 (2,58) | 5 (3,23) | 12 (7,75) |
| Всего | 54 (34,83) | 66 (42,58) | 35 (22,59) | 155 (100,0) |

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что независимо от степени тяжести ХГП компьютерные нагрузки и никотиновая зависимость являются доминирующими экзогенными факторами риска.

При обращении больные предъявляли жалобы на кровоточивость десен, присутствующую во время чистки зубов, неприятный запах изо рта, чувство жжения в области десен. Всем пациентам проведено клиническое обследование по вышеуказанной схеме (табл. 4).

Таблица 4

ПОКАЗАТЕЛИ ПАРОДОНТАЛЬНЫХ И ГИГИЕНИЧЕСКИХ ИНДЕКСОВ
У БОЛЬНЫХ ХГП С РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНЬЮ ТЯЖЕСТИ

| Степень тяжести ХГП | PVI | Глубина кармана | PDI | УИГ |
|---------------------|-----------------|-----------------|-------------|-------------|
| Легкая (1 группа) | II, III степень | 2,5–3,5 | 1,62±0,05 | 1,56±0,03 |
| Средняя (2 группа) | III степень | 4–5 | 3,24±0,05* | 2,97±0,04* |
| Тяжелая (3 группа) | III, IV степень | 5–6 и более | 5,27±0,03** | 3,09±0,04** |

Примечание. Статистически достоверные различия при уровне значимости: * $p < 0,05$ и ** $p < 0,01$.

Результаты лечения показали, что у больных I-ой группы уже через 2–3 сеанса отмечалось исчезновение болей и чувства жжения в области десен, запаха из полости рта и кровоточивости десен. Во всех группах по степени тяжести за-

болевания было отмечено снижение отека и резкое уменьшение или исчезновение гнойных, серозно-гнойных выделений. У пациентов II-ой группы (сравнения) положительные изменения отмечались лишь к концу проводимого лечения.

У больных основной группы, при ХГП легкой степени тяжести воспалительные явления были ликвидированы уже после второго посещения. Десневой край и межзубный десневой сосочек становились бледно-розового цвета, при зондировании не кровоточили, уплотнялись. У всех больных этой группы исчезли отечность, гиперемия десен и запах изо рта. После завершения курса лечения у 100% больных с легкой степенью был достигнут высокий клинический эффект, с полной ликвидацией воспалительных явлений в пародонте. У больных группы сравнения, при ХГП легкой степени тяжести воспалительные явления исчезли и/или уменьшались сравнительно позже, к концу проводимого лечения, а полное купирование симптомов ХГП отмечалось лишь у 75% обследованных.

При сравнении клинических показателей состояния пародонта по завершению курсового лечения больных с ХГП в 2-х группах получены статистически значимые различия. Так в основной группе индекс PDI снизился до $0,02 \pm 0,01$, а в группе сравнения до $0,62 \pm 0,05$ ($p < 0,01$); УИГ достигал нулевых значений в основной группе, а в группе сравнения $0,14 \pm 0,01$ ($p < 0,01$); глубина кармана по Лампусовой 1 мм – в основной группе, а в группе сравнения 2–3 мм ($p < 0,05$); показатель PVI – I степени (табл. 5; рис. 3).

Таблица 5

**КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СОСТОЯНИЯ ПАРОДОНТА
ПО ЗАВЕРШЕНИЮ КУРСОВОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО
ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА**

| Степень тяжести ХГП | Группы наблюдения | Клинические показатели | | | |
|---------------------|-------------------|------------------------|-----------------|----------------------|----------------------|
| | | PVI | глубина кармана | PDI | УИГ |
| Легкая (1 группа) | Основная | 0 | 1 | $0,02 \pm 0,01$ | 0 |
| | Сравнения | I степень | 2–3* | $0,62 \pm 0,05^{**}$ | $0,14 \pm 0,01^{**}$ |
| Средняя (2 группа) | Основная | I степень | 2–3 | $1,34 \pm 0,02$ | $0,09 \pm 0,04$ |
| | Сравнения | II степень | 3–4** | $1,84 \pm 0,02^*$ | $1,07 \pm 0,03^{**}$ |
| Тяжелая (3 группа) | Основная | II степень | 4 | $3,0 \pm 0,3$ | $0,97 \pm 0,03$ |
| | Сравнения | III степень | 5* | $4,0 \pm 0,3^*$ | $1,19 \pm 0,04^*$ |

