

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Донецкий государственный  
медицинский университет имени М.Горького»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Забродняя Виктория Константиновна

**Иммуномодулирующая терапия генерализованного пародонтита  
у пациентов с сахарным диабетом I типа**

**3.1.7 Стоматология (медицинские науки)**

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Чайковская Илона Владиславовна

Донецк – 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>4</b>
<b>РАЗДЕЛ 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>14</b>
1.1. Патология пародонта воспалительного характера и ее распространенность у пациентов с сахарным диабетом I типа .....	14
1.2. Особенности иммунопатогенеза хронического генерализованного пародонтита при сахарном диабете I типа.....	19
1.3. Современные возможности и перспективы лечения хронического генерализованного пародонтита на фоне сахарного диабета I типа.....	25
<b>РАЗДЕЛ 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>35</b>
2.1. Клиническая характеристика контингента обследованных .....	35
2.2. Характеристика методов исследования.....	37
2.2.1. Клинические методы исследования.....	38
2.2.2. Лабораторные методы исследования.....	40
2.2.3. Рентгенологические методы исследования.....	44
2.3. Методы лечения.....	44
2.4. Статистические методы исследования.....	47
<b>РАЗДЕЛ 3. ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУНИТЕТА В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I ТИПА.....</b>	<b>50</b>
3.1. Клиническое состояние тканей пародонта у пациентов с сахарным диабетом I типа.....	50
3.2. Состояние показателей специфических и неспецифических факторов защиты в ротовой жидкости у обследованных пациентов.....	57
3.3. Состояние показателей местного иммунитета в ротовой жидкости у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом II степени	

тяжести.....	59
3.4. Состояние показателей гуморальной защиты в крови у пациентов обследованных групп.....	64
3.5. Состояние показателей гуморальной защиты в крови у пациентов в патогенезе хронического генерализованного пародонтита II степени тяжести..	65
3.6. Взаимосвязь систем местного и гуморального иммунитета, как факторов патогенеза хронического генерализованного пародонтита II степени тяжести..	67
3.7. Взаимосвязи пародонтологических индексов и пробы Кулаженко с лактоферрином, sIgA, IL-1 $\beta$ , IgA, IgM, IgG, IL-4 у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом II степени тяжести при СД I типа.....	69
<b>РАЗДЕЛ 4.ОБОСНОВАНИЕ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА II СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I ТИПА.....</b>	<b>74</b>
4.1. Частота встречаемости хронических заболеваний внутренних органов у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом II степени тяжести при СД I типа .....	74
4.2. Схема комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита II степени тяжести при СД I типа .....	76
4.3. Анализ результатов комплексной терапии пациентов с ХГП II степени тяжести на фоне СД I типа.....	80
<b>РАЗДЕЛ 5. АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>94</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>112</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>114</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....</b>	<b>115</b>
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>116 - 143</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность и степень разработанности темы исследования**

Общеизвестно, что воспалительные заболевания пародонта занимают лидирующие позиции после кариозных поражений и с увеличением возрастного показателя, выходят на 1 место, достигая 90% [1,2].

Генерализованный пародонтит (ГП) представляет собой дистрофически-воспалительный процесс, возникающий в тканях пародонта вследствие сочетанного действия различных общих и местных факторов. При этом происходит каскад биохимических, иммунологических и функциональных нарушений, микроциркуляторных и метаболических изменений. Развиваются нарушения практически всех видов обмена веществ: белкового, липидного, углеводного, минерального, приводящих к необратимой деструкции пародонтальной связки и альвеолярной кости [3,4,5,6,7]. На сегодня разнонаправленного изучения приобрел фактор влияния на развитие ГП – микробный, травматический, иммунный, сосудистый и другие [8,9,10].

Одной из причин роста данной патологии и отсутствия стойкого эффекта после проведенной терапии служит нарушение стабильности нормальной индигенной микрофлоры пародонтальных карманов (ПК). Этому способствует рост агрессивности окружающей среды, увеличение разного рода иммунодефицита, нерациональное использование антибиотиков, влияние стрессорных факторов, что может способствовать тотальному угнетению микрофлоры полости рта. Все эти обстоятельства обеспечивают формирование идеальных условий для заселения пародонтальной экониши патогенными и условно-патогенными микроорганизмами [11,12,13].

Многочисленными исследованиями установлено, что формирование и прогрессирование генерализованного пародонтита нередко наблюдается на фоне разнообразных заболеваний, таких как: заболевания сердечно-сосудистой системы, хронические заболевания органов дыхания, сахарный диабет [14,15,16].

Сахарный диабет I типа также самостоятельно отягощает течение остеопороза. Длительное течение пародонтита приводит к декомпенсации диабета, повышению уровня глюкозы в крови, увеличению потребности в гипогликемических препаратах. Изменения в ротовой жидкости приводят к нарушению ее функций – минерализующей, очищающей, защитной и преобладанию процессов деминерализации над реминерализацией. Данные по лечению пародонтита у больных СД I типа малочисленны и зачастую малоэффективны, так как используются в основном стандартные методы лечения, не учитывающие специфику изменений в полости рта при сахарном диабете, а также изменений, происходящих в организме больного СД I типа. В основном применяются консервативные методы лечения, т.к. хирургическое лечение у таких больных связано с осложнениями, вызванными основным заболеванием, а значит, комплексное лечение затруднено. Изучение литературы по лечению пародонтита у больных СД I типа показало, что большинство авторов сводят все методы специфического лечения больных к рациональной терапии, назначаемой эндокринологом, не принимая собственного участия в комплексном специфическом лечении этой патологии.

С точки зрения Алексеевой О.А. (2013), большое значение имеет коррекция иммунологических и биохимических показателей крови и ротовой жидкости, обеспечивающих клинико–рентгенологическую эффективность и благоприятно влияющие на результаты местного лечения. Рационально оценивая состояние проблемы, приходится констатировать, что вопросы лечения и профилактики пародонтита и гингивита у больных СД I типа являются практически «бесхозными». Несмотря на 100%-ю распространенность этого неспецифического осложнения СД, ни стоматологи, ни диабетологи системно проблемой не занимаются. Статистические данные эпидемиологических исследований о состоянии полости рта у жителей РФ свидетельствуют: выраженность степени тяжести пародонтита снизилась, а его распространенность в более ранних стадиях, напротив, выросла и «омолодилась». Следовательно,

центр тяжести в борьбе с пародонтитом (в том числе и при сахарном диабете) все более смещается из области стоматологического лечения в область профилактики. Хронический генерализованный пародонтит II степени тяжести может усиливать уже начавшийся цитокиновый ответ и провоцировать, тем самым развитие системного воспаления [16,17,18].

### **Связь работы с научными программами, планами, темами**

Работа является фрагментом плановой НИР кафедры стоматологии ФНМФО. Тема НИР: «Использование иммунотерапии в лечении генерализованного пародонтита у пациентов с сахарным диабетом» шифр работы УН 19.05.02, в которой соискатель является ответственным исполнителем.

**Цель исследования:** повышение эффективности терапии хронического генерализованного пародонтита II степени тяжести у пациентов с сахарным диабетом I типа путём усиления его комплексности на основе использования иммуномодулирующих препаратов и лекарственной фитокомпозиции [17, 18].

### **Задачи исследования:**

1. Установить клинические и иммунопатогенетические особенности течения хронического генерализованного пародонтита II степени тяжести у пациентов с сахарным диабетом I типа.
2. Определить факторы местного и гуморального иммунитета в ротовой жидкости и крови при хроническом генерализованном пародонтите II степени тяжести у пациентов с сахарным диабетом I типа.
3. Изучить влияние возраста, пола пациентов, на концентрацию уровня показателей местного и гуморального иммунитета.
4. Выявить взаимосвязь пародонтологических индексов и проб с показателями, отражающими иммунный статус у пациентов СД I типа.
5. Обосновать необходимость разработки и применения иммуномодулирующей терапии для пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом II степени тяжести на фоне СД I типа.

б. Оценить клиническую эффективность включения иммуномодуляторов (Ликопид или Полиоксидоний, фитокомпозиция) в комплексную терапию ХГП II степени тяжести у пациентов с сахарным диабетом I типа через 1,6,12 месяцев после лечения.

**Объект исследования:** хронический генерализованный пародонтит II степени тяжести у пациентов с сахарным диабетом I типа.

**Предмет исследования:** клиническая характеристика хронического генерализованного пародонтита II степени тяжести, клинические индексы и пробы, в сыворотке крови IgA, IgM, IgG, IL-4, в ротовой жидкости лактоферрин (Лф), sIgA, IL-1 $\beta$ , эффективность лечения [19, 20].

#### **Научная новизна исследования**

Установлены клинические и иммунопатогенетические особенности течения хронического генерализованного пародонтита II степени тяжести у пациентов с сахарным диабетом I типа [17], свидетельствующие о более выраженных воспалительных изменениях в тканях пародонта с ухудшением показателей клинических индексов и проб.

Доказана роль иммунных показателей в активации воспаления в тканях пародонтального комплекса при СД I типа, что расширит представления о патогенезе хронического генерализованного пародонтита II степени тяжести. У пациентов с ХГП при СД I типа формируется дисбаланс факторов специфической и неспецифической гуморальной защиты организма.

Впервые доказано влияние возраста, пола пациентов на концентрацию уровня показателей местного и гуморального иммунитета. Возраст оказывает высокодостоверное ( $p < 0,01$ ) влияние на показатели местного иммунитета (IL-1 $\beta$ , sIgA), а пол пациентов определяется секрецией IL-1 $\beta$  ( $F = 11,4$  при  $p = 0,001$ ), у мужчин данный показатель выше в 2,1 раза ( $W = 194,0$ ,  $p = 0,002$ ) чем у женщин.

Установлена взаимосвязь показателей характеризующих иммунный статус с пародонтальными индексами, отражающих механизмы влияния

сахарного диабета на состояние иммунитета при хроническом генерализованном пародонтите II степени тяжести. Выявлены разнонаправленные изменения в системе местного и гуморального иммунитета при ХГП, усугубляющиеся на фоне сахарного диабета I типа.

Впервые разработан, апробирован и внедрен в клиническую практику новый подход комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита II степени тяжести при СД I типа с применением иммуномодулирующих препаратов, восстанавливающих дисбаланс гуморальной защиты в крови и ротовой жидкости и снижающих воспалительные процессы в тканях пародонтального комплекса.

Впервые доказана высокая эффективность комплексной терапии ХГП, которая позволяет уже через 1 месяц уменьшить выраженность дистрофически-воспалительного процесса в тканях пародонта и достичь стойкой ремиссии у большинства пациентов с данной патологией.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Результаты полученные в ходе работы, дополняют сведения о патогенезе хронического генерализованного пародонтита II степени тяжести у пациентов с сахарным диабетом I типа, и свидетельствуют о существенной роли местного и гуморального иммунитета при данном патологическом процессе [17, 18].

Установлены особенности течения хронического генерализованного пародонтита II степени тяжести у пациентов с СД I типа. Доказано, что у пациентов с показателями в ротовой жидкости лактоферрина - 1753 нг/мл, sIgA - 115 мг/мл, IL1 $\beta$  - 396,9 пг/мл, и в крови - IgA-0,97 г/л, IgM - 15,5 г/л, IgG - 3,1 г/л, IL-4-1,5 пг/мл имеются факторы риска развития ранних, и быстро прогрессирующих дистрофически-воспалительных поражений пародонта [18, 21].

Доказана целесообразность определения в ротовой жидкости и крови показателей иммунного статуса, отражающих взаимосвязь интенсивности воспалительных процессов в пародонте и изменений при генерализованном пародонтите с СД I типа.

С помощью клинико-лабораторных исследований, обоснован метод лечения хронического генерализованного пародонтита с использованием сорбентотерапии, инстилляций в пародонтальные карманы, фитокомпозиции, иммуномодуляторов Полиоксидония или Ликопида, позволяющих повысить местный иммунитет и активировать гуморальное звено защиты организма.

Разработанный метод терапии хронического генерализованного пародонтита у пациентов с сахарным диабетом I типа позволил повысить эффективность комплексного лечения за счёт иммуномодулирующего, противовоспалительного, антиоксидантного, кератопластического, антимикробного действия (Свидетельство о рационализаторском предложении № 6233 от 29.06.2018 г. выдано в ГОО ВПО ДонНМУ ИМ. М. Горького). Основные результаты работы внедрены в лечебную практику и используются в стоматологических поликлиниках и отделениях лечебно-профилактических учреждений Донецкой Народной Республики (Городское бюджетное учреждение «Городская стоматологическая поликлиника №1 г. Донецка», Городское бюджетное учреждение «Городская стоматологическая поликлиника №2 г. Донецка», Городское бюджетное учреждение «Городская стоматологическая поликлиника №6 г. Донецка», УНЛК (университетская клиника) ДОННМУ им. М.ГОРЬКОГО г. Донецка», «Городская стоматологическая поликлиника №3 г. Макеевки», Муниципальное учреждение «Городская стоматологическая поликлиника г.Шахтерска»).

Теоретические и практические материалы исследования включены в учебный процесс при обучении студентов III, IV и V курсов, врачей, курсантов на кафедрах стоматологического профиля ФГБОУ ВО ДонГМУ им.М.Горького и ФГБОУ ВО ЛГМУ им. Святителя.Луки.

#### **Личный вклад соискателя**

Диссертация является самостоятельным научным трудом соискателя. Автором под руководством научного руководителя сформулирована идея работы, обоснована актуальность и необходимость проведения исследования, определены

цель и задачи исследования. Автором самостоятельно проведен информационно-патентный поиск, анализ современного состояния проблемы по данным научной литературы.

Диссертантом лично проведен отбор пациентов в исследование с учетом критериев включения и исключения, их опрос и клинический осмотр, собраны, проанализированы и обобщены их клинические данные [20]. Соискателем лично осуществлялось наблюдение за пациентами в динамике лечения.

Соискателем самостоятельно проведена статистическая обработка полученных в ходе исследования данных, проанализированы результаты исследования, написаны все разделы диссертации, сформулированы ее основные положения, выводы и практические рекомендации, оформлен автореферат [20]. При написании диссертации [22] не были использованы идеи и научные разработки соавторов. В работах, написанных в соавторстве, реализованы научные идеи соискателя.

### **Методология и методы исследования**

Для установления диагноза и описания клинической картины заболевания хронического генерализованного пародонтита использованы клинические методы; для изучения цитокинового статуса как на местном, так и на системном уровне – лабораторно-диагностические; для обработки полученных результатов – статистические.

Исследование было проведено в несколько этапов. На первом этапе было обследовано 135 пациентов, из которых 45 человек были условно здоровыми и составили контрольную группу. В основную группу вошли 60 пациентов [17] с хроническим генерализованным пародонтитом II степени тяжести с СД I типа, В группу сравнения 30 пациентов у которых также был выявлен [23] хронический генерализованный пародонтит II степени тяжести, но без сахарного диабета I типа [17].

Сравнительная оценка полученных результатов на первом этапе позволила определить особенности клинических проявлений и на клеточно-молекулярном

уровне рассмотреть данную патологию с позиции цитокинового статуса у пациентов с сахарным диабетом I типа и без него.

На основании полученных результатов, был разработан дифференцированный подход тактики лечения данной категории пациентов.

Второй этап исследования предусматривал проведение оценки эффективности лечения по предложенной и стандартной схеме лечения.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Развитие генерализованного пародонтита представляет собой многофакторный процесс с преобладанием местных факторов: биопленка – резервуар патогенной флоры и ткани пародонта, источник воспалительных медиаторов и общих факторов, регулирующих метаболизм тканей полости рта и вызывающих ответную реакцию [20] с дисбалансом цитокинов в ротовой жидкости и крови.

2. С целью оценки воспалительного процесса в полости рта, использование индексов и проб (Федорова-Володкиной, Грина –Вермильона, папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс, проба Кулаженко) у данной категории пациентов имеет принципиально важное как клиническое, так и диагностическое значение, а также служит для контроля качества лечения в динамике и проводимых в дальнейшем профилактических осмотров.

3. Существенными патогенетическими факторами являются: снижение концентрации sIgA, увеличение IgM, гиперпродукция провоспалительных цитокинов и угнетение иммунорегуляторных цитокинов, которые зафиксированы у пациентов при хроническом генерализованном пародонтите с сахарным диабетом I типа.

4. Для купирования воспалительного процесса в тканях пародонта и восстановления дисбаланса иммунологических показателей, целесообразным является включение в комплексную терапию ХГП II степени тяжести с СД I типа сорбентотерапии, фитокомпозиции и иммуномодулирующих препаратов, назначаемых смежными специалистами (Полиоксидоний или Ликопид).

5. Применение разработанного метода лечения необходимо для снижения воспалительного процесса в полости рта, сохранения структуры зубов и зубного ряда, а использование иммуномодуляторов для стабилизации показателей местного и гуморального иммунитета.

### **Степень достоверности и апробации результатов**

Представленные данные, являются подлинными и оригинальными, получены лично автором. Согласно акту проверки первичной документации № 369 от 18 ноября 2022г. установлено, что по характеру выборки, материалам и методам исследования результаты являются достоверными. Работа доложена на расширенном заседании кафедр ФНМФО стоматологии детского возраста, хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, общей стоматологии ФНМФО ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России (протокол от «09» декабря 2024 года № 2).

Основные положения диссертации рассмотрены на научных конференциях, сессиях, форумах: 4-й научно-практической конференции «Молодые дерматологи здравоохранения Донбасса» (Донецк 2018), Республиканской научно-практической конференции «Стоматология сегодня. Теория и практика вместе» (Луганск 2019) [20], Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Стоматология Донецкой Народной Республики: Инновационные подходы и технологии» (Донецк 2020) [20], Международной научно-практической интернет конференции «Состояние здоровья: медицинские, социальные и психолого-педагогические аспекты» [20] (Чита-Донецк 2020) [20] Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Инновационные подходы диагностики лечения, и профилактики стоматологических заболеваний» (Донецк 2021) [20], Республиканской научно-практической конференции с международным участием, «Инновационные технологии в практике врача-стоматолога» (Донецк 2022), III Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать болезнь» (Донецк 2019, 2020, 2021, 2022)

[24], Республиканской междисциплинарной научно-образовательной сессии имени профессора Донского Г.И. «Стоматология: проблемы, поиски, решения» (Донецк 2021, 2022, 2023, 2024) [20], Международной научной конференции «Scientific research of the SCO countries synergy and integration» (Китай 2023), Научно-практической конференции с международным участием (в online режиме) «Инновационная стоматология: достижения и задачи» (Донецк 2023). Получено свидетельство о рационализаторском предложении №6233 от 29.06.2018 г., выдано в ГОО ВПО ДонНМУ ИМ. М. Горького.

### **Публикации**

Результаты диссертации представлены в 20 научных работах, 5 статей опубликованы в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией РФ и ДНР, 5 тезисов, 1 патент на изобретение [25].

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа изложена на русском языке на 143 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, 5 разделов собственных исследований, анализа и обсуждения полученных результатов исследований, выводов, практических рекомендаций, перечня условных сокращений, списка использованной литературы [20]. Работа иллюстрирована 28 таблицами и 19 рисунками. Список использованной литературы содержит 206 научных публикаций, из них 160 – изложены кириллицей, 57 – латиницей и занимает 26 страниц [20].

## РАЗДЕЛ 1

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### 1.1. Патология пародонта воспалительного характера и ее распространенность у пациентов с сахарным диабетом I типа

Патология пародонта из-за высокой распространенности, сложности определения характера течения заболевания, потребности комплексного подхода к лечению, диагностике, а так же реабилитации больных образуют довольно серьезную проблему в современной стоматологии [26].