Примечание. Статистически достоверные различия при уровне значимости:

* $p < 0,05$ и ** $p < 0,01$

При объективном обследовании пациентов основной группы со средней степенью тяжести ХГП по завершению курса лечения было отмечено улучшение местного статуса: исчезли и/или уменьшились гиперемия и отечность десны и межзубных десневых сосочков, десневой край значительно уплотнился, прекратилось выделение экссудата из пародонтальных карманов, не определялась кровоточивость. У 18 (90%) больных этой группы применение исследуемых препаратов позволило полностью купировать воспалительный процесс, у 2(10%) пациентов сохранились незначительные явления воспаления. В результате местного лечения были значительно снижены явления воспаления пародонта, в части случаев – устранены полностью.

У пациентов группы сравнения, имеющих среднюю степень тяжести ХГП, также отмечалось исчезновение болей в деснах, гиперемии и отека в области десны и межзубных сосочков, уменьшились и исчезли выделения из пародонтальных карманов, но лишь к концу курса проведенного лечения. Полная ремиссия наступила у 10 (83,33%).

Сравнительное изучение клинических показателей в 2-х группах при средней тяжести ХГП выявило более значимое улучшение их в 1-ой группе: РДИ на $1,34 \pm 0,02$, а во 2-ой группе $1,84 \pm 0,02$ ($p < 0,05$); УИГ достигал $0,09 \pm 0,04$, а в группе сравнения $1,07 \pm 0,03$ ($p < 0,01$); глубина кармана по Лампусовой 2–3 мм в основной и 3–4 мм в группе сравнения ($p < 0,01$); результаты РВИ – I степени в 1-й группе, а во 2-й – II степени (табл. 5; рис. 3).

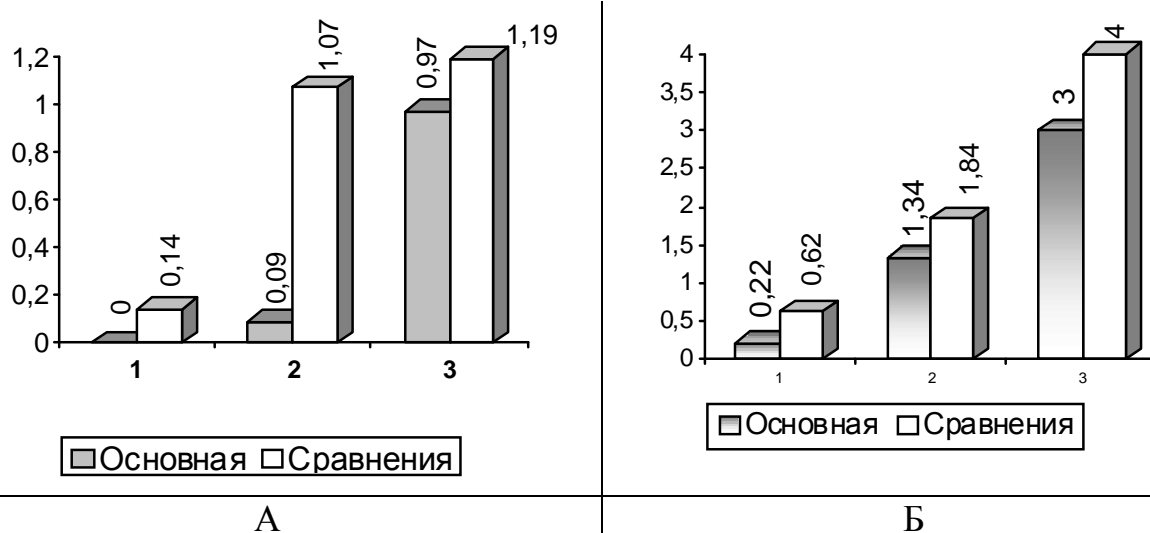


Рис. 3. Значения индекса у больных основной группы и группы сравнения после лечения А – гигиены УИГ, Б – РДИ. 1 – легкая степень; 2 – средняя степень; 3 – тяжелая степень