Данные ВОЗ установили, что у 90% населения планеты диагностированы заболевания пародонта, значительный рост которых отмечается последние 30 лет [16]. Заболевания пародонта приводят к постепенной утрате зубного ряда и проблемам с жеванием, что, в свою очередь, ведет к ограничению спектра употребляемых продуктов, снижению качества их механической переработки [20], нарушением жевательной функции и эстетичности лица [20]. В результате идет перераспределение нутриентов – снижением поступления одних и чрезмерное поступление других, далее ухудшается общее состояние здоровья пациентов [22]. Такая категория пациентов испытывает неуверенность в себе с последующим снижением качества жизни и возможности перспективного трудоустройства [27, 28].

По данным эпидемиологических исследований установлено, что частота встречаемости пародонтита в разных странах имеет неоднозначные показатели: в США пародонтит достигает 42,2%, причем у 7,8% граждан диагностирована тяжелая форма пародонтита. Самая высокая частота пародонтита зафиксирована в Беларуси (76%), Германии (73%), Хорватии (83%) и Непале (64%) [25, 26].

У больных с сахарным диабетом практически в 100% случаев выявляются воспалительные заболевания пародонта различной степени тяжести [16, 27, 28], и по данным Американской диабетической ассоциации (АДА) составляет от 8 до 15% и к сожалению, данный процент не имеет тенденции к снижению [16, 28, 29, 30, 31, 32].

Число больных СД I типа, по данным МЗ РФ составляет 3 964 889 человека (больных СД II типа – 3 625 529 человека) и, согласно прогнозу, за ближайшие два десятилетия будет зарегистрировано 5,81 млн. больных, при этом такое же число больных не будет выявлено [16, 33].

Доклад о диабете Всемирная организация здравоохранения опубликовала в апреле 2016, в котором: «в 1980 году во всем мире диабетом страдали около 108 миллионов; в 2014 году цифра увеличилась до 422 миллионов; глобальный (стандартизованный по возрасту) уровень заболеваемости диабетом увеличился с 4,7% до 8,5% среди взрослого населения; умерло 3,7 миллиона человек (43% из них в возрасте до 70 лет) в 2012 году от диабета; в странах с низким и средним уровнем дохода доля смертности выше. В связи с неутешительными данными, можно констатировать что, диабет будет седьмой причиной смерти в мире к 2030 году» (рисунок 1): [34, 35, 36].

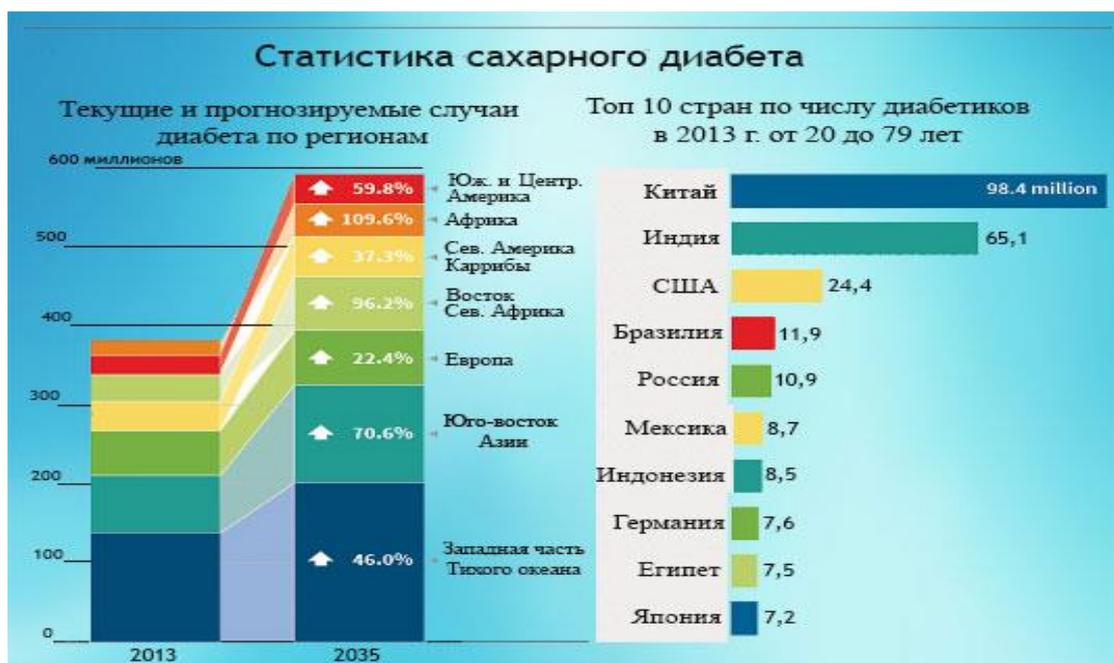


Рисунок 1 – Статистика сахарного диабета за 2016 год (ВОЗ) [34]

Принимая во внимание данные статистики, можно с уверенностью констатировать глобальные масштабы эпидемии, поскольку процентное соотношение увеличивается в первую очередь в возрастных группах старше 40 лет и каждые 10-15 лет число больных СД с воспалительными заболеваниями пародонта удваивается. Это происходит в основном за счёт прироста больных, страдающих СД 2 типа, на долю которого приходится около 7% общей популяции. Расчёты показывают, что в случае увеличения средней продолжительности жизни до 80 лет количество больных СД 2 типа превысит 17% населения [37, 38].

Гингивит и пародонтит после 30 лет – наиболее часто встречающаяся воспалительная патология пародонта (в возрастных группах 35 – 44, 45 – 54, 55 лет и старше) [16, 39].

Шестым осложнением сахарного диабета, после нейропатии, нефропатии, ретинопатии и микро - и макрососудистых заболеваний, стоят воспалительные заболевания пародонта [40].

Среди неинфекционных заболеваний сахарный диабет – один из наиболее распространенных диагнозов во всем мире. Диабет можно назвать эпидемией, особенно в странах, как с высоким, так и с низким и средним уровнем дохода, являясь четвертой или пятой причиной смерти. Сахарный диабет – эндокринное заболевание, затрагивающим «от 5% до 10% взрослых в странах Запада, Азии, Африки, Центральной и Южной Америки» [41, 42]. Данная патология признана «фактором риска для развития более тяжелых и прогрессирующих форм пародонтита, инфицирования и поражения не только тканей пародонта, но и структур костной ткани», приводящих к разрушению с последующей потерей зубодесневого соединения [42, 43, 44, 45]. Высокая распространенность заболеваний пародонта у пациентов с СД, затрагивает приблизительно «285 млн. человек по всему миру, и представляет лечебно-диагностическую проблему для широкого круга специалистов в области здравоохранения» [42, 46, 47]. По данным ВОЗ (2002) «около 95% взрослого населения всей планеты и 80%

детского населения имеют те или иные признаки пародонтопатий. По данным российских источников, в «возрасте 20–44 года (от 65–95%) и 15–19 лет (от 55–89%)» наиболее высокий уровень заболеваемости патологиями пародонта [48, 49, 50].

По статистическим исследованиям в экономически развитых странах мира в 1980 году насчитывалось около 108 млн. человек больных сахарным диабетом. Каждые 15 лет она увеличивалась в 2 раза. К 2014 году показатели прироста заболеваемости выросли до 422 млн. человек (возрастная категория граждан - 4,7%). К 2016 году данный процент увеличился до 8,5%. В мире от этой болезни на 2017 год каждые 8 секунд умирает один человек. Статистика больных сахарным диабетом в мире к 2010 году, прогнозы на будущее (рисунок 2) [51, 52, 53].

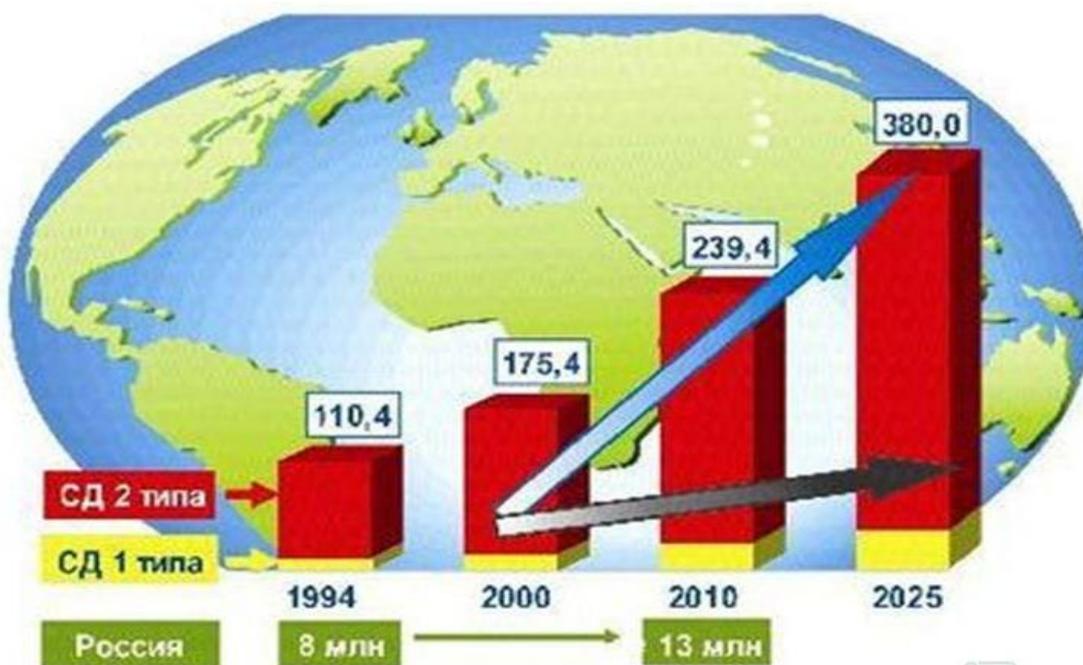


Рисунок 2 – Заболеваемость сахарным диабетом

В РФ без получения квалифицированной помощи с диагнозом сахарный диабет каждый год умирает более 200 тыс. людей. Распространенность заболевания отличается в разных регионах страны и вероятность во всех возрастных категориях также различна. По данным Федерального регистра в России уже зарегистрировано более 290 тысяч пациентов, продолжительность которых составляет 53 года.

В Украине насчитывает более 1 млн. больных сахарным диабетом рост

этого показателя происходит ежегодно, например, с 2011 по 2015 гг. произошло прибавление на 20%, ежегодно диагноз сахарный диабет ставят 19 тыс. пациентам. В 2016 год более 200 тысяч людей нуждались в инсулинотерапии, растет количество заболевших детей [54]. У заболевших граждан моложе 18 лет диабет стоит на 4 месте в Украине. Согласно данным, опубликованным на сайте МЗ Украины, на начало ноября 2011 г. зарегистрировано 1,2 млн. больных сахарным диабетом: из них - 184 тыс. инсулинозависимым, среди которых - 8 тысяч детей в возрасте до 18 лет. Однако по прогнозам к 2025 году на Украине будет на 500 случаев больше [51, 55].

Наблюдается увеличение количества больных сахарным диабетом и в Белоруссии, также как и во всем мире. В Минске этот диагноз был поставлен 18 тыс. человек двадцать лет назад, на сегодняшний день произошел прирост до 51 тыс. человек, в Брестской области – до 40 тыс. среди взрослого населения. Всего в Белоруссии в 2016 году состояло на учете в диспансерах около 300 тыс. человек с этим диагнозом. Распространенность заболеваний пародонта у пациентов с СД I типа достигла 95,3 %. Наибольший удельный вес занимают пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом, количество которых в 6 раз больше, чем пациентов с гингивитом. Основное увеличение количества лиц с заболеваниями пародонта происходит в I-II возрастных группах, прирост распространенности в этот период в 4,6 раза превышает таковой после 35 лет, а его скорость больше в 2,6 раза. В этот же период более чем в четыре раза снижается количество больных начальной - I степенью генерализованного пародонтита, количество лиц с I-II степенью увеличивается в 6,89; а с II-III - в 1,61 раз быстрее, чем в более старшем возрасте [53,54].

У лиц с СД заболевания пародонта наблюдается в 95,3 % случаев. Наибольший удельный вес среди них занимает хронический генерализованный пародонтит - 80,28 %. Основные изменения в структуре заболеваний пародонта происходят в возрасте до 35-ти лет. Установлена прямая корреляционная связь между тяжестью поражения пародонта и продолжительностью СД, где пик

прогрессирования отмечается при длительности эндокринной патологии от 6 до 10-ти лет. Изученные закономерности позволяют вовремя планировать и проводить ранние профилактические и лечебные стоматологические мероприятия [55,43].

Таким образом, распространённость воспалительных заболеваний пародонта у пациентов с СД наглядно демонстрируют актуальность данного направления, что позволит стоматологам и эндокринологам специализированно подходить к лечению, учитывая обе патологии [16].

## **1.2. Особенности иммунопатогенеза хронического генерализованного пародонтита при сахарном диабете I типа**

Актуальные проблемы современной стоматологии и медицины в целом базируются на общесоматической патологии [56, 57, 58, 54].

Во многих исследованиях в области изучения сахарного диабета, было выявлено, что у пациентов потеря зубодесневого прикрепления происходит в два раза чаще [59], что является надежным индикатором потери альвеолярной кости и прогрессирования пародонтита [60].

В 2022 году в научно-исследовательском центре им. короля Фейсала Саудовская Аравия были проведены гистологические исследования, согласно которым установлено «поражающее влияние СД на ткани пародонта, степень кровоточивости, глубину пародонтальных карманов, потерю зубодесневого прикрепления и утраченные зубы, т. е. у пациентов с этим диагнозом в 5 раз выше вероятность развития частичной вторичной адентии» [42, 61, 62], что свидетельствует об очевидности прямой связи пародонтита и СД.

СД представляет собой гетерогенную группу нарушений, при которой происходит гипергликемия и сахарный диабет I типа или иными словами –

инсулинозависимый (разрушение инсулинопродуцируемых клеток поджелудочной железы) и сахарный диабет II типа – инсулинонезависимый [63, 64].

При сахарном диабете I типа снижается продолжительность жизни на 10 - 15%, происходит нарушением углеводного обмена, разрушаются бета-клетки островков в поджелудочной железе, что ведет к кетоацидозу, приводящего к недостаточности работы почек, патологии сосудов и нарушению зрительного аппарата [65].

Аутоимунный или имунный процесс с разрушением и снижением числа бета-клеток характерен для аутоимунного СД. Снижение количества и деструкция бета-клеток – признаки идиопатического СД с неизвестным патогенезом и этиологией [66]. Более тяжелые патологические изменения углеводного обмена и нарушением секреции инсулина с признаками инсулинорезистентности происходят при сахарном диабете II типа. Возможно, что у данной категории больных это связано характером питания и образом жизни.

При инсулинорезистентности (ИР) происходит неполный биологический ответ клеток на инсулин, в результате изменения функциональности белков, которые являются переносчиками глюкозы внутрь клетки, которые служат для снижения активности фосфодиэстеразы и цАМФ, уменьшения количества рецепторов чувствительных к инсулину, нарушения функции и структуры их частей [67, 68].

Наличие близких родственников с данной патологией объясняется генетической предрасположенностью к диабету второго типа. Степень риска возникновения СД II типа увеличивается в 2-6 раз. Этиопатогенез СД II типа базируется на увеличенной продуктивности глюкозы печенью, генетической предрасположенности, нарушении выделения инсулина, инсулинорезистентности [69, 70].

У 20% населения земного шара диагностируется метаболический синдром, который возникает при неправильном питании и отсутствии каких либо физических нагрузок. Абдоминальный тип ожирения также относится к части

метаболического синдрома, однако при данном типе происходит липотоксическое поражение адипоцитов, что, в свою очередь, приводит к липокиновому ответу и возникновению инсулинорезистентности.

Кроме того, установлено, что при повышении лептина в крови разрушаются гепатоциты, приводящие к поражению печени с дальнейшей гиперхолестеринемией, гиперинсулинемией, сахарным диабетом и артериальной гипертензией [68, 70].

СД оказывает влияние на:

- микроциркуляцию в тканях пародонта из-за ангиопатий, являющихся генетическими факторами и метаболическими нарушениями;
- стимулирование увеличения количества патогенных микроорганизмов за счет ацидоза [67];
- развитие иммунодефицита, а также «нарушения репаративной функции тканей пародонта из-за анаболического воздействия» [68, 71].

Развитие микроангиопатии при СД приводит к повышению в крови уровня глюкозы с одновременным снижением и недостаточным количеством инсулина.

В результате таких изменений, происходит нарушение кровоснабжения альвеолярного отростка с последующим снижением выработки остеобластами коллагена – основного белка соединительной ткани. Ускоренная резорбция костной ткани челюстно-лицевой области происходит из-за достаточно низкого уровня всасывания  $Ca^{2+}$  в кишечнике [67, 71, 72].

Остеопороз играет первостепенную роль в развитии патологического процесса в тканях пародонта и оказывает большое влияние на состояние зубочелюстной системы [70, 73, 74, 75].

На фоне СД происходит выработка ростовых факторов: интерлейкинов, интерферонов, ФНО-а, которые с одной стороны способствуют активации остеокластов, приводящих к резорбтивным процессам в структуре костной ткани, с другой стороны - снижению активности остеобластов, отвечающих за формирование костной ткани. Такая своеобразная реакция приводит к дисбалансу

с превалированием процесса деструкции и разрушения структуры костной ткани [67, 76,77,78].

Одним из медиаторов воспаления является ИЛ-1 $\beta$  – индуктор простагландинов (PGE), регулирующий образование PGE в клетках пародонта. Гиперпродукция данного цитокина, часто обнаруживаются в десневой жидкости у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта и по данным ряда авторов, характеризуется как «ИЛ-1 $\beta$  – активация фибробластов, эндотелиальных клеток, остеокластов и остеобластов; привлечение в зону воспаления лейкоцитов и стимуляция резорбции кости, препятствие остеосинтезу» [79, 80, 81].

Информация по изучению ИЛ-4 при пародонтите является противоречивой. Однако с уверенностью можно сказать, что ИЛ-4 является одним из ведущих в формировании CD4+ типа иммунореактивности, внося свой вклад в характер воспалительного процесса как на местном, так и на системном уровнях [82]. Выявлено существенное снижение концентраций ИЛ-4 при пародонтите и в сыворотке крови [83]. Однако в других исследованиях, зарегистрировано достоверное системное повышение данного цитокина у больных пародонтитом [20, 84].

На сегодняшний день выделен целый ряд общесоматических факторов (патология ССС, атеросклероз, заболевания ЛОР-органов, заболевания дыхательной системы, эндокринная патология, заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), патология желчевыводящих протоков) [80].

Несмотря на усовершенствование методов диагностики, широкий арсенал консервативных и хирургических методов лечения и профилактики [81], существуют сложности в схемах лечения, поскольку заболевания пародонта рассматриваются как симптоматические, имеющие длительное и хроническое течение.

В последние годы большое значение в развитии ГП отводят сахарному диабету, оказывающему прямое воздействие на состояние пародонта. Высокая распространённость заболеваний пародонта у больных сахарным диабетом,

составляющая от 51 до 98% [40], удельного веса прогрессирующих вариантов течения ГП способствовала широкому изучению данной проблемы [82, 83].

Общие патогенетические механизмы развития заболеваний пародонта и сахарного диабета стали объектом множества исследований не только в нашей стране, а и во всех странах [84].

Установлена достоверная взаимосвязь между клиническими и рентгенологическими проявлениями патологического процесса в пародонте и тяжестью диабета. Бактериальная инвазия, защитные свойства тканей пародонтального комплекса, их репаративные свойства, кровообращение и метаболизм в них, развитие выраженных иммунных нарушений и активация воспаления – все эти показатели говорят о более высокой интенсивности поражения тканей пародонта при сахарном диабете [85].

Зарубежные авторы рассматривают заболевания пародонта как патогномоничный признак микроангиопатий – специфических сосудистых осложнений сахарного диабета, развивающихся постепенно, проявляющих свою агрессивность после 40 лет и в большинстве случаев приводящих к латентным исходам. Данное состояние характеризуется повышением содержания глюкозы в десневой жидкости, приводящего к повреждению пародонта и нарушением иммунного ответа. Параллельно происходит деминерализация твердых тканей зубов, что ведет к кариозному процессу [86].

По мнению авторов, занимающихся проблемой СД и пародонтом установлено, что, «через год после выявления СД, практически у 100% пациентов диагностируются признаки пародонтита, которые сопровождаются поражениями глаз, почек, нижних конечностей, центральной и периферической нервной системы. Поражения органов, связанные с микроангиопатией, макроангиопатией и поражениями нервных – это также хронические специфические проявления СД» [33].

Течение остеопороза усложняется при сахарном диабете. Однако в литературе встречаются противоречивые данные, интерпретация которых гласит

о том, что пародонтит может выступать в качестве независимого фактора риска, например, постменопаузального остеопороза (возрастная группа женщин старше 50 лет) [34].

Немаловажным аспектом является и постменопаузальный метаболический синдром (МС) [86], при котором снижена функция работы яичников что связано со снижением минеральной плотности костной ткани, подавлением процессов остеоформирования при сохранённой костной резорбции. Такое состояние обусловлено в первую очередь нарушениями кальций - фосфорного обмена и конечно же, секрецией кальций-регулирующих гормонов [87].

Показатели кальций - фосфорного обмена в ротовой жидкости являются индикаторами нарушения ее минерализующей, очищающей и защитной функций. Активность амилазы слюны у пациентов с СД – дискутабельная проблема [88].

Основываясь на полученных данных, авторы предположили вероятность влияния пародонтита на формирования остеопороза, у пародонтологических пациентов более высокий риск развития остеопороза по сравнению со здоровыми людьми [71, 89].

Длительное течение пародонтита приводит к декомпенсации сахарного диабета, повышению уровня глюкозы в крови, повышению дозировки и частоты назначаемых гипогликемических препаратов. А одним из самых ранних признаков в полости рта является наличие ксеростомии, что свидетельствует о нарушении секреции ротовой жидкости. Таким образом, между содержанием глюкозы в ротовой жидкости с ее содержанием в крови определяют прямую связь [33, 90].

Цитокиновая концепция развития хронического воспаления в пародонте является актуальным направлением в современной стоматологии [87]. По мнению ряда авторов, «моноциты и макрофаги продуцируют каскад провоспалительных цитокинов при активности пародонтопатогенных микробов. Возникающий дисбаланс между их про- и противовоспалительным пулом, способствует повреждению тканей пародонта и резорбции костной ткани» [84, 91, 92].

Кроме вышеупомянутых процессов, у 26,2% больных происходит дистрофически-склеротическая перестройка, сопровождающаяся отсутствием кортикальной пластинки, остеопорозом, деструкцией альвеолярной кости и остеокластической резорбцией.

Клинически определяется подвижность зубов с последующей их потерей. Гистологическая картина свидетельствует о редупликации базальной мембраны, нарушении десмосом и коллагенообразования [87] и дегенерации клеток эпителия. В связи с повышенной активностью остеокластов происходит резорбция и деминерализация костной ткани [91, 93].

Результаты анализа рассмотренных литературных источников демонстрируют актуальность данного направления, многие вопросы остаются спорными и до конца не раскрытыми, что затрудняет разработку схем этиопатогенетического лечения. Использование в комплексной терапии пародонтитов при СД препаратов, восстанавливающих иммунологическую дисфункцию, является ведущим направлением в клинических исследованиях.

### **1.3. Современные возможности и перспективы лечения хронического генерализованного пародонтита на фоне сахарного диабета I типа**

Степень и особенности клинического течения хронического генерализованного пародонтита безусловно влияют на выбор схемы лечения данной патологии [94].

Все виды комплексной терапии пародонтита – терапевтическое, хирургическое и ортопедическое лечение направлены на ликвидацию воспалительного процесса, устранение пародонтальных карманов [20], стимуляцию остеогенеза [95, 96]. Консервативное лечение включает местные и

общие методики, направленные в первую очередь на снижение дистрофически-воспалительных изменений в пародонте [97].

Лечебные мероприятия пародонтита у больных сахарным диабетом I типа часто имеет низкую эффективность потому, что применяют стандартную схему лечения [98], не учитывая при этом специфику и перемены в полости рта, и патологических изменений, происходящих в организме пациента. Лечебные мероприятия у данной категории пациентов в большинстве случаев малоэффективны, так как применяются в основном консервативные местные методы лечения.

Хирургическое лечение в большинстве случаев противопоказано в связи с большим процентом осложнений, вызванным основным заболеванием, а значит, комплексное лечение затруднено [16].

Изучение литературы по лечению пародонтита у больных сахарным диабетом показало, что большинство авторов сводят все методы специфического лечения больных к рациональной терапии, назначаемой эндокринологом, не принимая собственного участия в комплексном специфическом лечении этой патологии [16]. Нет разработанной методики лечения больных пародонтитом при сахарном диабете с учетом специфического местного и общего лечения, что делает необходимым продолжение поиска схем рациональной терапии [98].

Традиционные противовоспалительные методики лечения ведут к снижению показателей провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и противовоспалительного ИЛ-4, что говорит о недостаточном иммунокорректирующем лечении. Использование в комплексную терапию гипогликемического препарата Гликазид способствует восстановлению дисбаланса между про- и противовоспалительными цитокинами, что приводит к быстрому купированию воспалительного процесса в пародонте при СД [40, 99].

Тенденция тканей пародонта к гнойно-некротическим процессам и продуктивному воспалению у больных сахарным диабетом I типа, а также на фоне плохого гликемического контроля, обуславливает целесообразность

проведения специфической иммунокорректирующей и антибактериальной терапии [98], с обязательным использованием кровоостанавливающих средств [100].

Для обработки пародонтальных карманов используют 3-5% водный раствор элеутерококка и настой тысячелистника [40], которые обладают противовоспалительным, гипогликемическим, адаптогенным, антибластомным действиями [101, 102]. С целью стабилизации углеводного обмена применяют аскорбиновую и никотиновую кислоты, витамины группы В, различного рода отвары (листья черники, бессмертника, корень одуванчика, кору крушины) [103]. Местно рекомендуют использовать инсулин совместно [40] с различными препаратами:

- при обработке пародонтальных карманов – инсулин с димексидом [40];
- при инстилляциях или аппликациях суспензии цинк-инсулина (40 ед. в 1 мл) и 0,2-0,3 г.;
- антибиотик + клотримазол [40] (антимикотическое и антимикробное действие) + троксевазин (ангиопротектор, снижающий хрупкость капилляров и их проницаемость) и инсулиновая паста [40,100,104].

Сочетания таких лекарственных препаратов дают положительный клинический эффект, характеризующийся нормализацией уровня глюкозы в крови, снижением уровня перекисного окисления липидов с повышением антиоксидантной защиты тканей [40, 105, 106].

У пациентов с генерализованным пародонтитом на фоне СД широко используются пародонтальные повязки с нуклеинатом натрия, цинк-инсулиновой суспензией и для придания необходимой консистенции - белой глиной. Использование такой повязки необходимо комбинировать с противомикробными препаратами [100].

Одна из схем лечения заболеваний пародонта у больных СД базируется на «первичном устранении местных факторов, проведении кюретажа, интенсивной местной противовоспалительной терапии с последующей нормализацией

коллагено- и остеогенеза. Она состоит из витамина С, препаратов фтора (2% раствор фторида натрия или фторлак) и, в заключении, кератопластиков» [107].

С целью повышения эффективности лечения пародонтита, после проведению кюретажа рекомендуют использовать гелевую массу «ХАГ-БОЛ» в состав которой входит [40]: 2% аскорбат хитозана, хондроитинсерная кислота, гиалуроновая кислота, гепарин, сывороточный фактор роста крупного рогатого скота, 4% альгинат натрия, 50% аморфный гидроксипатит [40]. Использование гелевой массы способствует купированию воспалительного процесса и улучшению кровоснабжения [40, 108].

Современная фармакотерапия пародонтологической патологии при СД широко представлена фитопрепаратами различного действия: препарат «Уролесан» [40] (композиция на основе семян дикой моркови, ели, мяты, шишек хмеля, душицы) в сочетании с фитосмесью «Спирулин с топинамбуром» [40, 109, 110, 111]. Фитопрепараты Пластина «ЦМ», «Тонзинал» и Меглизал – способствуют нормализации микрофлоры полости рта за счет восстановления параметров местного иммунитета, чем и достигается выраженный клинический эффект [112].

Широкой популярностью пользуется ультразвуковой скейлинг в сочетании с фитопрепаратами масла солодки. Данная методика способствует снижению микробной обсеменённости (*Staphylococcus aureus*, *Peptococcus*, *B. forsythus*, *Escherichia coli* и *Candida albicans*), обладает противовоспалительным и антибактериальным эффектами.

Необходимо помнить, что наиболее ранним проявлением СД в полости рта является ксеростомия, которая характеризуется не только сухостью полости рта, но и катаральным воспалением и более вязкою слюною. Данные изменения связаны со сниженной активностью пероксидазы, лизоцима,  $\alpha$ -амилазы и увеличением рН. Использование системы «BioXtra» содержащей ферменты схожие по действию с ферментами слюны [40], способствуют восстановлению лабораторных показателей, увеличивается скорость секреции смешанной слюны, уменьшается

её вязкость, что приводит к более качественному самоочищению полости рта и снижению количества основных пародонтопатогенных видов бактерий [113, 114].

Для улучшения структуры ротовой жидкости и ее микрокристаллической решетки, используется ополаскиватель «Асепта» который также способствует усилению слюноотделения и очищению полости рта [115].

Поскольку основным этиологическим фактором является микробная обсеменённость, преимущественно анаэробная микрофлора, то в местной антимикробной терапии у больных с СД используют препараты на основе мирамистина, диоксидина, ксидофона, хлоргексидина биглюконата, этония, декасана, индометацина, метронидазола («Лизобакт», «Стоматидин», «Метрогил-Дента», «Парагель») [40]. Также используют кислородобразующие антисептики, 1-3% раствор перекиси водорода, который стимулирует местную лейкоцитарную активность тканей на фоне выраженного гемостатического эффекта [116].

В комплексную терапию хронического генерализованного пародонтита на фоне СД рекомендуют санаторно-курортное лечение, предусматривающее курс бальнеотерапии минеральной водой курорта «Ключи». Сероводород входящий в состав минеральной воды, способствует снижению патогенной микрофлоры и обсемененности зубодесневых карманов. По лабораторным данным процесс дифференцировки эпителиоцитов и гемодинамики значительно улучшился [117].

Без физиотерапевтических методов не обходится ни одна схема комплексного пародонтологического лечения. Лазеротерапия – один из важных этапов лечения, который достигается за счет стимуляции обменных процессов, «нормализации микроциркуляции, анальгезирующего и противовоспалительного действия. С помощью данной методики происходит улучшение кислорода в тканях, улучшение микроциркуляции, нормализация перекисного окисления липидов, повышение газообмена. Повышение иммунитета с помощью лазеротерапии способствует снижению гипоксии в тканях, улучшению реологических и антикоагуляционных свойств крови – все это множественные эффекты воздействия внутрисосудистого лазерного облучения крови. Более

эффективными методами, является использование гипербарической оксигенации» и низкоинтенсивного лазерного излучения [3, 118].

Низкоинтенсивная лазеротерапия оказывает биостимулирующий эффект, ускоряет заживление ран, снижает боль и отечность [40]. Данная методика «способствует снижению оптической плотности плазмы, увеличивается время рекальцификации», происходит активация фибринолитической системы, снижается адгезивность и уменьшается спонтанная агрегация тромбоцитов [119].

В последнее время достаточно часто используют эрбиевый стоматологический лазер, оказывающий положительное влияние на микроциркуляцию тканей пародонта, что подтверждено результатами гистологического исследования [40].

Нарушение микроциркуляции на фоне СД побуждает использование препаратов для восстановления гемодинамики [120]. При ультразвуковой доплерографии у больных с пародонтитом на фоне СД выявлены значительные нарушения микроциркуляции пародонта [120, 121]. С целью улучшения клинического состояния и микроциркуляции пародонта назначаются специализированные зубные пасты («Мексидол-актив», «Диадент-актив»).

Гигиена полости рта и поддерживающая терапия – основополагающие этапы комплексной терапии пародонтита, и конечно же, мотивация к адекватному гигиеническому уходу за полостью рта и посещению врача должна проводиться систематически. Контроль гигиенического состояния, обучение правилам гигиены, дополнительное информирование больного о способах и средствах гигиены с разъяснением важности тщательного ухода за ней «будет способствовать положительному эффекту комплексной терапии» [122]. При несоблюдении правил и лечебных мероприятий, происходит ухудшение гигиены полости рта и усугубление тяжести патологического процесса в пародонте [40], которая приводит к гиперестезии зубов, что требует включения в схему лечения десенситайзерных зубных паст и ополаскивателей [9].

Немаловажным в патогенетическом лечении пародонтита при СД является использование таблетированного мексидола, который снижает окислительный стресс, ведущий к восстановлению баланса макро- и микроэлементов в биологических средах путем уменьшения перегрузки клеток кальцием и способствующий восстановлению дефицита таких микроэлементов как магний и цинк. Медь оказывает цитопротекторное действие, способствует повышению клеточной жизнеспособности и устойчивости к повреждению, что подтверждалось достоверным уменьшением чувствительности эритроцитов к фотогемолизу [40, 123, 124].

При лечении больных с пародонтитом и сочетанными заболеваниями: патологией сосудистой системы и СД, используют реокорректоры (гемодез, реополиглюкин) нормализующие реологические свойства крови, в сочетании с препаратами, улучшающими оксигенацию тканей (солкосерил). Целью снижения агрегации форменных элементов крови – трентал, курантил. Также широко применяют ангиопротекторы – доксиум, продектин, дицинон, мембранопротекторы – эссенциале, токоферол и антиагреганты.

Однако ведущим звеном в лечении диабетических ангиопатий является использование блокаторов ферментов сорбитолового пути обмена глюкозы – альдозоредуктазы [40] и сорбитол дегидрогеназы [125].

Большое значение приобретает коррекция иммунологических и биохимических показателей крови и ротовой жидкости, обеспечивающая клинико-рентгенологическую эффективность и благоприятно влияющую на результаты местного лечения [16]. Препарат «Нормазе» [40] (лактолоза) является представителем этой группы, поскольку увеличивает объем нормальной микрофлоры кишечника, снижает количество патогенных микроорганизмов (сальмонелл, стафилококков, протей и др.), что благоприятно влияет на состояние иммунной системы. Действующее вещество лактулоза, входящая в Нормазе, способствует превращению аммиака в кислой среде кишечника в невсасывающуюся ион аммония, который выводится из организма. Это облегчает

обезвреживающую функцию печени и ведет к снижению уровня глюкозы в крови [40, 126, 127].

У пациентов с СД, для комплексного лечения пародонтита используется фосфолипидный препарат "Витол", созданный на основе натуральных растительных фосфолипидов, обладающий гиполипидемическим, гипохолестеринемическим, антиоксидантным, противовоспалительным, ранозаживляющим и иммуномодулирующим свойствами [128].

У больных с осложненной формой СД рекомендуют включать в схему лечения иммуностимулирующие препараты, которые повышают активность Т-звена иммунитета и продукции иммунорегуляторного ИЛ-2, а также способствуют увеличению фагоцитарной активности нейтрофилов и снижают гиперпродукцию провоспалительного ИЛ-1 [129].

В комплексной терапии пародонтита при СД эффективны аппликации на слизистую оболочку десны 1% мази мелатонина с курсом в 20 дней. Используемая мазь, является синтетически аналогом гормона эпифиза и препарата группы адаптогенов, обладающего иммуностимулирующими и антиоксидантными свойствами [40]. Предложенная аппликация способствует «выраженному снижению значений пародонтального индекса, редукции глубины пародонтальных карманов», уменьшению активности щелочной и кислой фосфатаз, содержания остеопонтина и остеокальцина, являющихся маркерами деструкции тканей в десневой жидкости [40, 130].

Более альтернативным вариантом для лечения пародонтита, является «Дезоксинат – препарат нуклеиновых кислот, обладающий иммуностимулирующим и регенеративным свойствами [131]. Также широким спектром биологически активных веществ является препарат «Мидэл» – гидролизат мышечной ткани мидий, обеспечивающий противовоспалительное, десенсибилизирующее, иммуностимулирующее действие: заменимые в незаменимые аминокислоты, в т.ч. таурин, полиненасыщенные жирные кислоты

(Омега-3, Омега-6), макро - и микроэлементы, низкомолекулярные (регуляторные) пептиды, витамины группы В, РР, А и Е [39, 40].

Для местного лечения заболеваний пародонта у больных СД на фоне гипогликемической терапии применяют инъекционное введение иммуномодуляторов – тималина или тимогена и таурина. Таурин, присоединяющийся к инсулиновому рецептору, увеличивает секрецию инсулина, стимулирует утилизацию глюкозы кардиомиоцитами, гликогенез, гликолиз и окисление глюкозы в печени. При использовании таурина, происходит замедление процессов перекисного окисления липидов, значительно снижается уровень холестерина в сыворотке крови [106].

При I и II степени тяжести хронического генерализованного пародонтита у больных на фоне СД назначаются гипогликемические препараты, одним из которых является «Диабетон» [40]. После использования данного препарата отмечалось «уменьшение болевых ощущений в деснах, улучшалась трофика тканей пародонта, нормализация углеводного, белкового, минерального и энергетического обменов». Участвуя в углеводном обмене, улучшает метаболические процессы в тканях пародонта, что в свою очередь препятствует развитию воспалительно - дистрофических процессов [132].

На хирургическом этапе в дополнение к кюретажу пародонтальных карманов эффективно использование сочетания метронидазола и амоксициллина. Установлено, что через год после лечения [40] в группе больных, получавших антибактериальные препараты, отмечалась достоверно положительная динамика в отношении так называемого «красного комплекса», а также *Eubacterium nodatum* и *Prevotella intermedia* [40, 133, 134, 135].

Таким образом, при воспалительных заболеваниях пародонта при СД необходимо в комплексную схему лечения и профилактики внедрять совместное стоматологическое лечение [40]. Отсутствие четких схем и алгоритмов оказания стоматологической помощи данной категории пациентов [40, 90], должно основываться на принципах доказательной медицины и учитывать влияние

проводимой терапии на показатели местного и общего иммунитета, которых на данный промежуток времени пока не предложено. Работа над новыми, более рациональными подходами к комплексной терапии заболеваний пародонта у больных с СД будет способствовать повышению эффективности лечебно-профилактических мероприятий, проводимых не только врачами-стоматологами, но и другими специалистами [40].

## РАЗДЕЛ 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Клиническая характеристика контингента обследованных

В ходе выполнения работы было обследовано 135 человек, в возрасте от 20 до 55 лет (в среднем  $39,8 \pm 1,3$  лет) (таблица 2.1.) [16].