Пациентам основной группы имеющим, ХГП тяжелой степени, проводили комплексное консервативное и хирургическое лечение, с использованием исследуемых препаратов. Достоверное купирование воспалительного процесса

наступало уже после 3–5-ого сеансов. Больные отмечали уменьшение кровоточивости и болезненности, гиперемии и отечности десен, а также запаха из полости рта и серозно-гнойного отделяемого из пародонтальных карманов, у 2 (10%) пациентов сохранились незначительные явления воспаления.

Больные в группе сравнения с тяжелой степенью ХГП отмечали уменьшение кровоточивости и болезненности в области десен, а также запаха из полости рта по завершению курса лечения. Уменьшилось или исчезало серозно-гнойное отделяемое из пародонтальных карманов. Полная ремиссия после завершения лечебных мероприятий наступила у 7 человек (70%).

Анализируя полученные цифровые показатели, представленные в таблице 5 и на рисунке 3 можно отметить, что при тяжелой степени ХГП клинические показатели после курса лечения были значительно ниже в 1-ой группе. Так PDI снизился $3,0 \pm 0,3$, а в группе сравнения $4,0 \pm 0,3$ ($p < 0,05$); УИГ в основной группе достигал $0,97 \pm 0,03$, а в группе сравнения $1,19 \pm 0,04$ ($p < 0,05$); глубина кармана по Лампусовой 4 мм в основной и 5 мм в группе сравнения ($p < 0,01$); индекс РВИ – II степени в 1-ой группе и III степени во 2-ой.

Изучение клинических показателей у больных хроническим генерализованным пародонтитом по завершению курсового лечения свидетельствовало о том, что исходные значения индексов были различными у больных в зависимости от тяжести заболевания. Данные приведены в таблице 5. Значения этих индексов нами использованы в качестве контроля эффективности лечения больных ХГП с исследуемыми препаратами.

Эффективность восстановления костной ткани, по рентгенологическим показателям после проведенного комплексного лечения не имеет достигаемых отличий (табл. 6, 7) в основной группе и группе сравнения.

Нами проведено иммунологическое обследование 75 пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, инфицированным вирусами семейства *Herpesviridae*.

Методом ПЦР выявили вирусную ДНК в ротовой жидкости у 32 (42,67%) пациентов с ХГП.

Положительная ПЦР на ВПГ 1 и 2 типа 10,67% была отмечена у 4-х пациентов с клиническими проявлениями герпетической инфекции на красной кайме губы (*herpes labialis*), а наличие бессимптомной герпесвирусной инфекции в полости рта выявлена еще у 4-х пациентов. На вирусы Эпштейн-Барра – у 4 (5,34%) пациентов с ХГП – тяжелой степени. На ЦМВ была выявлена у 20 (26,67%) пациентов. Таким образом, с наибольшей частотой у обследованных больных в полости рта отмечалась репродукция ЦМВ (рис. 1).

Таблица 6

**ИСХОДНЫЕ КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ
У БОЛЬНЫХ СРАВНИВАЕМЫХ ГРУПП**

| Степень тяжести ХГП | Группы наблюдения | Клинико-рентгенологические показатели | | | |
|---------------------|-------------------|---------------------------------------|-------------------|-------------------------------|---------------------------|
| | | гингивальная рецессия | подвижность зубов | горизонтальная фуркация кости | вертикальная потеря кости |
| Легкая (1 группа) | Основная | I степень | 0 | F0 | 1–3 |
| | Сравнения | I степень | 0 | F0 | 1–4 |
| Средняя (2 группа) | Основная | II, III степень | I, II степень | F0, F1 | 1–3 4–6 |
| | Сравнения | III степень | II степень | F0, F1 | 1–3 4–6 |
| Тяжелая (3 группа) | Основная | III, IV степень | II, III степень | F2, F3 | 7 |
| | Сравнения | IV степень | III степень | F2, F3 | 7 и более |