Таблица 2.1. – Распределение пациентов по группам сравнения (абс., %  $\pm m$ )

Наименование групп	Количество пациентов	Распределение по полу	
		Женщины (абс., % $\pm m$ )	Мужчины (абс., % $\pm m$ )
Основная (ХГП с СД)	60	38 (63,3 $\pm$ 6,2)	22 (36,7 $\pm$ 6,2)
Сравнения (ХГП без СД)	30	23 (76,7 $\pm$ 7,7)	7 (23,3 $\pm$ 7,7)
Контрольная	45	31 (68,9 $\pm$ 6,9)	14 (31,1 $\pm$ 6,9)
Всего:	135	92 (68,1 $\pm$ 4,0)	43 (31,9 $\pm$ 4,0)

В соответствии с поставленными целью и задачами исследования все обследованные пациенты были распределены на три группы:

Основная – представлена 60 пациентами с ХГП II степени тяжести на фоне СД I типа, которая была разделена на 2 равнозначные, рандомизированные подгруппы:

А подгруппа – 30 пациентов с ХГП II степени тяжести [16] на фоне СД I типа, которым в составе комплексного лечения назначена аппликационная сорбентотерапия, инстилляций в пародонтальные карманы лекарственной фитокомпозиции иммуномодуляторы Полиоксидоний или Ликопид сублингвально;

В подгруппа – 30 пациентов с ХГП II степени тяжести и СД I типа, которым проводилась стандартизированная терапия согласно протоколам оказания стоматологической помощи.

Сравнения – 30 пациентов с ХГП II степени тяжести без СД;

Контрольная группа – представлена 45 практически здоровыми людьми без клинических проявлений патологических изменений в тканях пародонта, не имеющих признаков наличия СД.

Изучая возрастной ценз обследованных пациентов от 20 до 55 лет (рисунок 2.1.), установили, что в среднем для мужчин и женщин основной группы он составил  $(38,2 \pm 3,6\%)$  лет и  $(29 \pm 2,4\%)$  лет соответственно.

Для обследованных пациентов группы сравнения средний возраст в мужской категории составил  $(35,4 \pm 5\%)$  лет, а женщин  $(32,5 \pm 2,8\%)$  лет.

В основной группе контингент мужской половины составил  $(47,5 \pm 2,8\%)$  лет, а у женщин  $(49,9 \pm 2,2\%)$  лет [16].

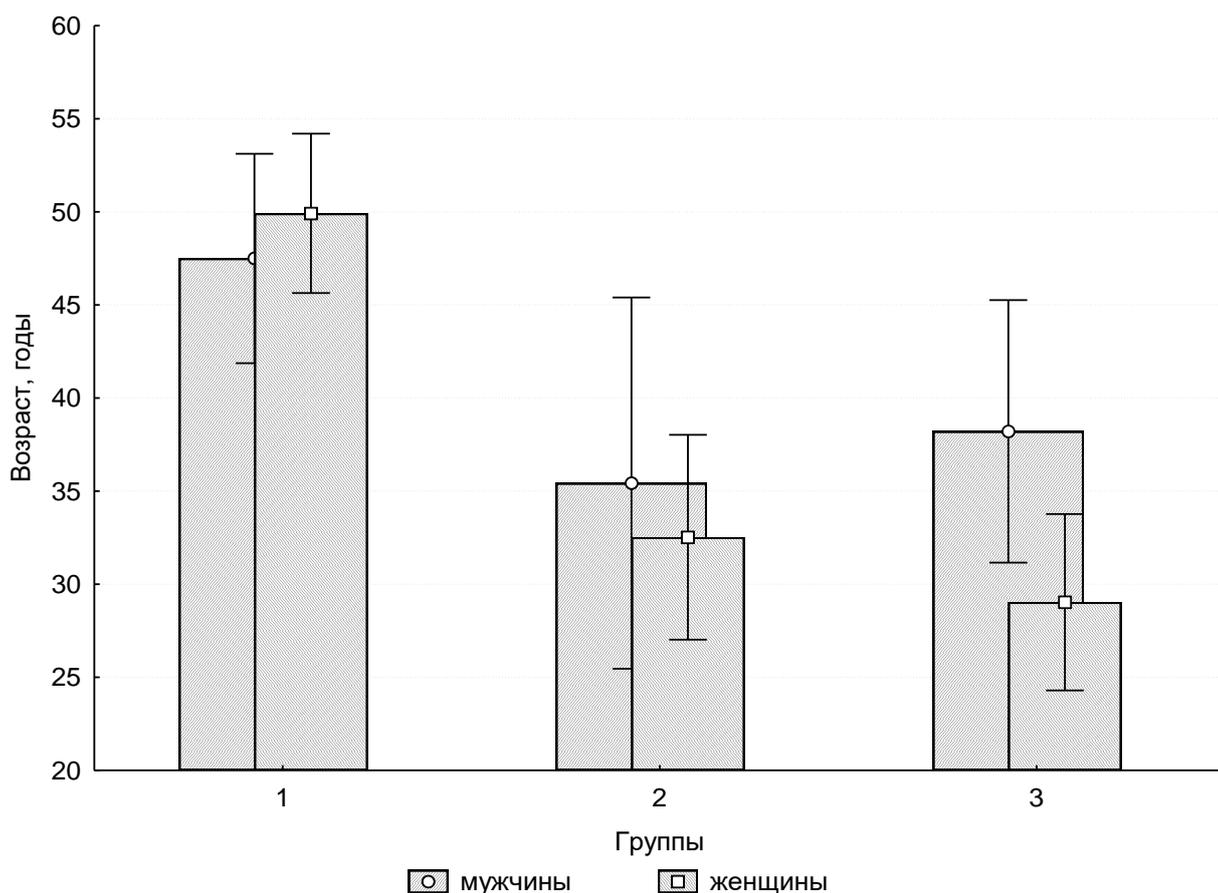


Рисунок 2.1. – Средний возраст пациентов в группах сравнения

На каждого обследуемого заполнялась амбулаторная карта стоматологического больного (форма № 043/0).

Состояние иммунного статуса устанавливалось на основании изучения в ротовой жидкости (РЖ) и крови показателей, отражающих иммунодефицит лактоферрина, IL-1 $\beta$ , sIgA, IgA, IgM, IgG, IL-4 [18].

Диагноз ГП устанавливался согласно терминологии и классификации МКБ-10: Хронический генерализованный пародонтит (K05.31).

Критериями включения в исследование являлось наличие признаков генерализованного пародонтита на основании данных клинического и рентгенологического исследований и показателей, отражающих наличие СД I типа, которые были диагностированы эндокринологами и терапевтами. При этом СД I типа считался достоверным при наличии таких показателей иммунного статуса как лактоферрин -1753 нг/мл, sIgA-115 мг/мл, IL-1 $\beta$ -396,9 пг/мл, и в крови - IgA -0,97 г/л, IgM -15,5 г/л, IgG -3,1 г/л, IL-4 -1,5 пг/мл.

Критериями исключения из исследования были установленный диагноз СД (почечная недостаточность, заболевания эндокринной системы, ССС, возраст пациентов).

Эффективность проводимого лечения оценивалась в динамике до и после лечения, через 6 и 12 месяцев после лечения.

## **2.2. Характеристика методов исследования**

Для обследования пациентов использованы: сбор анамнеза, жалоб, объективное обследование, и дополнительные методы исследования: определение пародонтальных индексов и проб; в РЖ – определение лактоферрина, IL-1 $\beta$ , sIgA, и в крови – IgA, IgM, IgG и IL-4, выполненных в центральной научно-

исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) ДонНМУ (к.б.н., старшим научным сотрудником Чернобривцевым П.А.).

Степень и характер изменений структурно-функционального состояния костной ткани изучался с использованием рентгенологических методов исследования (обзорная и прицельная рентгенография).

Автор выражает искреннюю благодарность сотрудникам вышеперечисленных отделов, кафедр, лабораторий за научно-консультативную помощь и содействие в выполнении исследований.

### **2.2.1. Клинические методы исследования**

Клиническое обследование пациентов проводилось по общепринятой методике с учётом анамнестических данных состояния зубных рядов, состояния тканей пародонта и слизистой оболочки полости рта [19, 136].

При сборе жалоб обращали внимание на характер боли и её связь как с температурными, так и механическими раздражителями. Обращали внимание на характер кровоточивости дёсен, степень подвижности и смещения зубов или зубного ряда, неприятного запаха изо рта, наличия мягких и твёрдых зубных отложений, а также гноетечения из пародонтальных карманов.

При сборе анамнеза учитывали возможную причину возникновения заболевания, связь с хроническими заболеваниями внутренних органов, особенности течения процесса, причину потери отсутствующих зубов, предшествующее лечение и его результативность.

При сборе анамнеза жизни обращали внимание на профессию пациента, перенесенные ранее заболевания, а также наличием вредных привычек.

Внешний осмотр начинали с оценки регионарных лимфатических узлов. При осмотре полости рта обращали внимание на состояние слизистой оболочки

полости рта. Состояние десны оценивали по цвету, консистенции, наличия или отсутствия отёчности, кровоточивости и болезненности при пальпации. Обращали внимание на форму межзубных сосочков и их изменения (гипертрофия, атрофия, изъязвления), а также степень рецессии десны. Особое внимание при инструментальных методах исследования уделяли наличию пародонтальных карманов, обнажению шеек и корней зубов.

Глубина пародонтальных карманов (ПК) измерялась с помощью градуированного пародонтального зонда с затуплённым концом, учитывалось наличие экссудата в пародонтальном кармане и его характер. При оценке зубных отложений обращали внимание на их количество, консистенцию, локализацию.

К факторам риска относили: поражение пародонта, уровень прикрепления уздечки губ, языка, глубину преддверия полости рта, прикус, состояние твёрдых тканей зубов, кариозные поражения, реставрации, пломбы и их анатомическое и функциональное соответствие, а также наличие дефектов зубных рядов по классификации Кеннеди. К местным провоцирующим факторам относили некачественные реставрации пломбирочными материалами, имеющиеся ортопедические конструкции и наличие травматической окклюзии.

Степень распространённости и активности воспалительного процесса, а также гигиеническое состояние полости рта оценивали с помощью стандартных пародонтологических индексов и проб [137, 138, 139, 140].

Гигиеническое состояние полости рта оценивали с помощью упрощенного гигиенического индекса Грина-Вермильона (ОНИ-S) (Green, Vermillion, 1960) с учётом компонентов зубного налёта и камня (в баллах – от 0 до 3, в сумме – от 0 до 6), дающий возможность отдельно оценить и проследить в динамике процессы налёто-и камнеобразования [137, 139].

С целью изучения распространённости и интенсивности поражения тканей пародонта, для выявления развившихся форм патологии, отражения воспаления десны, образования карманов с последующей резорбцией альвеолярной кости

использовали пародонтальный индекс (PI) по Russel (в баллах от 0 до 8) [137,141].

Интенсивность воспалительного процесса в тканях пародонта оценивалась так же на основании папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса (РМА) в модификации Parma (в баллах – от 0 до 3, в % – от 0 до 100 %) [138].

При зондировании пародонтальных карманов определяли индекс кровоточивости (ИК) по методике, предложенной Н. Р. Muchlemann, S. Son (1971) [137, 142].

Степень рецессии десны измеряли в соответствии с классификацией Миллера: от эмалево-дентинной границы до клинического уровня десны [139].

Оценку степени подвижности зубов проводили по шкале Миллера в модификации Флезара:

I степень – смещение зуба в вестибулярном и оральном направлении в пределах 1 мм;

II степень – значительное увеличение подвижности в вестибулярном и язычном направлениях более 1мм, но без нарушения функции;

III степень – резко выраженная подвижность в вестибулярном и язычном направлении более 1 мм, также определяется вертикальная подвижность зуба и нарушение функции [143].

Полученные клинико-диагностические данные вносили в карту пародонтологического обследования.

### **2.2.2. Лабораторные методы исследования**

Биологическими субстратами для иммунологических исследований были ротовая жидкость (РЖ) и сыворотка крови, забор которых производился до проведения гигиенических мероприятий полости рта.

Ротовую жидкость для исследования собирали утром, натощак. Если в ротовой жидкости присутствовали кровяные загрязнения, образцы отбраковывали [81]. Для исключения случайных результатов брали от 3 до 5 образцов ротовой жидкости в течение периода времени 1,5 – 2 часов. Образцы одного периода времени объединяли в одной пробирке типа «Eppendorf» и хранили при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$  до проведения исследования [144] (рисунок 2.2.).



Рисунок 2.2. – Пробирки типа «Eppendorf»

Кровь для исследования забирали у пациентов натощак из локтевой вены с использованием одноразовых вакуумных систем типа «Vacutainer» без консерванта (рисунок 2.3.).



Рисунок 2.3. – Одноразовые вакуумные системы типа «Vacutainer»

Для получения сыворотки кровь центрифугировали в течение 30 минут на рефрижераторной центрифуге «К-23» (Германия) при  $1500\text{ g}$  и температуре  $+4^{\circ}\text{C}$ .

Сыворотку сохраняли до исследования в пластиковых маркированных тубах типа «Eppendorf» при температуре  $-70^{\circ}\text{C}$  [21] (рисунок 2.4.).



Рисунок 2.4. – Рефрижераторная центрифуга «К-23» (Германия)

Определение интерлейкинов IL-1 $\beta$  и IL-4. Проводили с помощью иммуноферментного анализа: IL-1 $\beta$  в ротовой жидкости и IL-4 в сыворотке крови.

Определение sIgA [83]. Секреторный иммуноглобулин А относится к маркерам местного иммунитета и в ротовой жидкости определяется методом твердофазного иммуноферментного анализа ИФА с помощью набора реактивов производства АО «Вектор-Бест» (Российская Федерация) [144] (рисунок 2.5.) [83].



Рисунок 2.5. – Набор реактивов для ИФА производства АО «Вектор-Бест» (Россия)

Изменение уровня sIgA позволяет определить состояние местного звена иммунитета, а также контролировать динамику проведенного лечения.

Определение гуморального звена иммунитета оценивали на основании концентраций иммуноглобулинов А, М, G (IgA, IgM, IgG) и интерлейкина 4 (IL-4) в сыворотке крови, а также секреторного иммуноглобулина А (sIgA) и интерлейкина 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) в ротовой жидкости [21] проводили наборами реактивов производства АО «Вектор-Бест» (Россия).

Определение лактоферрина. Содержание в ротовой жидкости лактоферрина определяли с помощью тест-системы Lactoferrin Human ELISA, «НВТ», (Нидерланды) (рисунок 2.6.).



Рисунок 2.6. – Тест-система Lactoferrin Human ELISA, «НВТ», (Нидерланды)

Результаты иммуноферментных реакций регистрировали на планшетном ридере Multiscan EX, «Thermo EC» (Финляндия) с последующим компьютерным расчётом данных [144] (рисунок 2.7.).



Рисунок 2.7. – Планшетный ридер Multiscan EX, «Thermo EC» (Финляндия)

### 2.2.3. Рентгенологические методы исследования

С целью определения характера деструкции костной ткани альвеолярного отростка, у пациентов с ХГП проводили рентгенографию зубов стандартным внутриротовым контактным методом. На аппарате «STOMAX 101» (характеристика рентгеновской трубки 50 kV) [145] исследованию подвергались две группы зубов: на резцы – с экспозицией – 10 секунд и на моляры - 15-25 секунд.

### 2.3. Методы лечения

В зависимости от используемых методов лечения пациенты с ХГП II степени тяжести на фоне СД I типа были распределены на 2 рандомизированные группы: А подгруппа – пациенты с ХГП II степени тяжести на фоне СД I типа с использованием разработанного лечения, входящего в комплексное лечение; В подгруппа – пациенты с ХГП II степени тяжести на фоне СД I типа которым проводили традиционные методы лечения согласно унифицированным клиническим протоколам МЗ ДНР оказания стоматологической помощи [146].

Всем пациентам проводилось базисное лечение, назначенное соответствующими врачами после дополнительного комплексного обследования (терапевт, гастроэнтеролог). Врачом-стоматологом параллельно проведено первичное пародонтологическое лечение, включающее санацию полости рта, профессиональную гигиену полости рта: снятие наддесневых и поддесневых зубных отложений, детоксикацию поверхностей корней зубов, консервативное лечение ПК, обучение индивидуальной гигиене полости рта [17].

Следующим этапом было устранение местных раздражающих факторов (замена или коррекция некачественных, с нависающими краями пломб, заменой ортопедических конструкций не соответствующих требованиям).

Избирательное пришлифовывание зубов (методика Дженкельсона) проводилось с целью устранения вторичной травматической окклюзии, снятия воспалительного процесса, улучшения кровообращения и трофики тканей, а также устранения патологической подвижности и нормализации окклюзионных соотношений, снимающих травмирующее действие жевательного давления.

Местная противовоспалительная и антибактериальная терапия – до улучшения клинической картины и исчезновения жалоб, т.е. до устранения воспалительного процесса в тканях пародонта: отсутствия боли и отёка в десне; восстановления цветовой гаммы и рельефа десневого края; отсутствия кровоточивости дёсен.

Для местной антимикробной терапии А подгруппы использовали: 2 % раствор хлоргексидина биглюканата, после чего проводили аппликационную сорбентотерапию 20 % гидрогелевым раствором «Атоксил» на 20 минут на *locus morbi*, меняя каждые 4-6 минут ватные турунды. Параллельно системно назначали сорбент *per os* с целью профилактики синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ). После сорбентотерапии проводили инстилляции в ПК лекарственной фитокомпозиции, разработанной вместе с фармакологами [17]. Состав готовят следующим образом: мелко растирается прополис в количестве 35,54 мас. %, заливается 30,43 мас. % 96° спирта. К полученной смеси добавляют 13,64 мас. % эфира. Эфирно-спиртовая настойка прополиса обладает анти-септическим, противомикробным действием. Смеси дают настояться 5-7 дней (до растворения), взбалтывая 2-3 раза в день. Настоявшуюся смесь фильтруют через 2-3 слоя марли. В профильтрованную смесь *ex tempore* добавляют 13,64 мас. % метронидазола, масло чайного дерева 0,75 мас %, масло сибирской пихты 0,75 мас %, пчелиное маточное молочко 5,25 мас %.

Полученная лекарственная смесь тщательно перемешивается до полного растворения и сохраняется в посуде из тёмного стекла с притёртой крышкой, которую хранят в прохладном месте (от 4 до 10°C) и настаивают в течение 6 дней. [145].

Приоритетное значение в использовании разработанного способа заключается в том, что в состав композиции входит спиртово-эфирная настойка прополиса, которая образует тонкую защитную плёнку, покрывающую *locus morbi* что даёт возможность длительного медикаментозного воздействия на ткани пародонта. Курс местного лечения фитокомпозицией составил 5-6 дней [17].

Для местной антимикробной терапии ХГП пациентов подгруппы В использовали: 2 % раствор хлоргексидина биглюконата; аппликационно применяли гель «Метрогил-дента» с последующим ополаскиванием полости рта раствором «Фитодент».

Эффективность лечения оценивали непосредственно после лечения, через 6 и 12 месяцев.

По показаниям использовали физические методы лечения, которые назначались врачом-физиотерапевтом: электрофорез, дидинамотерапию, короткоимпульсную электроанальгезию, индуктотерапию, магнитотерапию и лазеротерапию.

Хирургическое и ортопедическое лечение проводилось в соответствии с основным планом лечения, поэтапно, на протяжении всего курса лечебных мероприятий, где контролировали состояние тканей пародонта, микробиоценоза, и показателей, отражающих эндогенную интоксикацию.

Назначили витаминотерапию Квадевитом по одной таблетке в день на протяжении месяца, а также остеотропную терапию Кальцемином по одной таблетке один раз в день в течение месяца, курсом три раза в год [17]. Витаминотерапия способствует улучшению компенсаторных и адаптационных возможностей структуры костной ткани, структурной организации зубочелюстного аппарата при функциональной нагрузке, стабилизации

дистрофических процессов в альвеолярной кости и тканях пародонта и удлинению сроков ремиссии [17].

#### **2.4. Статистические методы исследования**

Анализ данных, полученных при проведении исследования, был проведен на кафедре медицинской физики, математики и информатики (зав. каф. д.м.н., доц. Выхованец Ю.Г.) с применением общепринятых методов математической статистики [146, 147, 148]. Для предварительного анализа данных применялась авторская программа для «MedStat» (Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., 2004-2012), для окончательного анализа и построения графических элементов работы был использован универсальный пакет для статистического анализа «Statistica 6.0».

Для статистической обработки результатов исследования были применены базовые методы математической статистики: описательная статистика, парные и множественные сравнения. Обязательным этапом обработки результатов была проверка выборочных распределений на предмет отличия от нормального закона с использованием критериев W-Шапиро-Уилка (в случае если  $n < 30$ ) или Хи-квадрат (в случае если  $n \geq 30$ ). При парном сравнении выборочных совокупностей в случае нормального закона распределения использовались параметрические критерии (t-критерий Стьюдента и F-критерий Фишера). В случае отличия закона распределения от нормального, применялись непараметрические критерии сравнения (W- и T-критерий Вилкоксона, и критерий Хи-квадрат). Во всех случаях в качестве критического уровня значимости принималось значение 0,05.

Для точечной характеристики количественных признаков в работе приводится среднее выборочное значение, стандартная ошибка анализируемого признака ( $X \pm m$ ) и 95% доверительный интервал (95% ДИ). Для качественных

признаков в работе используется показатель частоты встречаемости, выраженный в %, и его стандартная ошибка ( $m\%$ ) [16].

При анализе динамики изменения показателей использовались соответствующие критерии для связанных выборок. При сравнении частоты встречаемости качественных признаков использовался критерий Хи-квадрат (анализ таблиц сопряженности). Для множественных сравнений частоты встречаемости качественных признаков в группах применялась процедура МЛГ (Мараскуило-Ляха-Гурьянова) [147].

Для сравнения средних значений в 3 и более группах в работе использовались методы множественных сравнений [148, 149]. В случае проведения сравнений средних трех или более групп были использованы однофакторный дисперсионный анализ, а при наличии статистически значимого различия между группами, применялся метод парного сравнения Шеффе (в случае нормального закона распределения). В случае отличия закона распределения от нормального для множественных сравнений использовался ранговый однофакторный дисперсионный анализ Крускала-Уоллиса и парное сравнение с применением критерия Данна. Парное сравнение с контрольной группой проводилось с использованием критерия Даннета [147]. Нулевая гипотеза во всех случаях отвергалась и различия между сравниваемыми групповыми показателями считались статистически значимыми на уровне значимости  $p < 0,05$ .

Выявление линейной связи между парой признаков осуществлялось с применением корреляционного анализа. Для оценки силы связи между парой признаков использовался критерий Даннета (при нормальном распределении признаков), и коэффициент ранговой корреляции Спирмена (при альтернативном распределении признаков).

Для анализа корреляционной связи пары признаков использовалась общая классификация силы корреляционных связей:

1 – сильная или тесная при коэффициенте корреляции  $r \geq 0,75$ ;

2 – средняя при  $0,50 \leq r < 0,75$ ;

3 – умеренная при  $0,30 \leq r \leq 0,49$ ;

4 – слабая при  $0,20 \leq r \leq 0,29$ ;

5 – очень слабая при  $r \leq 0,19$ .

Частная классификация корреляционных связей:

1) высокая значимая корреляционная связь при  $r$ , соответствующем уровню статистической значимости  $p < 0,01$ ;

2) значимая корреляционная связь при  $r$ , соответствующем уровню статистической значимости  $p < 0,05$  [16, 147].

### **РАЗДЕЛ 3**

## **ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУНИТЕТА В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I ТИПА**

Наши исследования посвящены изучению сахарного диабета и его влиянию на состояние тканей пародонтального комплекса, показателям активации воспалительного процесса и иммунологической реактивности (клеточного и гуморального звеньев иммунитета).

### **3.1. Клиническое состояние тканей пародонта у обследованных пациентов с сахарным диабетом I типа**

В результате проведенных исследований у всех 60 пациентов основной группы были клинические признаки генерализованного пародонтита, хроническое течение. Пациенты предъявляли жалобы на кровоточивость дёсен при приёме твёрдой пищи и чистке зубов, усиливающуюся при механическом раздражении, болезненность в дёснах, подвижность зубов, неприятный запах изо рта. При этом, частота встречаемости вышеперечисленных жалоб у пациентов основной группы была достоверно значительно больше, чем у больных группы сравнения ( $p < 0,01$ ). Однако, такие симптомы, как подвижность зубов, зуд в дёснах имели одинаковую частоту встречаемости как в основной группе, так и в группе сравнения при отсутствии статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ) [150].

При объективном исследовании пациентов основной группы определялись выраженные застойные явления в десне, сопровождающиеся симптоматическим гингивитом, отмечалось снижение высоты десневых сосочков и закругление его

вершины. В области фронтальной группы зубов выявлены участки гиперплазированных десневых сосочков. Десневой край цианотичный, отёчный, при пальпации умеренно болезнен, иногда кровоточил. Наиболее выраженные изменения воспалительного характера в тканях пародонтального комплекса наблюдались во фронтальном отделе нижней челюсти.

При объективном исследовании пациентов группы сравнения, нами также были выделены проявления диффузного катарального гингивита. Высота десневых сосочков снижена, вершина закруглена, десна с цианотичным оттенком, при зондировании слабо кровоточила, тургор не выражен.

При зондировании ПК основной группы отмечалась кровоточивость, глубина ПК составляла не менее 4,5 мм. У пациентов группы сравнения глубина ПК определялась менее 3,0 мм, что статистически значимо было меньше параметров ПК основной группы ( $p < 0,05$ ).

При сравнительной оценке пациентов группы сравнения и основной степени рецессии десневого края не было выявлено статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ).

У пациентов основной группы и группы сравнения во фронтальном отделе нижней челюсти отмечалась патологическая подвижность зубов, но статистические различия не были достоверными ( $p > 0,05$ ).

Анализ данных клинических пародонтологических индексов и проб выявил статистически значимые различия по клиническому течению ХГП у пациентов с СД ( $p < 0,01$ ) [150].

При изучении гигиенического состояния полости рта с учётом компонентов зубного камня было установлено, что у пациентов основной группы определялось массивное преобладание над- и поддесневого зубного камня, обильное количество рыхлого, мягкого зубного налёта в пришеечной зоне и межзубных промежутках, окраска которого варьировала от светло-жёлтого до серого, покрывающего зубы. У пациентов группы сравнения также имели место вышеперечисленные изменения, но они были выражены в меньшей степени. Так, суммарный

гигиенический индекс Грина-Вермильона в основной группе (рисунок 3.1.) статистически значимо отличался от значений данного показателя у пациентов группы сравнения и контрольной группы ( $p < 0,01$ ).

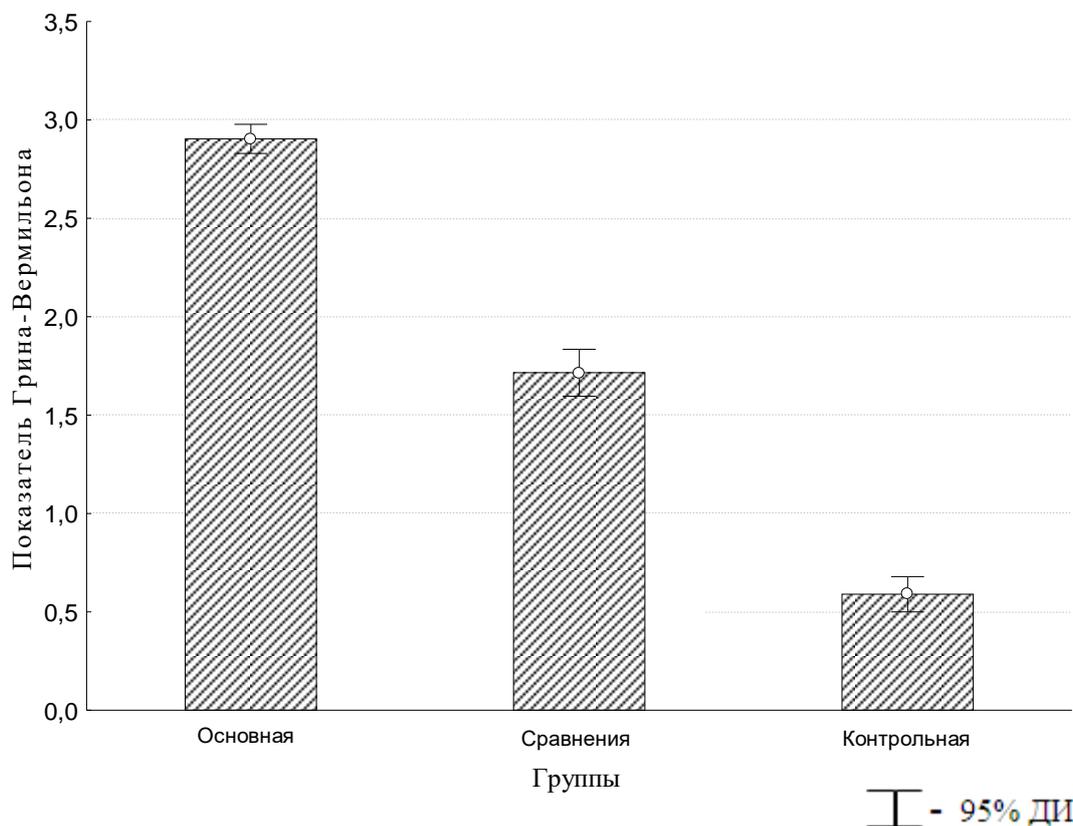


Рисунок 3.1. – Показатель Грина-Вермильона в обследованных группах

Наибольшее значение показатель Грина-Вермильона имел в основной группе, которое составляло  $2,9 \pm 0,04$  (95%ДИ: 2,83-2,98). Показатель Грина-Вермильона в группе сравнения составлял  $1,72 \pm 0,06$  (95%ДИ: 1,60-1,83), а в контрольной группе  $0,59 \pm 0,05$  (95%ДИ: 0,5-0,68), отсюда следует, что данный показатель в 1,7 и 4,9 раза выше, соответственно. То есть, у пациентов основной группы с ХГП II степени тяжести при СД I типа среднее значение показателя Грина-Вермильона статистически значимо было выше ( $p < 0,001$ ), чем у пациентов группы сравнения и контрольной, что позволяет расценивать уровень гигиены как неудовлетворительный.

При оценке гигиенического состояния полости рта после окрашивания фронтальных зубов (рисунок 3.2.) было установлено, что в контрольной группе [150] и в группе сравнения показатель индекса Фёдорова-Володкиной составляют  $1,31 \pm 0,13$  (95%ДИ: 1,07-1,56) и  $2,14 \pm 0,17$  (95%ДИ: 1,8-2,47), соответственно.

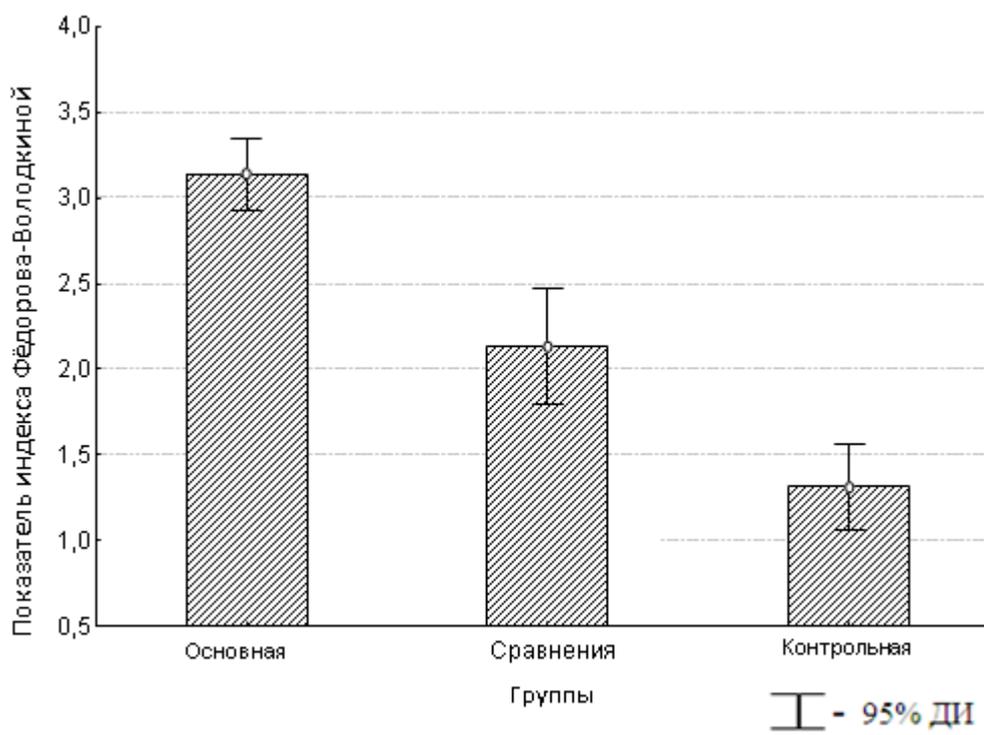


Рисунок 3.2. – Показатель индекса Фёдорова-Володкиной в обследованных группах

Индекс Фёдорова-Володкиной в основной группе составил  $3,14 \pm 0,1$  (95%ДИ: 2,93-3,34), что в 2,4 и 1,5 раза достоверно превышал средние значения индекса как в контрольной, так и группе сравнения, соответственно ( $p < 0,001$ ). В подтверждение выявленных различий у всех пациентов основной группы было зафиксировано значительное количество рыхлого и мягкого зубного налета, покрывающего зубы. Его цвет варьировался от светло-желтого и светло-коричневого до серого. Зубной налет в основном локализовался на вестибулярной поверхности, а также в значительных количествах в области пришеечных участков и межзубных промежутков. Также наблюдались обильные над- и поддесневые

зубные отложения, что свидетельствовало о неудовлетворительном уровне гигиены.

Следует отметить также, что высокая концентрация глюкозы в десневой жидкости у больных сахарным диабетом способствует размножению микробов и быстрому образованию зубного камня.

При анализе показателей индекса РМА оценивалась достоверность различий интенсивности и распространённости воспалительного процесса в тканях пародонтального комплекса у лиц всех групп (основной, сравнения, контрольной) [150]. При этом в контрольной группе зафиксировано отсутствие воспалительного процесса в тканях пародонта (рисунок 3.3.).

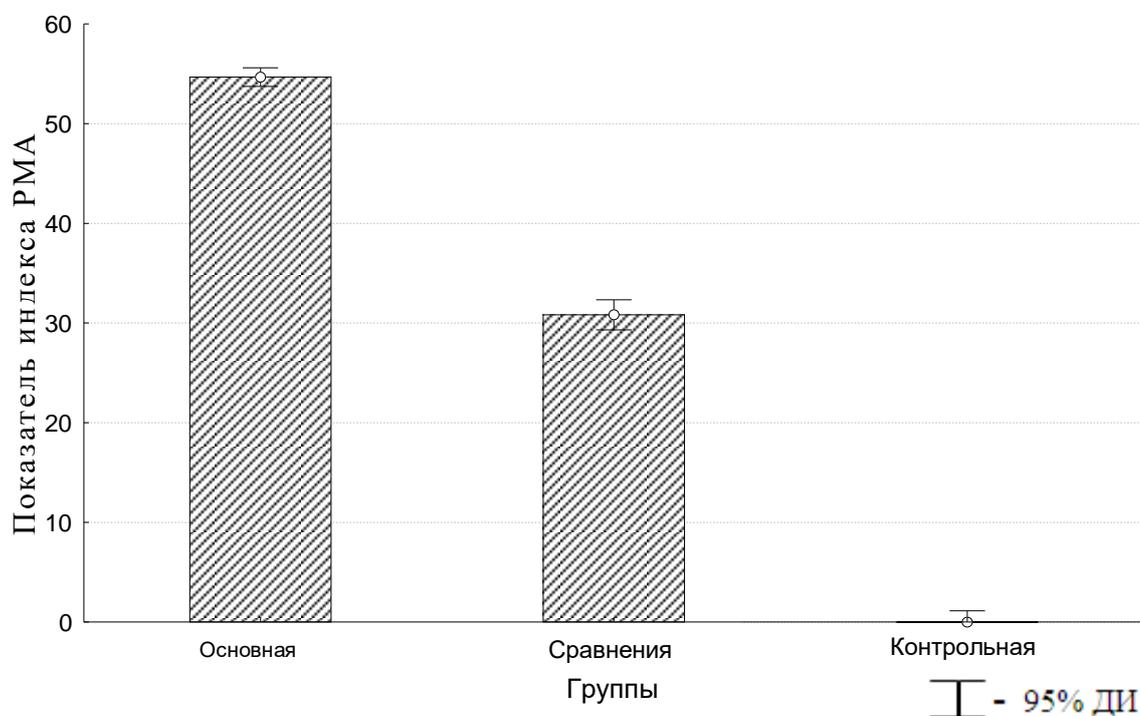


Рисунок 3.3. – Показатель индекса РМА у обследованных пациентов

У пациентов основной группы значение индекса РМА составило  $54,67 \pm 0,47$  (95%ДИ: 53,74-55,6) %, что в 1,8 раза достоверно выше, чем у пациентов группы сравнения ( $30,83 \pm 0,76$  (95%ДИ: 29,32-32,33) %) ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует о более выраженных воспалительных изменениях в тканях пародонтального комплекса в условиях интоксикации.

Выраженность дистрофически-воспалительных процессов в пародонте анализировали на основании показателей пародонтального комплекса. Значения индекса Рассела (рисунок 3.4.) у пациентов основной группы составляло  $4,82 \pm 0,08$  (95%ДИ: 4,66-4,99), что статистически значимо в 1,4 раза превышало значение данного показателя у пациентов группы сравнения  $3,55 \pm 0,13$  (95%ДИ: 3,29-3,82) ( $p < 0,01$ ).

Данные различия отражают интенсивность поражений тканей пародонта, воспалительных изменений в десне и образования ПК с последующей резорбцией альвеолярной кости у пациентов основной группы [150].