Таблица 7

**КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ
У БОЛЬНЫХ СРАВНИВАЕМЫХ ГРУПП ПО ЗАВЕРШЕНИЮ ЛЕЧЕБНОГО КУРСА**

| Степень тяжести ХГП | Группы наблюдения | Клинико-рентгенологические показатели | | | |
|---------------------|-------------------|---------------------------------------|-------------------|-------------------------------|---------------------------|
| | | гингивальная рецессия | подвижность зубов | горизонтальная фуркация кости | Вертикальная потеря кости |
| Легкая (1 группа) | Основная | I степень | 0 | F0 | 1–3 |
| | Сравнения | I степень | 0 | F0 | 1–3 |
| Средняя (2 группа) | Основная | II степень | I, II степень | F0, F1 | 1–3 4–6 |
| | Сравнения | II, III степень | II степень | F0, F1 | 4–6 |
| Тяжелая (3 группа) | Основная | III степень | II степень | F2, F3 | 6 |
| | Сравнения | III, IV степень | III степень | F2, F3 | 7 и более |

При оценке наличия локального иммунного ответа методом иммуноферментного анализа в ротовой жидкости у больных ХГП на герпесвирусные инфекции (ГВИ) антитела IgM класса (антитела «первичного иммунного ответа») к ВПГ 1 и 2 типа были выявлены только у 4% пациентов – с легкой степенью тяжести; у 2,67% – со средней степенью тяжести и у 5,33% – с тяжелой степенью тяжести.

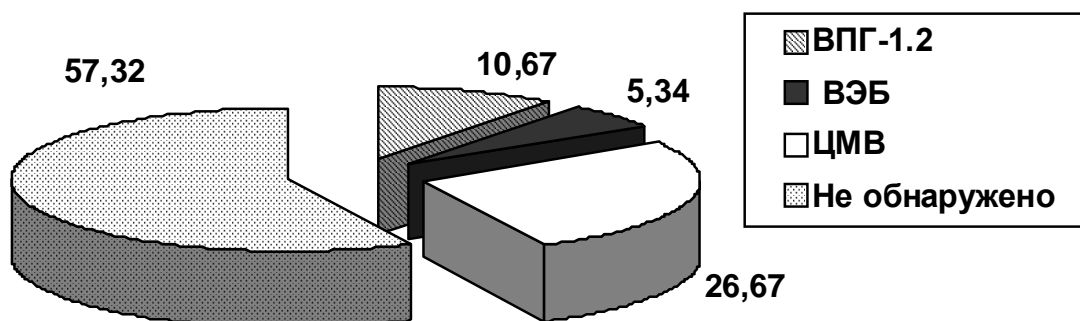


Рис. 1. Частота определения различных типов герпесвирусов в ротовой жидкости больных ХГП по данным ПЦР (% положительных проб)

Антитела IgM класса к ВЭБ выявлены только у 1,33% при ХГП легкой степени тяжести; при средней и тяжелой степенях тяжести антитела не выявились. Антитела IgM класса к ЦМВ у пациентов ХГП легкой степени выявились только у 1,33 и у 2,67% со ХГП средней степенью тяжести. Ни у одного человека не выявились с тяжелой степенью тяжести (рис. 2).