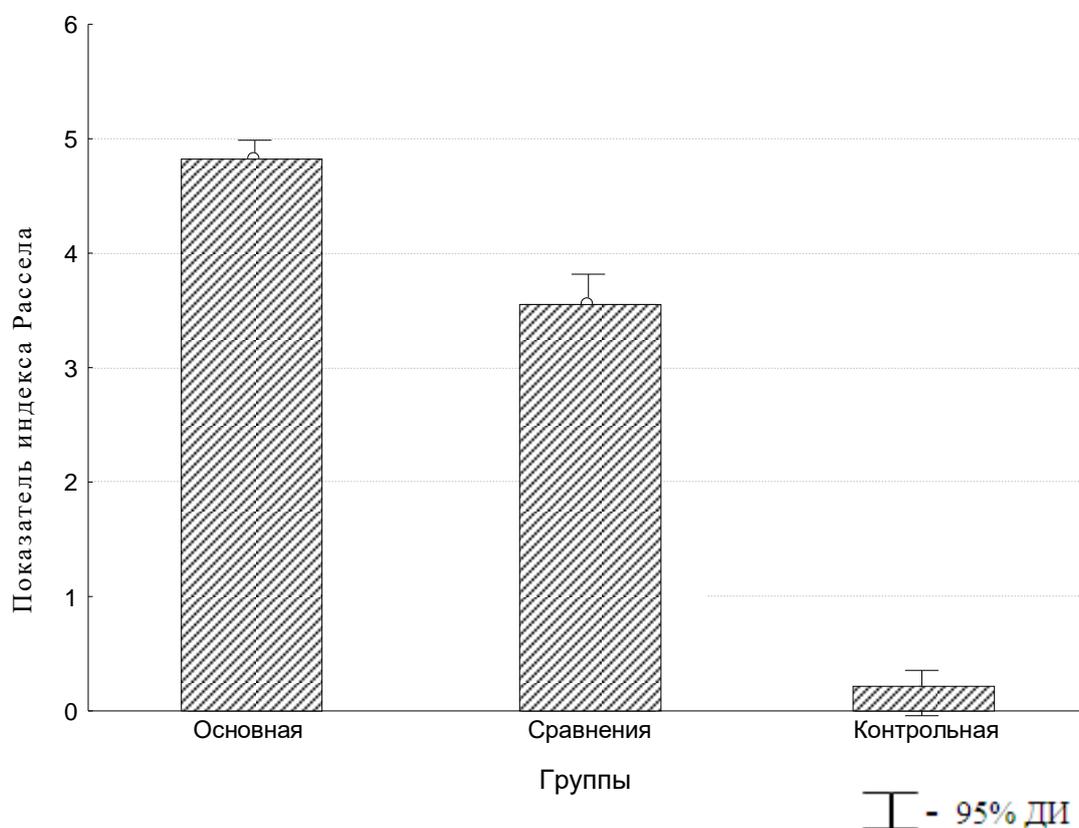


Рисунок 3.4. – Показатель индекса Рассела в обследованных группах

Полученные данные свидетельствуют о том, что несмотря на расширяющиеся методы как профилактики, так и лечения, распространённость ХГП у пациентов с СД I типа, к великому сожалению имеет тенденцию к ее увеличению, в том числе среди лиц молодого возраста, что способствует

возрастанию числа новых случаев СД, а проблема особенностей клинического течения и лечения данной категории пациентов остаётся недостаточно изученной.

При изучении стойкости капилляров у пациентов исследуемых групп (рисунок 3.5.) было установлено, что проницаемость капилляров дёсен в основной группе по данным вакуумной пробы Кулаженко имеет статистически значимые отличия от группы сравнения и контрольной группы ( $p < 0,01$ ).

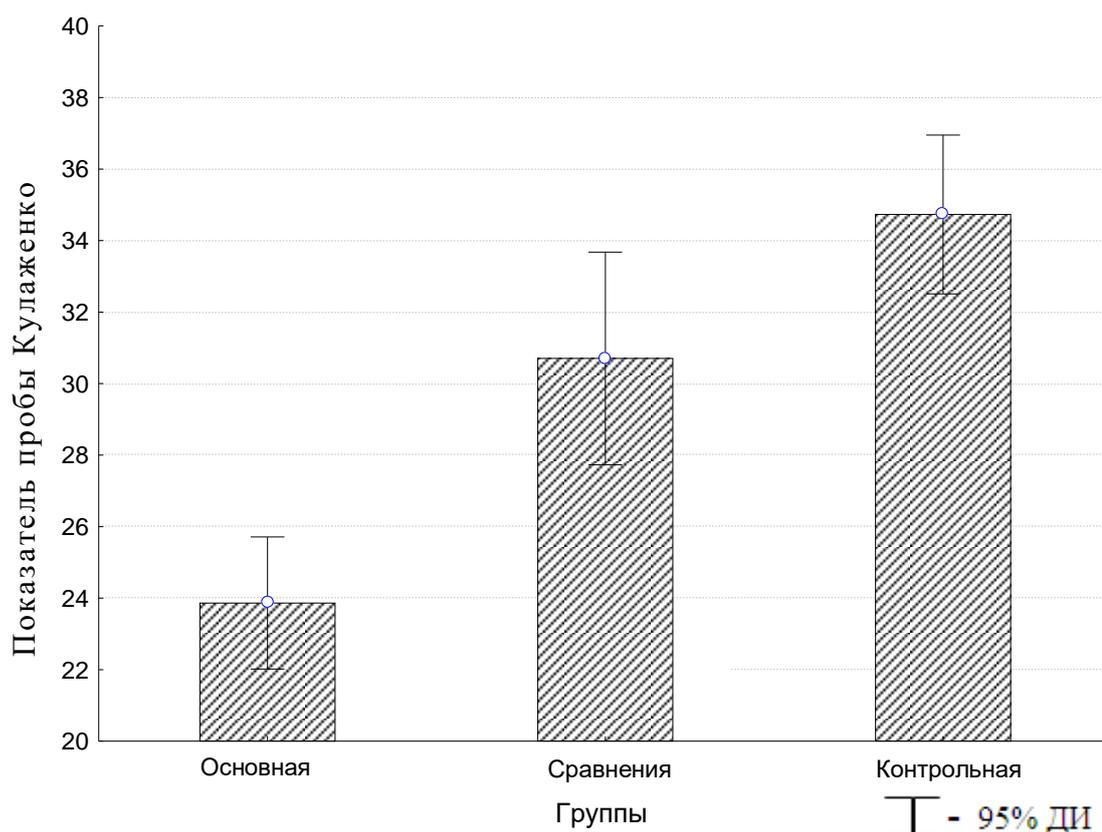


Рисунок 3.5. – Показатель пробы Кулаженко в обследованных группах

Время образования гематомы у пациентов основной группы значительно ниже (23 секунды) по сравнению с практически здоровыми людьми (50-70 секунд) [150], что свидетельствует о нарушении проницаемости стенок сосудов (идёт медленное рассасывание вакуумной гематомы на десне), которые сопровождаются гиперемией, значительной отёчностью и кровоточивостью дёсен. Данные изменения при СД, как правило, носят своеобразный характер: просвет сосуда полностью, как правило, не закрывается, но стенка сосуда поражается всегда. В основе данной патологии лежат процессы плазморрагии, которые

сводятся к первичному плазматическому повреждению базальной мембраны микроциркуляторного русла, а затем вызывают склероз и гиалиноз стенок сосудов. Следовательно, микроциркуляторные расстройства у пациентов основной группы носят первичный характер на фоне уже имеющегося транскапиллярного обмена, повышенной проницаемости соединительнотканых структур пародонта, гипоксии и снижения устойчивости тканей пародонта к действию неблагоприятных факторов.

При проведении сравнительного анализа показателей пробы Кулаженко в группе сравнения и контрольной группе значения данного показателя составляли  $30,7 \pm 1,5$  (95%ДИ: 27,73-33,68) и  $34,73 \pm 1,12$  (95%ДИ: 32,51-36,95), соответственно, при этом, межгрупповые различия не являлись статистически значимыми ( $p > 0,05$ ). У пациентов основной группы проба Кулаженко имела значение  $23,86 \pm 0,93$  (95%ДИ: 22,02-25,71), что в 1,3-1,4 раза достоверно меньше ( $p < 0,01$ ), чем в группе сравнения и контрольной группе.

При сравнительной оценке основной и контрольной групп выявлены достоверные межгрупповые различия ( $p < 0,01$ ), которые подтверждают более выраженные изменения в тканях пародонтального комплекса у пациентов основной группы, что подтверждается более высокими уровнями оцененных клинических пародонтологических индексов.

Таким образом, подводя итоги подглавы по проведенному групповому анализу используемых клинических индексов и проб, выявлены особенности клинического течения ХГП II степени тяжести при СД I типа, которые свидетельствуют о более выраженных изменениях воспалительного характера в тканях пародонта [150].

### **3.2. Состояние показателей специфических и неспецифических факторов защиты в ротовой жидкости у обследованных пациентов**

Одной из задач проводимого исследования, явилось изучение показателей местного иммунитета в биологических жидкостях ротовой полости в группах у

практически здоровых людей, пациентов с ХГП без СД и группы пациентов с ХГП и СД I типа [98].

По нашим данным в РЖ практически здоровых людей концентрации лактоферрина (ЛФ), sIgA и IL1 $\beta$  соответственно составляют 886,3 $\pm$ 53,3 нг/мл, 212,2 $\pm$ 15,4 мг/мл [144] и 142,5 $\pm$ 19пг/мл [151].

Таблица 3.1. – Степень влияния гендерного фактора и возрастного ценза на показатели местного иммунитета в РЖ у практически здоровых людей

Показатели, единицы измерения	Факторы			
	пол м/ж		возраст	
	F	p	F	p
Лактоферрин (нг/мл)	0,96	0,327	2,1	0,127
sIgA (мг/мл)	0,064	0,801	6,57	0,02
IL1 $\beta$ (пг/мл)	11,4	0,001	1,19	0,01

Примечание: F – значение критерия Фишера; p – уровень значимости критерия.

Дисперсионный анализ влияния гендерных и возрастных факторов на отдельные показатели местного иммунитета в РЖ показал, что уровень лактоферрина и sIgA у практически здоровых людей не зависит от пола (F=0,96 и F=0,064 при p>0,327) и в случае оценки уровня лактоферрина от возраста исследуемых (F =2,1 при p=0,127) [144]. Напротив, показатели sIgA и IL1  $\beta$  имеют высокие значения критерия Фишера при p <0,01 в случае влияния возрастных факторов (таблица 3.1.), а по содержанию IL1  $\beta$  и гендерных факторов, что опровергает нулевую статистическую гипотезу об отсутствии влияния гендерного фактора и возраста на уровень их концентрации в РЖ.

Как видно из таблицы 3.2. в РЖ практически здоровых людей средние значения лактоферрина, sIgA и IL1 $\beta$  выявили статистически значимые различия лишь по уровню IL1 $\beta$  у исследуемых разного пола, которые составили у мужчин

221,7±33,5 (95%ДИ: 149,3-294,1) пг/мл и были выше показателя у женщин в среднем в 2,1 раза (W=194,0, p=0,002). Данные различия для других биологических жидкостей, например, крови и мочи, практически между собой не отличаются [144].

Таблица 3.2. – Показатели местного иммунитета в РЖ у практически здоровых людей по гендерному фактору (M±m (95%ДИ))

Клинические показатели, единицы измерения	Гендерный фактор		Статистические отличия	
	мужчины (n= 4)	женщины (n=31)	критерий сравнения	p
Лактоферрин (нг/мл)	785,8±100,5 (568-1003,0)	931,6±62 (805,0-1058,0)	W=284,5	p =0,358
sIgA (мг/мл)	241,5±18,5 (201,4-281,5)	199±20,4 (15 7,3-40,6)	W=251,5	p=0,84
IL1β (пг/мл)	221,7±33,5 (149,3-24,1)	106,8±20,2 (65,5-148,0)	W=194,0	p=0,002

Примечание: W – значение критерия Уилкоксона; T – значение критерия Стьюдента; p – уровень значимости критерия.

Уровень значений лактоферрина и sIgA у практически здоровых людей статистически значимо не отличался у мужчин и женщин (W=284,5 при p=0,358 и W=251,5 при p=0,084) [144].

### 3.3. Состояние показателей местного иммунитета в ротовой жидкости у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом II степени тяжести

Анализ данных местного иммунитета в ротовой жидкости у пациентов с ХГП II степени тяжести показал следующее: наибольшего значения достигает показатель лактоферрина у пациентов с ХГП II степени тяжести при СД I типа

1753±243,3 (95%ДИ: 1266-2240) нг/мл, который превышает в среднем в 1,9 раза уровень лактоферрина у практически здоровых обследованных (таблица 3.3.) [152].

Таблица 3.3. – Факторы местного иммунитета в ротовой жидкости (M±m (95%ДИ))

Клинические показатели, единицы измерения	Исследуемые группы		
	Здоровые лица (n=45)	Пациенты с ХГП (n=30)	Пациенты с ХГП+СД (n=60)
Лактоферрин (нг/мл)	886,3±53,3 (778,9-993,6)	1366±98,1 (1165-1566) *	1753±243,3 (1266-2240) *
sIgA (мг/мл)	212,2±15,4 (181,3-243,1)	182±46,5 (86,9-277,1) *	115±1,6 (111,8-118,2) *
IL1β (пг/мл)	142,5±19 (104,3-180,7)	508,9±8,2 (492,2-525,7) *	376,6±8,6 (359,3-393,9) *#

Примечание. \* - различие средних с группой здоровых статистически значимо на уровне  $p<0,01$ ; # - различие средних с группой пациентов с ХГП статистически значимо на уровне  $p<0,01$ .

Концентрация ЛФ в РЖ у пациентов с ХГП II степени тяжести без СД составила 1366±98,1 нг/мл, что достоверно ( $p<0,01$ ) превышало аналогичный показатель в контрольной группе (886,3±53,3 нг/мл) (таблица 3.3.) [152].

Как следует из данных, приведенных в таблице 3.3., уровень ЛФ у пациентов с ХГП II степени тяжести при СД I типа (1753±243,3 нг/мл) достоверно ( $p<0,01$ ) превышал референтные значения [152].

Уровень sIgA у пациентов с ХГП составлял 182±46,5 (95%ДИ: 86,9-277,1) мг/мл, а у пациентов с ХГП при СД I типа - 115±1,6 (95%ДИ: 111,8-118,2), что было ниже уровня sIgA у практически здоровых пациентов в 1,2 и 1,8 раза, соответственно ( $p<0,01$ ) [152].

Данные изменения зафиксированы и в отношении изучения провоспалительного цитокина IL1β у обследованных пациентов [152]. Развитие патологического процесса у пациентов с ХГП сопровождается дисбалансом провоспалительного цитокина IL1β, которое зафиксировано в этой группе и составляет 508,9±8,2 (95% ДИ: 492,2-525,7) пг/мл, что статистически значимо выше в 3,6 раза, чем у практически здоровых пациентов ( $p<0,01$ ), и в 1,4 раза выше, чем у пациентов с ХГП при СД I типа [152] 376,6±8,6 пг/мл ( $p<0,01$ ).

Поскольку в исследовании участвовали пациенты мужского и женского пола, и их возрастной ценз варьировал, в ходе работы была проведена и оценка степени зависимости местного иммунитета у пациентов с ХГП при СД I типа (таблица 3.4.). Представленные данные свидетельствуют о влиянии на интегральное состояние показателей IL1 $\beta$  [152].

**Таблица 3.4. – Степень зависимости уровня местного иммунитета в РЖ от гендерного фактора и возраста пациентов с ХГП при СД I типа**

Клинические показатели, единицы измерения	Факторы			
	Гендерный фактор		возраст	
	F(муж)	p(жен)	F(муж)	p(жен)
<b>Основная группа</b>				
Лактоферрин (нг/мл)	0,134	0,1	0,05	0,55
sIgA (мг/мл)	0,18	0,04	-0,04	0,6
IL1 $\beta$ (пг/мл)	0,27	0,0001	0,37	0,001

Примечание: F – значение критерия Фишера; p – уровень значимости критерия.

Поскольку в исследовании участвовали пациенты различных возрастных групп, было принято решение оценить влияние возраста обследованных на изученные показатели (таблица 3.5.) [152, 16].

**Таблица 3.5 – Показатели местного иммунитета в ротовой жидкости в различных возрастных группах**

Клинические показатели, единицы измерения	Возрастные группы		
	1 группа <35 лет	2 группа (от 36 до 50 лет)	3 группа (> 50 лет)
Лактоферрин (нг/мл)	1078,1 $\pm$ 41,0 (994,0-1162,2)	852,0 $\pm$ 126,8 (541,8-1162,1)	373,2 $\pm$ 4,9 (362,0-384,4) * #
sIgA (мг/мл)	176,3 $\pm$ 20,9 (133,4-219,2)	251,2 $\pm$ 23,3 (194,2-308,2)	285,4 $\pm$ 12,1 (258,0-312,9) *
IL1 $\beta$ (пг/мл)	67,1 $\pm$ 11,0 (44,6-89,6)	204,0 $\pm$ 35,4 (117,5-290,6)*	310,7 $\pm$ 33,2 (235,6-385,9) * #

Примечание: \* - различие средних с 1 возрастной группой статистически значимо на уровне  $p < 0,01$ ; # - различие средних со 2 возрастной группой статистически значимо на уровне  $p < 0,01$ .

По результатам проведенных исследований установлено (таблица 3.5.), что в ротовой жидкости практически здоровых людей уровень лактоферрина в возрасте до 35 лет в среднем составлял  $1078,1 \pm 41,0$  (95%ДИ: 994,0-1162,2) нг/мл, что статистически значимо не отличалось от значений у лиц от 36 до 50 лет ( $852,0 \pm 126,8$  (95%ДИ: 541,8-1162,1) нг/мл) ( $p > 0,05$ ).

В группе лиц в возрасте более 50 лет уровень лактоферрина составил  $373,2 \pm 4,9$  (95%ДИ: 362,0-384,4) нг/мл, что было существенно ниже в 2,9 и 2,3 раза, чем в основной и группе сравнения, соответственно ( $p < 0,05$ ).

Уровень sIgA в ротовой жидкости практически здоровых людей в возрасте более 50 лет был представлен достоверно более высокими значениями ( $285,4 \pm 12,1$  (95%ДИ: 258,0-312,9) мг/мл), чем у лиц до 35 лет ( $176,3 \pm 20,9$  (95%ДИ: 133,4-219,2) мг/мл) ( $p < 0,01$ ) [152].

Аналогичное положение было зафиксировано и по IL1 $\beta$ , значение которого в контрольной группе составляло  $310,7 \pm 33,2$  (95%ДИ: 235,6-385,9) пг/мл, что статистически значимо в 1,5 превышало уровень IL1 $\beta$  в группе, и в 4,6 раза – у лиц в возрасте до 35 лет ( $p < 0,01$ ). Уровень показателя у пациентов с ГП составлял  $182 \pm 46,5$  (95% ДИ: 86,9-277,1) мг/мл, а у пациентов с СД I типа –  $115 \pm 1,6$  (95% ДИ: 111,8-118,2) мг/мл, что ниже уровня sIgA у здоровых лиц в 1,2 и 1,8 раза, соответственно ( $p < 0,01$ ).

Наибольшее значение было зарегистрировано в группе лиц с генерализованным пародонтитом ( $508,9 \pm 8,2$  (95%ДИ: 492,2-525,7) пг/мл), что статистически значимо было выше в 3,6 раза, чем у практически здоровых лиц ( $p < 0,01$ ), и в 1,4 раза выше, чем у пациентов с СД ( $p < 0,01$ ) [152].

Аналогичная динамическая картина касается и длительности заболевания и наличия хронических заболеваний внутренних органов (рисунок 3.7.) [152]. Возраст оказывает влияние на содержание в РЖ лактоферрина [152], sIgA и IL1 $\beta$ , что свидетельствует о дисбалансе в местном звене иммунитета.

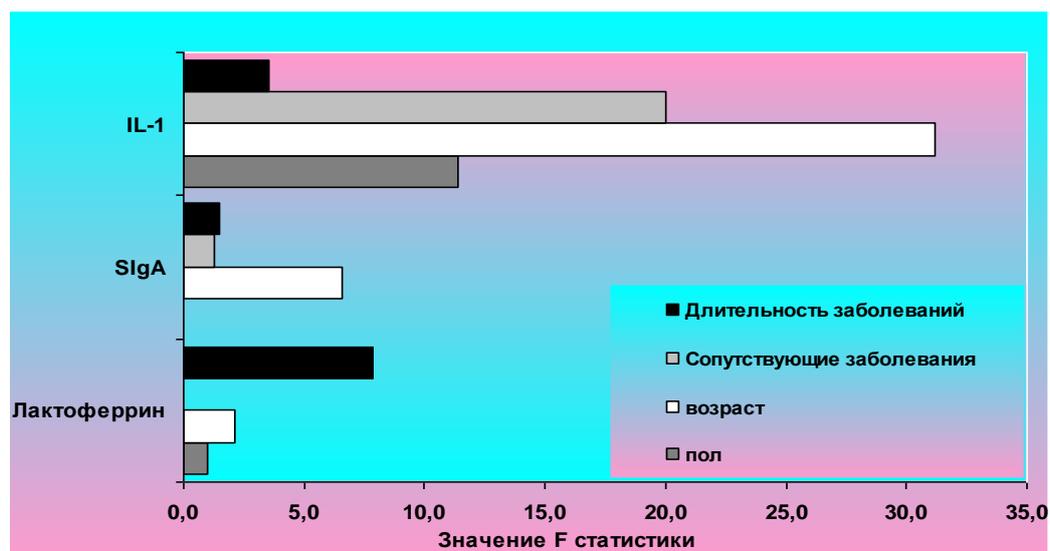


Рисунок 3.7. – Влияние (значение F статистики) возраста пациентов, пола, длительности заболевания и хронических заболеваний внутренних органов на уровень показателей местного иммунитета в РЖ

Таблица 3.6. Показатели уровня местного иммунитета в РЖ у обследованных пациентов ( $M \pm m$ )

Клинические показатели, единицы измерения	Группы		
	Основная	Сравнения	Контрольная
Лактоферрин, (нг/мл)	1753±243,1	1366±98,1	886,3±53,3
sIgA, (мг/мл)	115±1,6	182±46,5	212,2±15,4
IL1 β, (пг/мл)	376,6±8,6	508,9±8,2	142,5±19

Примечание: ↑ – прямая связь, ↓ - обратная связь.

### 3.4. Состояние показателей гуморальной защиты в крови у пациентов обследованных групп

По нашим данным в крови практически здоровых людей концентрации IgA, IgG, IgM и IL4 соответственно составляют  $1,9 \pm 0,1$  г/л,  $12,3 \pm 0,1$  г/л,  $1,7 \pm 0,1$  г/л,  $2,4 \pm 0,1$  пг/мл.

Анализ и оценка степени влияния гендерного фактора и возраста на показатели гуморального иммунитета в крови у практически здоровых людей (таблица 3.7.) не выявила статистически значимых различий ни по одному исследуемому показателю ( $p > 0,05$ ). Выполненный дисперсионный и регрессионный анализы (таблица 3.7.) подтверждают сказанное по отношению к отдельным показателям (IgA, IgG, IgM, IL4).

**Таблица 3.7. – Степень влияния гендерного фактора и возраста на показатели гуморального иммунитета в РЖ у практически здоровых людей**

Клинические показатели, единицы измерения	Факторы			
	Гендерный		Возрастной	
	F	p	F	p
IgA (г/л)	1,01	0,31	0,99	0,38
IgG (г/л)	0,03	0,86	0,93	0,39
IgM (г/л)	1,99	0,16	2,63	0,08
IL-4 (пг/мл)	0,51	0,48	0,67	0,51

Примечание: F – значение критерия Фишера-Снедекора; p – уровень значимости критерия.

Анализ данных средних значений в крови здоровых людей установил (таблица 3.8.) отсутствие гендерного фактора по показателям IgA, IgG и IL4. Однако, при сравнении значений показателя IgM было выявлено, что у мужчин уровень показателя составлял  $1,3 \pm 0,1$  (95%ДИ: 1,0-1,5) г/л и был статистически значимо ниже показателя у женщин ( $1,8 \pm 0,1$  (95%ДИ: 1,6-2,1) г/л) ( $p < 0,001$ ) [21].

**Таблица 3.8. – Показатели гуморального иммунитета в ротовой жидкости у практически здоровых людей по гендерному фактору (M±m)**

Клинические показатели, единицы измерения	Гендерный фактор		Уровень значимости отличия, p	
	мужчины (n=14)	женщины (n=31)	T	p
IgA (г/л)	$1,9 \pm 0,1$ (1,7-2,1)	$2,0 \pm 0,1$ (1,8-2,1)	0,70	0,488
IgG (г/л)	$12,3 \pm 0,2$ (11,9-12,8)	$12,3 \pm 0,2$ (11,9-12,7)	0,03	0,976
IgM (г/л)	$1,3 \pm 0,1$ (1-1,5)	$1,8 \pm 0,1$ (1,6-2,1)	3,80	<0,001
IL4 (пг/мл)	$2,6 \pm 0,1$ (2,3-2,8)	$2,4 \pm 0,1$ (2,2-2,6)	1,15	0,25

Примечание: T – значение критерия Стьюдента; p – уровень значимости критерия.

### 3.5. Состояние показателей гуморальной защиты в крови у пациентов в патогенезе хронического генерализованного пародонтита II степени тяжести

По полученным результатам, у пациентов с ХГП II степени тяжести при СД I типа (таблица 3.9.), гуморальный иммунитет достоверно отличался от практически здоровых людей и пациентов с ХГП без СД, что, соответственно составляло: IgA-  $0,97 \pm 0,04$  г/л, IgG-  $15,5 \pm 0,1$  г/л, IgM-  $3,1 \pm 0,1$  г/л, IL4-  $1,5 \pm 0,03$  пг/мл. Наибольшее статистически значимое отличие зафиксировано по IgA ( $p < 0,01$ ) [16].

Таблица 3.9. – Факторы гуморального иммунитета в крови в обследованных группах ( $M \pm m$ )

Клинические показатели, единицы измерения	Группы обследованных		
	Здоровые (n=45)	ХГП (n=30)	ХГП+СД (n=60)
IgA (г/л)	$1,9 \pm 0,1$ (1,9-2,0)	$1,4 \pm 0,2$ (0,9-1,8)*	$0,97 \pm 0,04$ (0,9-1)*#
IgG (г/л)	$12,3 \pm 0,1$ (12-12,6)	$15,6 \pm 0,1$ (15,3-15,9)*	$15,5 \pm 0,1$ (15,3-15,8) *
IgM (г/л)	$1,7 \pm 0,1$ (1,5-1,9)	$3,4 \pm 0,2$ (3,0 -3,7) *	$3,1 \pm 0,1$ (2,9-3,2) *
IL4 (пг/мл)	$2,4 \pm 0,1$ (2,3-2,6)	$1,5 \pm 0,1$ (1,3-1,6) *	$1,5 \pm 0,03$ (1,5-1,6) *

Примечание. \* - различие средних с группой здоровых статистически значимо на уровне  $p < 0,01$ ; # - различие средних с группой пациентов с ХГП статистически значимо на уровне  $p < 0,01$ .

Как видно из таблицы 3.10 [16], и рисунка 3.9, с возрастом происходит снижение концентрации IgA и IL4 на фоне резкого увеличения уровней IgG и IgM. Если у лиц моложе 35 лет средние показатели IgA и IL4 составляют  $1,1 \pm 0,1$  г/л и  $1,6 \pm 0,1$  пг/мл, то у пациентов старше 50 лет – соответственно больше ( $p < 0,01$ ). Кроме того установлено, что продолжительность заболевания также привносит изменения в изученные показатели, но по данным статистической обработки они являются не столь существенными [16].

**Таблица 3.10.** Показатели гуморального иммунитета у пациентов с ХГП и СД I типа в зависимости от их возраста и длительности заболевания (M±m)

Клинические показатели, единицы измерения	Возраст (годы)		
	<35 (n=11)	От 36 до50 (n=16)	>50 (n=33)
IgA (г/л)	1,1±0,1 (0,9-1,3)	1 0±0,1 (0,9-1,2)	0,8±0,1 (0,7-1,0) <sup>1</sup>
IgG (г/л)	14,7±0,3 (14,1-15,2)	15,7±0,2 (15,3-16,2) <sup>1</sup>	15,9±0,2 (15,5-16,3) <sup>1</sup>
IgM (г/л)	2,9±0,2 (2,6-3,3)	3,0±0,1 (2,8-3,3)	3,3±0,1 (3,0-3,5)
IL4 (пг/мл)	1,6±0,1 (1,5-1,8)	1,5±0,1 (1,4-1,6)	1,4±0,04 (1,3-1,5) <sup>1</sup>
Показатели, единицы измерения	Длительность заболевания (годы)		
	<1	-5	>5
IgA (г/л)	0,9±0,2 (0,6-1,2)	1,1±0,1 (0,9-1,2)	1,0±0 (0,9-1,1)
IgG (г/л)	15,6±0,5 (14,7-16,6)	15,3±0,2 (15-15,7)	15,3±0,1(15-15,6)
IgM (г/л)	3,2±0,3 (2,7-3,8)	2,9±0,1 (2,7-3,2)	3,0±0, (2,9-3,2)
IL4 (пг/мл)	1 4±0,1 (1,2-1,6)	1,6±0 (1,5-1,7)	1,5±0 (1,4-1,6)

Примечание. <sup>1</sup> - различие средних с возрастной группой (<35) статистически значимо на уровне  $p<0,01$ ; <sup>2</sup> - различие средних с возрастной группой (35-50) статистически значимо на уровне  $p<0,01$ ; <sup>3</sup> - различие средних с группой по длительности заболевания (менее 1 года) статистически значимо на уровне  $p<0,01$ ; <sup>4</sup> - различие средних с группой по длительности заболевания (1 – 5 лет) статистически значимо на уровне  $p<0,01$ .

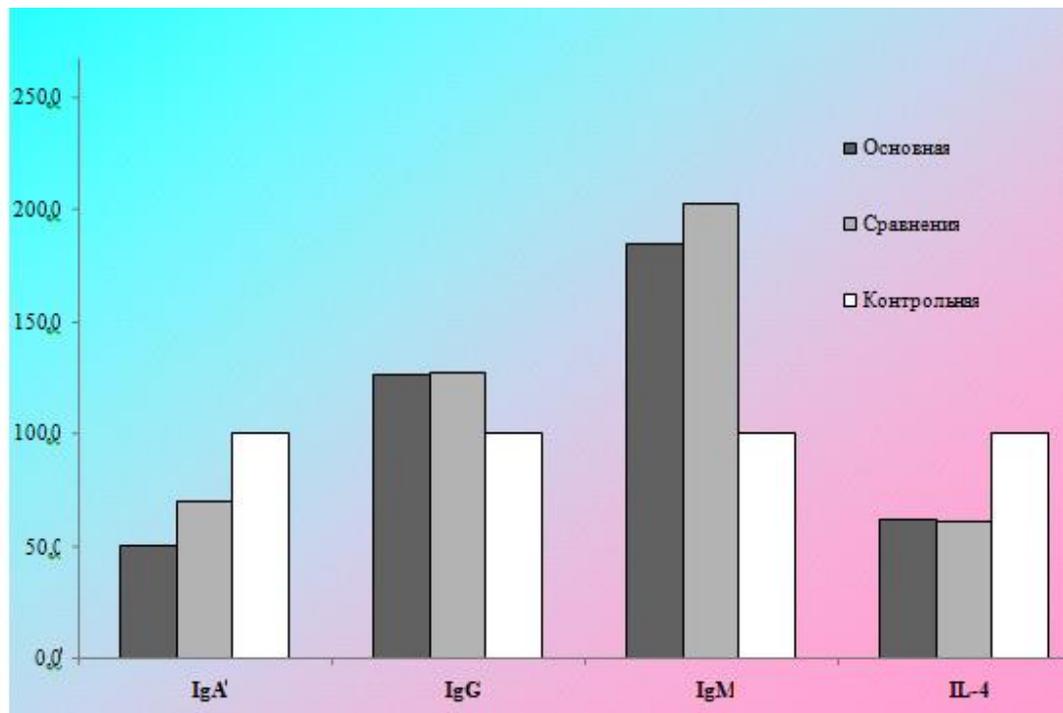


Рисунок 3.9. – Сопоставление уровней гуморальной защиты в крови у обследованных пациентов к показателям у практически здоровых людей, которые приняты за 100%

Таким образом, можно предположить, что в патогенезе ХГП при СД I типа имеет место дисбаланс показателей системы гуморального иммунитета, который проявляется гипоиммуноглобулинемией А и снижением концентрации иммунорегуляторного ИЛ4 на фоне резкой гипериммуноглобулинемии G и M, что соотносится с возрастными изменениями [21]. Однако до настоящего времени нет единого мнения по поводу подходов к оценке факторов риска при развитии патологического процесса в тканях пародонта и соотнесения его с изменениями местных механизмов иммунной реактивности полости рта. Учитывая сложность иммунологического ответа человеческого организма, практически невозможно [153] один медиатор воспаления считать диагностическим маркером заболевания. Поэтому диссертантом был проведен корреляционный и дисперсионный анализ взаимосвязи этих показателей.

### 3.6. Взаимосвязь систем местного и гуморального иммунитета, как факторов патогенеза хронического генерализованного пародонтита II степени тяжести

Показатели в РЖ лактоферрина, sIgA и ИЛ1 $\beta$  имеют разной степени и направленности корреляционные связи с уровнями в крови IgA, IgM, IgG и ИЛ4, что наглядно представлено в таблице 3.11. [19].

Таблица 3.11. – Корреляционные связи между уровнями лактоферрина, sIgA, ИЛ1 $\beta$  в ротовой жидкости и показателями в крови IgA, IgM, IgG и ИЛ4 у пациентов с ХГП при СД I типа

Клинические показатели, единицы измерения	Показатели крови, единицы измерения							
	IgA (г/л)		IgM (г/л)		IgG (г/л)		ИЛ4(пг/мл)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Лактоферрин, (нг/мл)	-0,1608	0,228	0,0822	0,540	0,1903	0,153	-0,2467	0,062
sIgA, (мг/мл)	0,5541	0,001	-0,4077	0,001	-0,5	0,001	0,4472	0,01
ИЛ-1 $\beta$ , (пг/мл)	0,269	0,041	0,0846	0,528	-0,3182	0,015	-0,0498	0,710

Анализ данных таблицы показал [19], что взаимовлияние показателя лактоферрин на показатели гуморального иммунитета, таких как IgA, IgM, IgG и IL4 у пациентов с ХГП при СД I типа практически отсутствует ( $p>0,05$ ).

Показатель sIgA коррелирует с IgA и IL4 и обратно связан с IgM и IgG ( $p<0,05$ ).

Показатель IL-1 $\beta$  при расчете выявил прямую (положительную) слабую по величине статистически значимую корреляционную связь с IgA ( $p=0,041$ ) и с IgG ( $p=0,015$ ). С другими показателями крови, такими как IgM и IL4 достоверной корреляционной связи не выявлено ( $p>0,01$ ).

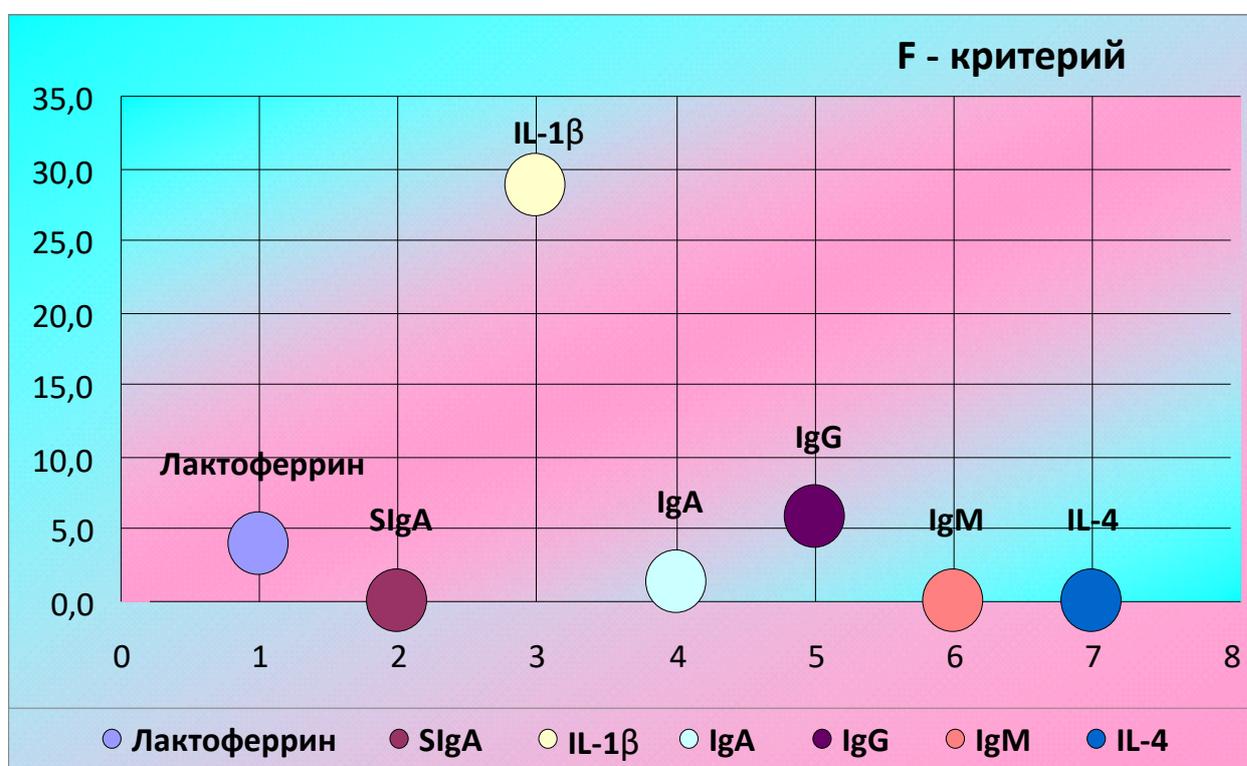


Рисунок 3.10. – Взаимовлияние показателей местного и гуморального иммунитета у пациентов с ХГП II степени тяжести при СД I типа

По результатам исследования, установлены взаимосвязи между местным и гуморальным иммунитетом у пациентов с ХГП II степени тяжести [21] при СД I типа (таблица 3.12) [19, 81].

Таблица 3.12. – Достоверность взаимовлияния (р) показателей РЖ и крови у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом II степени тяжести

Клинические показатели, единицы измерения	Влияние показателей местного иммунитета на гуморальный иммунитет				Влияние показателей гуморального иммунитета на местный иммунитет			
	IgA (г/л)	IgM (г/л)	IgG (г/л)	IL-4 (пг/мл)	IgA (г/л)	IgM (г/л)	IgG (г/л)	IL-4 (пг/мл)
Лактоферрин, (нг/мл)	-	-	-	-	-	-	-	-
sIgA, (мг/мл)	*	*	*	*	*	*	*	*
IL1 $\beta$ , (пг/мл)	*	-	*	-	*	-	-	-

Примечание:  $p < 0,001$  – выявлена связь – (\*)

Более того, sIgA имеет прямую корреляционную связь ( $p > 0,001$ ) со всеми изученными показателями. Провоспалительный цитокин IL1 $\beta$  взаимосвязан с IgA и IgG ( $p > 0,001$ ).