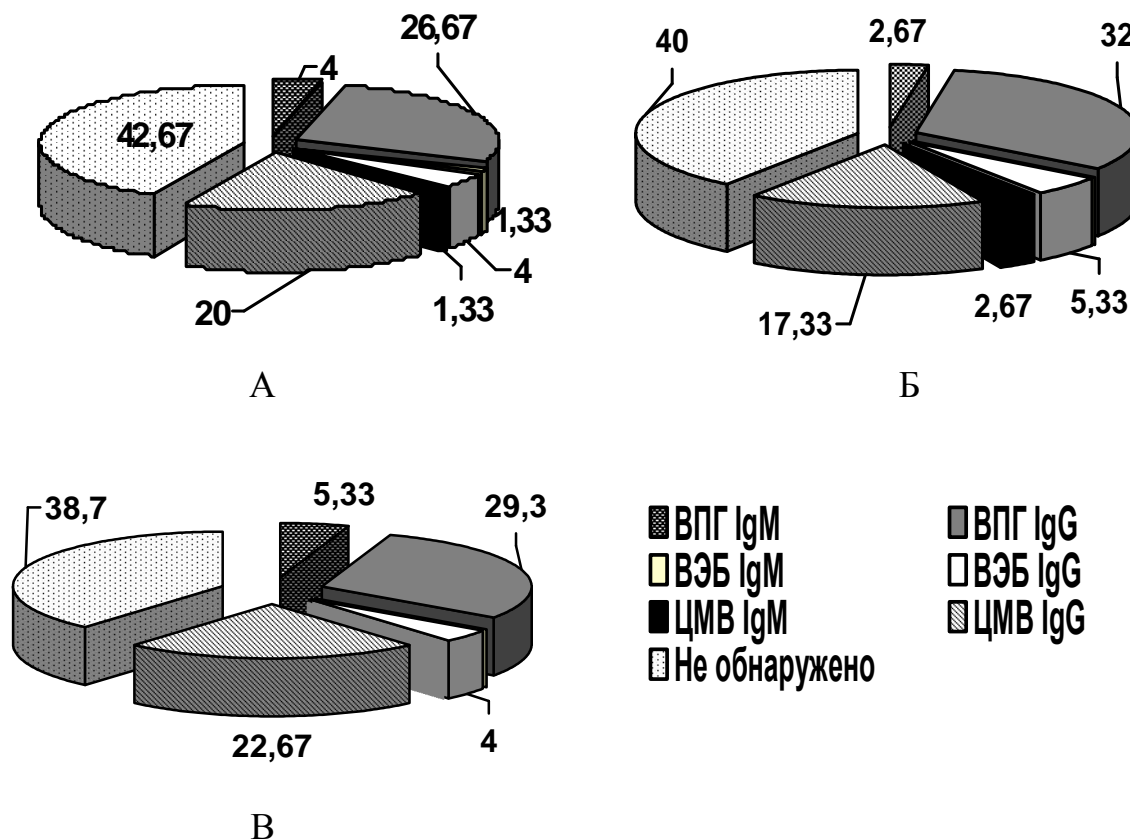


Рис. 2. Частота выявления антител к различным типам герпесвирусов в ротовой жидкости больных ХГП по данным ИФА (% положительных проб). А – легкой степени тяжести; Б – средней степени тяжести; В – тяжелой степени тяжести

Определение IgM класса к вирусу определенного типа позволяет выявить и подтвердить острую стадию инфекции. Поэтому мы исследовали содержание противовирусных антител против ВПГ 1, 2 типа; ВЭБ и ЦМВ IgG и IgM класса в ротовой жидкости. Было показано, что у 66 (87,9%) обследованных пациентов, страдающих хроническим генерализованным пародонтитом различных степеней тяжести, в ротовой жидкости определялись («анамнестические антитела») IgG класса к ВПГ 1 и 2 типа и отражали процессы персистенции ВПГ в организме без его активной репродукции в ротовой жидкости. Антитела IgG класса к ВЭБ определялись у 10 (13,33%) пациентов, а антитела IgG класса к ЦМВ определялись у 45 (60%) пациентов.

По данным исследования методом ИФА, можно полагать, что повышенный уровень IgG класса к ВПГ 1, 2 типа; ВЭБ и ЦМВ без проявления инфекции является анамнестическим и отражает процессы персистенции в организме без его активной репродукции в ротовой жидкости.

По данным ПЦР, герпесвирусная инфекция у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом выявлена: с легкой степенью у 6 (8,0%) пациентов, со средней степенью у 12 (16,0%) и с тяжелой степенью тяжести у 14 (18,67%) пациентов.

Таким образом, полученные результаты указывают на наличие латентной вирусной полиинфекции или реактивацию инфекционных агентов у иммунокомпроментированных пациентов. Возможно, эти процессы могли быть связаны с прогрессированием воспалительных процессов в пародонте.

Биохимические исследования образцов ротовой жидкости проводили путем анализа внеклеточной пероксидазной активности (ПА) проведенной методом ИФА.

Показатели ПА варьировали от min 275 до max 3350 условных единиц (у.е.) при норме $888,18 \pm 110,17$ (у.е.). У больных хроническим генерализованным пародонтитом: показатель ПА с легкой степенью тяжести в основной группе составил $1578,1 \pm 110$ у.е., в группе сравнения $1303,1 \pm 105$ у.е. Со средней степенью тяжести в основной группе он составил $1760,8 \pm 146$ у.е., а в группе сравнения $1655,1 \pm 135$ у.е., что превышало результаты в группе с легкой степенью ХГП. С тяжелой степенью тяжести ПА в основной группе составляла 1253 ± 212 у.е., а в группе сравнения $1125,0 \pm 125$ у.е., в сравнении с легкой степенью тяжести результаты были достоверно ниже (табл. 3).

Согласно результатам исследований, представленных в таблице 3, можно сделать вывод, что величина внеклеточной пероксидазной активности достоверно не менялась, при различных степенях тяжести хронического генерализованного пародонтита.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВНЕКЛЕТОЧНОЙ ПЕРОКСИДАЗНОЙ АКТИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНЬЮ ХГП АССОЦИИРОВАННЫМ С ГЕРПЕС ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

| Степень тяжести ХГП | Основная группа | Сравнения группа |
|---------------------|-----------------|------------------|
| Легкая степень | 1578,1±110 | 1303,1±105 |
| Средняя степень | 1760,8±146 | 1655,1±135 |
| Тяжелая степень | 1253,0±212 | 1125,0±125 |

Примечание. Статистически достоверные различия при уровне значимости: * $p < 0,05$ и ** $p < 0,01$.

Применение пибактериофага, интерферона лейкоцитарного сухого и витамина Е, способствовало более быстрому и эффективному устранению клинических признаков воспаления. Для исчезновения симптомов заболевания в сочетании с нормализацией показателей иммунного статуса и клинической эффективности пациентам назначали отечественный препарат циклоферон.

После проведенного комплексного лечения больных ХГП на фоне инфицированности ротовой полости вирусами семейства Herpesviridae, установили, что содержание персистирующих антител к ВПГ-1, 2 типа, ВЭБ и ЦМВ IgG класса сохранилось на том же уровне, как и до лечения.

После проведенного курса лечения содержание антител к ВПГ-1, 2 типа IgM класса при легкой степени тяжести ХГП не выявились, при средней степени ХГП результаты понизились до 1%, а при тяжелой степени ХГП до – 1,05%. Антитела к ВЭБ IgM класса с ХГП легкой степенью тяжести выявились у 1,33%, а при среднем и тяжелом ХГП антитела отсутствовали. Антитела к ЦМВ IgM класса при легкой степени ХГП понизились до 0,5%, при средней тяжести ХГП до 1,5%, при тяжелой степени ХГП антитела отсутствовали (рис. 4).

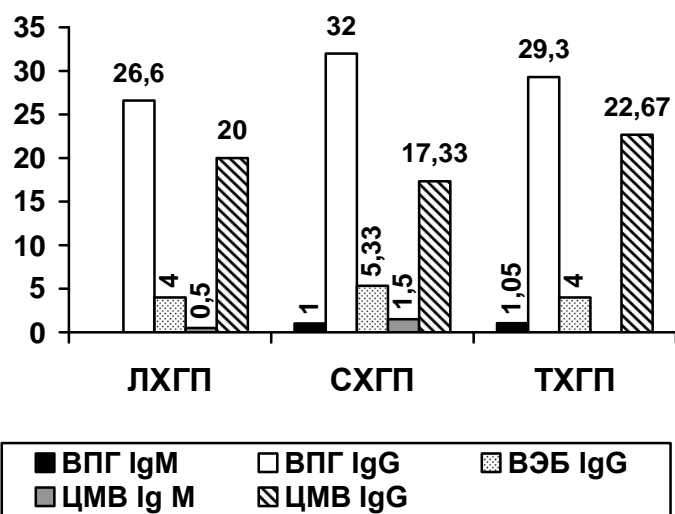


Рис. 4. Динамика показателей антител выявленных в результате лечебно-профилактических мероприятий у лиц с хроническим генерализованным пародонтитом, инфицированным вирусами семейства Herpesviridae (через 3 месяца), %

Таким образом, после применения разработанной нами терапии пиобактериофагом, интерфероном и витамином Е, отмечен более значимый эффект в лечении пациентов, страдающих ХГП, ассоциированным с герпесвирусной инфекцией при всех степенях тяжести.

Все вышеизложенное дает основание рекомендовать местное использование препаратов – пиобактериофага комбинированного, интерферона лейкоцитарного и витамина Е в комплексном лечении пациентов, страдающих ХГП и инфицированных вирусами семейства *Herpesviridae*.

ВЫВОДЫ

1. Персистенция герпесвирусной инфекции в ротовой жидкости выявлено у 42,67% больных ХГП. С наибольшей частотой обнаружались ДНК-вирусы у ЦМВ в 26,67%, ВПГ – 1, 2 типа в 10,67% и ВЭБ в 5,34% случаев.

2. Содержание антител IgG класса к ВПГ – 1, 2 типа в ротовой жидкости выявлено у 87,9% больных ХГП, к ВЭБ у 13,33% и к ЦМВ у 60% больных. Антитела IgM класса к ВПГ – 1, 2 типа в ротовой жидкости определяются лишь у 12% пациентов, а к ВЭБ в 1,33% и к ЦМВ в 4% случаев. Частота положительных проб по данным ИФА не коррелирует со степенью активности воспаления в пародонте. Показатели внеклеточной пероксидазной активности существенно не зависят от степени тяжести ХГП.

3. У больных ХГП при инфицированности ротовой полости вирусами семейства *Herpesviridae* выявлены следующие факторы риска: при легкой степени тяжести патология ЛОР-органов (острая и хроническая тонзиллярная патология, хронический синусит, ларингит, назофарингит) – 29,04%; при средней степени тяжести – заболевания сердечно-сосудистой системы – 16,13%; при тяжелой степени – заболевания желудочно-кишечного тракта в 14,84%.

4. Для пациентов с ХГП, ассоциированным герпесвирусной инфекцией разработан комплекс комбинированной фармакотерапии с включением интерферона лейкоцитарного человеческого сухого, пиобактериофага комбинированного жидкого и витамина Е. Эффективность комплексного лечения подтверждается данными клинического и иммунологического исследования.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая роль герпесвирусной инфекции в патогенезе хронического генерализованного пародонтита, для повышения эффективности диагностики и оценки лечения больных с этой патологией, целесообразно динамическое проведение иммунологических исследований методом ПЦР и ИФА.

2. У больных хроническим генерализованным пародонтитом при выявлении иммунологических признаков инфицирования вирусами семейства *Herpesviridae* необходимо включать в комплекс лечения следующие препараты: циклоферон внутрь по 2 таблетки (300) 1 раз в день по схеме (12 дней), интерферон – лейкоцитарный человеческий сухой пористый порошок в составе пародонтальной повязки, пиобактериофаг комбинированный – по 5 мл – 2 раза в сутки, в виде одного приема внутрь в виде ванночек на 3–5 минут, натошак за 1 час до еды в течение 14 дней, Токоферола ацетат – по 1 капсуле 200 МЕ 2 раза в сутки через 30 минут после еды, в течение 14 дней.

3. Для профилактики рецидивов хронического генерализованного пародонтита у больных, инфицированных вирусами семейства *Herpesviridae*, необходимо повторное лечение по схеме через 6–12 месяцев.

Список опубликованных статей

1. Выявление герпесвирусов и антител против них у больных хроническим генерализованным пародонтитом / Ф.Р. Хисматуллина, А.И. Булгакова, Ю.А. Медведев, И.В. Валеев // Вестн. Рос. военно-мед. академии. – 2007. – № 4 (20). – С. 95–96.

2. Изменения некоторых показателей местного иммунитета ротовой полости у больных хроническим пародонтитом в процессе комплексной терапии / А.И. Булгакова, Ю.А. Медведев, Ф.Р. Хисматуллина [и др.] // Актуальные проблемы фундаментальной и клинической иммунологии и аллергологии: тр. IV конф. иммунологов Урала. – Уфа, 2005. – С. 121.

3. Некоторые иммунологические показатели периферической крови десны и ротовой полости у больных хроническими пародонтитами / А.И. Булгакова, Э.Р. Изгина, Ф.Р. Хисматуллина [и др.] // Актуальные проблемы фундаментальной и клинической иммунологии и аллергологии: тр. IV конф. иммунологов Урала. – Уфа, 2005. – С. 44–45.

4. Булгакова, А.И. Влияние состояния местного иммунитета ротовой полости на течение хронического пародонтита / А.И. Булгакова, Ф.Р. Хисматуллина // Материалы Всероссийской конференции стоматологов «Актуальные проблемы стоматологии», Республиканской конференции стоматологов Башкортостана «Новые технологии в стоматологии», и 6-й международный международной специализированной выставки «Стоматология Урала-2005». – Уфа, 2005. – С. 49–52.

5. Влияние бессимптомного персистирования вирусов семейства *Herpesviridae* в ротовой полости на местную реактивность у больных

хроническим генерализованным пародонтитом / А.И. Булгакова, Ф.Р. Хисматуллина, Ю.А. Медведев, И.В. Валеев // Материалы Республиканской конференции стоматологов «Профилактика и лечение стоматологических заболеваний у детей», «Актуальные проблемы стоматологии». – Уфа, 2006. – С. 207–208.

6. Состояние иммунного реагирования полости рта при хроническом пародонтите / А.И. Булгакова, И.В. Валеев, Ф.Р. Хисматуллина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2006. – № 5. – С. 89–90.

7. Хисматуллина, Ф.Р. Персистирование вирусов семейства Herpesviridae в ротовой полости на местную реактивность больных с хроническим генерализованным пародонтитом / Ф.Р. Хисматуллина, А.И. Булгакова, И.В. Валеев // Успехи современного естествознания. – 2007. – № 6. – С. 111.

8. Булгакова, А.И. Клинико-иммунологические аспекты лечения хронического генерализованного пародонтита / А.И. Булгакова, Ю.А. Медведев. – Уфа, 2008. – Гл. 2. – С. 16–24.

9. Хисматуллина, Ф.Р. Оптимизация лечения генерализованным пародонтитом с учетом инфицированности ротовой полости вирусами семейства Herpesviridae» / Ф.Р. Хисматуллина // Профилактика и лечение стоматологических заболеваний и их осложнений: матер. Респуб. конф. стоматологов. – Уфа, 2008. – С. 123–124.

Хисматуллина Фирдаус Раисовна

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ
ПАРОДОНТИТОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ
С ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Издательская лицензия № 06788 от 01.11.2001 г.
ООО «Издательство «Здравоохранение Башкортостана»
450000, РБ, г. Уфа, а/я 1293; тел./факс (347) 250-13-82.

Подписано в печать 30.10.2008 г.
Формат 60?84/16. Гарнитура Times New Roman.
Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе.
Усл. печ. л. 1,4. Уч.-изд. л. 1,5.
Тираж 100. Заказ №.438.