Таким образом, информация, представленная в таблице 3.12, подтверждает наличие дисбаланса на иммунологическом уровне, что свидетельствует о явном хроническом воспалении в пародонте.

### 3.7. Взаимосвязи пародонтологических индексов и пробы Кулаженко с лактоферрином, sIgA, IL-1 $\beta$ , IgA, IgM, IgG и IL-4 у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом II степени тяжести при СД I типа

Следующим этапом нашей работы стала оценка корреляционных связей изученных показателей с параметрами клинических индексов и пробы Кулаженко у пациентов с ХГП II степени тяжести на фоне СД I типа.

Как видно из таблицы 3.13, уровень sIgA в ротовой жидкости достоверно прямо соотносится с вакуумной пробой Кулаженко ( $p = 0,015$ ). Показатели пробы Шиллера-Писарева и

индекса Федорова-Володкиной не имеют достоверных корреляционных связей с уровнем всех показателей в РЖ (соответственно  $r = 0,223$ ,  $p = 0,093$ ,  $r = -0,249$ ,  $p = 0,058$  и  $r = -0,049$ ,  $p = 0,715$ ).

Таблица 3.13. – Корреляционные связи параметров клинических тестов и пробы Кулаженко с уровнем в РЖ лактоферрина, sIgA и IL-1 $\beta$  у пациентов с ХГП при СД I типа

Показатели	Лактоферрин, (нг/мл)		sIgA, (мг/мл)		IL-1 $\beta$ , (пг/мл)	
	r	p	r	p	r	p
Проба Кулаженко	-0,114	0,393	0,319	0,015*	0,199	0,135
Индекс РМА	0,046	0,732	-0,126	0,345	-0,122	0,360
Индекс Федорова - Володкиной	0,223	0,093	-0,249	0,058	-0,49	0,715
Индекс Грина-Вермильона	-0,070	0,600	-0,131	0,329	-0,172	0,196
Индекс Рассела	0,115	0,389	-0,032	0,810	-0,063	0,637

Примечание: \* - связь выявлена

Вакуумная проба Кулаженко не коррелируют с лактоферрином, IL-1 $\beta$ , индексом Грина-Вермильона. Клинические индексы Рассела и РМА не имеют корреляционной связи с IL1 $\beta$ , лактоферрином и sIgA.

Таблица 3.14. – Корреляционные связи параметров клинических тестов и пробы Кулаженко с показателями крови у пациентов с ХГП II степени тяжести при СД I типа

Показатели	IgA, г/л		IgM, г/л		IgG, г/л		IL-4, пг/мл	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Проба Кулаженко	0,37	0,004	-0,26	0,044*	-0,50	0,001*	0,45	0,001*
Индекс РМА	-0,22	0,093	0,02	0,887	0,28	0,032*	-0,28	0,031*
Индекс Федорова-Володкиной	-0,32	0,01*	0,19	0,159	0,46	0,001*	-0,8	0,003*
Индекс Грина-Вермильона	-0,34	0,010*	0,13	0,316	0,25	0,054	-0,31	0,017*
Индекс Рассела	-0,17	0,192	0,06	0,650	0,29	0,028*	-0,25	0,062

Примечание: \* - связь выявлена

Анализ связей параметров клинических тестов с уровнями IgA, IgM, IgG и IL-4 у пациентов с ХГП II степени тяжести (таблица 3.14) выявил неоднозначные показатели корреляционных коэффициентов. Так, показатель пробы Кулаженко устойчиво коррелирует со всеми показателями крови, при этом напрямую коррелирует с уровнями IgA и IL-4, и характеризуется обратной связью с IgM и IgG. Индекс РМА связан с IgG ( $r=0,28$ ,  $p=+0,032$ ) и обратно соотносится с иммунорегуляторным IL-4 ( $r=-0,28$ ,  $p=0,031$ ).

Индекс Федорова-Володкиной связан с IgA ( $r=-0,32$ ,  $p=0,016$ ), IgG ( $r=0,46$ ,  $p=0,001$ ) и IL-4 ( $r=-0,38$ ,  $p=0,003$ ). При этом наибольший коэффициент корреляции средней величины данного индекса выявлен с IgG.

Индексы Грина-Вермильона и Рассела имеют слабую корреляционную зависимость с показателями крови IgA, IgG и IL-4, что не оказывает существенного взаимовлияния на исследуемые параметры.

Для того чтобы лучше оценить связь параметров местного иммунитета с клиническими тестами развития ХГП, мы дополнительно выполнили однофакторный дисперсионный анализ (таблица 3.15), по результатам которого установлена связь только sIgA с вакуумной пробой Кулаженко.

**Таблица 3.15 – Корреляционные связи параметров клинических тестов и пробы Кулаженко с показателями ротовой жидкости у пациентов с ХГП II степени тяжести при СД I типа**

Клинические показатели, единицы измерения	1	2	3	4	5
Лактоферрин, (нг/мл)	—	—	—	—	—
sIgA, (мг/мл)	↑⊗	—	—	—	—
IL1 β, (пг/мл)	—	—	—	—	—

Примечание: 1 — проба Кулаженко, 2- индекс РМА, 3 – индекс Федорова-Володкиной, 4 – индекс Грина-Вермильона, 5 – индекс Рассела; ↑⊗ достоверная прямая корреляционная связь, ↓⊗ достоверна обратная корреляционная связь, — отсутствие корреляционной связи.

Обращают на себя внимание данные корреляционных связей по гуморальному иммунитету у пациентов с ХГП II степени тяжести при СД I типа. Представленные результаты (таблица 3.16.) свидетельствуют о разнонаправленных корреляционных связей во всех выполненных клинических тестах.

Таблица 3.16. – **Корреляционные связи параметров клинических тестов с показателями крови у пациентов с ХГП II степени тяжести при СД I типа**

Клинические показатели, единицы измерения	Кулаженко	РМА	Федорова-Володкиной	Грина-Вермильона	Рассела
IgA, (г/л)	↑⊗	—	↓⊗	↓⊗	—
IgM, (г/л)	↓⊗	—	—	—	—
IgG, (г/л)	↓⊗	↑⊗	↑⊗	—	↑⊗
IL4, (пг/мл)	↑⊗	↓⊗	↓⊗	↓⊗	—

Примечание: ↑⊗ достоверная прямая корреляционная связь, ↓⊗ достоверная обратная корреляционная связь, — отсутствие корреляционной связи.

Позитивная связь IgA прослеживается с вакуумной пробой Кулаженко и отрицательная с индексами Федорова-Володкиной и Грина-Вермильона. Показатель IgM негативно связан со всеми пародонтологическими индексами. Концентрация IgG позитивно коррелирует со всеми пародонтологическими индексами, исключение составляет индекс Грина-Вермильона. Концентрация иммунорегуляторного цитокина IL4 позитивно коррелирует с пробой Кулаженко и негативно с индексами РМА, Федорова-Володкиной, Грина-Вермильона.

Полученные данные в ходе статистической обработки, позволили выявить разнонаправленные изменения в системе общей и местной гуморальной противобактериальной защиты при хроническом генерализованном пародонтите усугубляющиеся на фоне сахарного диабета [19].

Изучение корреляционных связей иммунологических показателей с параметрами клинических тестов при ХГП при СД I типа указывает на высокую информативность пробы Кулаженко и уровня sIg A в ротовой жидкости.

**РАЗДЕЛ 4**  
**ОБОСНОВАНИЕ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ**  
**ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ**  
**ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА II**  
**СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I ТИПА**

**4.1. Частота встречаемости хронических заболеваний внутренних органов у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом II степени тяжести при СД I типа**

Общая численность обследованного контингента составила 135 пациентов. Контрольная группа составила 45 практически здоровых людей (14 мужчин и 31 женщина) в возрасте от 18 до 55 лет (в среднем  $31,9 \pm 2,2$  лет).

С ХГП и СД I типа обследовано 60 пациентов (22 мужчины ( $36,7 \pm 6,2$  %) и 38 женщин ( $63,3 \pm 6,2$  %), возраст которых составил от 18 [151] до 66 лет (в среднем  $49,0 \pm 1,4$  лет).

При сравнительной оценке среднего возраста мужчин ( $47,5 \pm 2,7$  лет) и женщин ( $49,9 \pm 1,7$  лет) различие средних не является статистически значимым ( $p=0,439$ ). Длительность заболевания в группе мужчин составила  $7,6 \pm 0,6$  лет, а в группе женщин –  $6,7 \pm 0,8$  лет ( $p=0,399$ ) [34].

Как видно из рисунка 4.1. у 60 пациентов с ХГП II степени тяжести при СД I типа, выявлены и диагностированы в процессе комплексного обследования врачами смежных специальностей хронические заболевания внутренних органов, что составило  $44,4 \pm 4,3\%$  от общего числа обследованных.

Заболевания внутренних органов представлены такой патологией как [154]: хронический гастродуоденит выявлен у 17 пациентов, что составляет  $28,3 \pm 5,8$  % случаев; хронический гастрит у 16 пациентов, что составляет  $26,6 \pm 5,7\%$ ;

ишемическая болезнь сердца также у 16 пациентов, что составляет  $26,6 \pm 5,7\%$ ; гипертоническая болезнь (эссенциальная артериальная гипертензия) выявлена у 12 пациентов [34], что составляет  $20,0 \pm 5,2\%$  случаев; язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки у 10, что составляет  $16,7 \pm 4,8\%$ ; хронический пиелонефрит выявлен у 3 человек, что составляет  $5,0 \pm 2,8\%$ ; хронический панкреатит выявлен также у 3 человек, что составляет  $5,0 \pm 2,8\%$ ; хронический вирусный гепатит у 2 больных, что составляет  $3,3 \pm 2,3\%$ ; нейроциркуляторная дистония по кардиальному типу выявлена у 1 пациента, что составило  $1,7 \pm 1,6\%$ , эутиреоидный зоб выявлен у 1 пациента, что составляет  $1,7 \pm 1,6\%$ . Необходимо отметить, что у  $7,9 \pm 4,3\%$  женщин диагностирована фибромиома матки. Среди всех обследованных больных у  $45,0 \pm 6,4\%$  пациентов выявлялись сопутствующие диагнозы двух и более заболеваний [34].

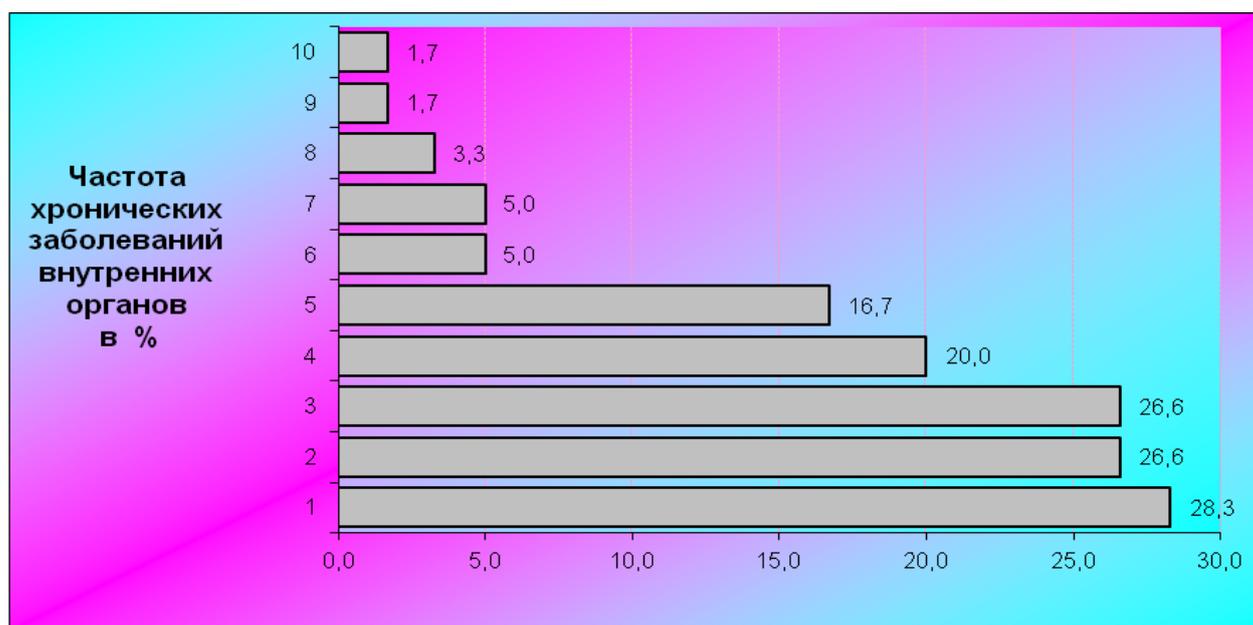


Рисунок 4.1. – Частота хронических заболеваний внутренних органов у пациентов с ХГП (%)

Примечание. 1 - хронический гастродуоденит, 2 - хронический гастрит, 3 - ишемическая болезнь сердца, 4 - гипертоническая болезнь (эссенциальная артериальная гипертензия), 5 - язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, 6 - хронический пиелонефрит, 7 - хронический панкреатит, 8 - хронический вирусный гепатит, 9 - нейроциркуляторная дистония по кардиальному типу, 10 - эутиреоидный зоб.

#### 4.2. Схема комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита II степени тяжести при СД I типа

Схема комплексной терапии осуществлялась согласно приказа МЗ ДНР по профилю Стоматология 31.10.2019 № 1934 «Унифицированный клинический протокол стоматологической терапевтической помощи» «Пародонтит. Хронический генерализованный пародонтит» [146].

На основе полученных клинических и лабораторных результатов исследования представлена схема комплексной терапии пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом у пациентов с СД I типа и проведена оценка эффективности предложенного лечения в динамике до и после лечения, через 6 и 12 месяцев после лечения (рисунок 4.2.) [34, 82, 17, 98].

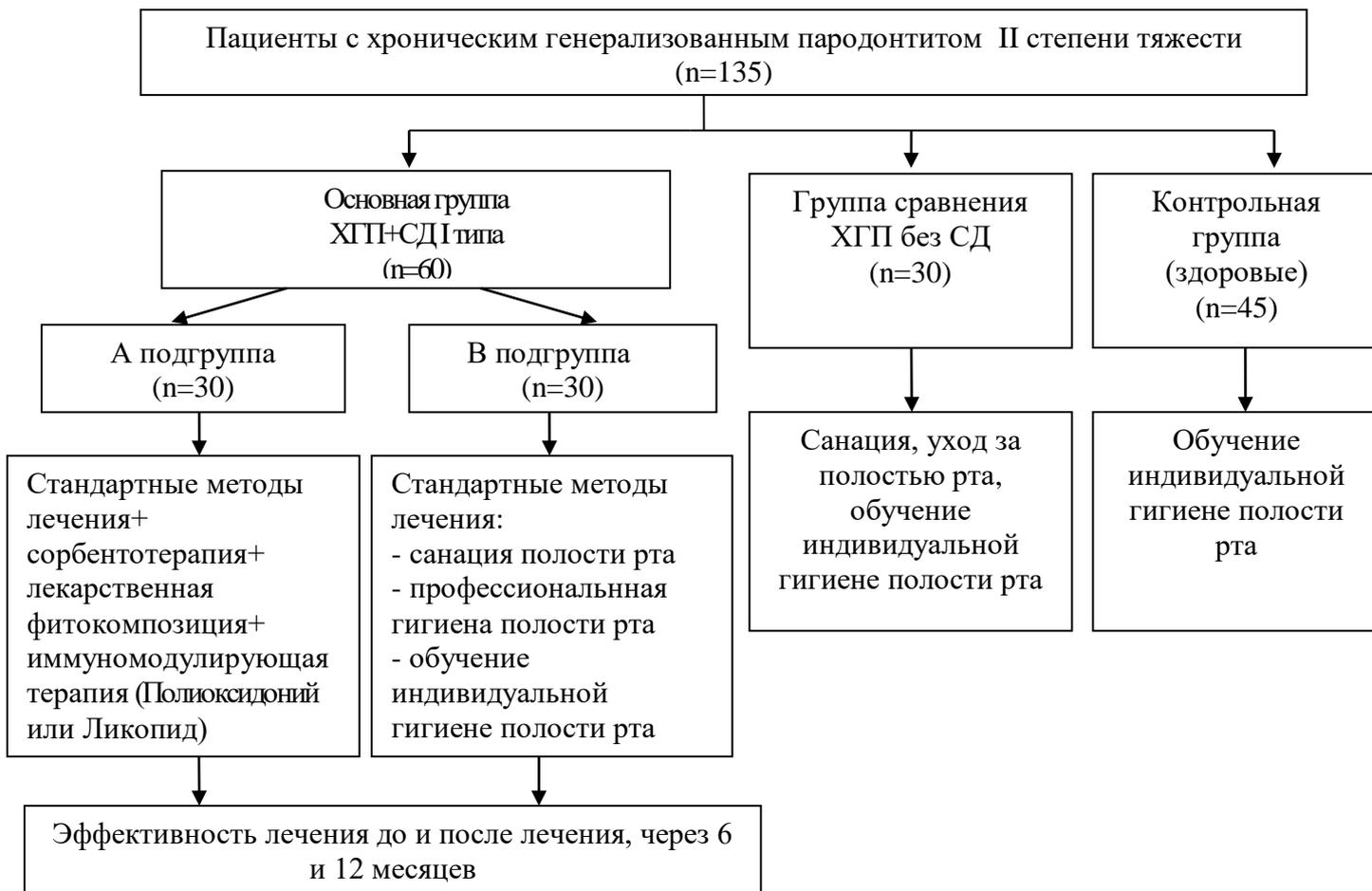


Рисунок 4.2. – Предлагаемая схема комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита II степени тяжести у пациентов с СД I типа

На основании вышеописанной схемы представлена последовательность комплексной терапии:

**Фаза 1.** Обучение правилам гигиены полости рта и контроль гигиены (орошение антисептическими растворами, полное удаление зубных бляшек, над- и поддесневых зубных отложений);

Устранение местных раздражающих факторов (замена или коррекция некачественных с нависающими краями пломб, заменой ортопедических конструкций не соответствующих требованиям);

Избирательное пришлифовывание зубов (устранение вторичной травматической окклюзии);

Местная противовоспалительная и антибактериальная терапия, проводилась до улучшения клинической картины и исчезновения жалоб, т.е. до устранения воспалительного процесса в тканях пародонта: отсутствия боли и отёка в десне, восстановления цветовой гаммы и рельефа десневого края, отсутствия кровоточивости дёсен.

Местная антимикробная терапия у врача-стоматолога проводилась по следующей схеме: после обработки полости рта 2% раствором хлоргексидина биглюканата на слизистую оболочку десны на 20 минут накладывались аппликации сорбента «Полисорб». Затем в пародонтальные карманы проводили инстилляцию ватных турунд, пропитанных лекарственной фитокомпозицией на основе спиртово-эфирного раствора прополиса, метронидазола, эфирного масла сибирской пихты и пчелиного маточного молочка [98]. Показания к использованию данной лекарственной фитокомпозиции: хронический генерализованный пародонтит в стадии обострения на фоне сахарного диабета [145].

Приоритетное значение в использовании разработанного способа заключается в том, что в состав композиции входит спиртово-эфирная настойка прополиса, которая образует тонкую защитную плёнку, покрывающую locus

morbi и даёт возможность длительного медикаментозного воздействия на ткани пародонта. Курс местного лечения фитокомпозицией составил 5-6 дней [17].

Местная противовоспалительная и антибактериальная терапия, проводимая в домашних условиях, включает использование геля «Метрогил-дента», который следует втирать в десны дважды в день. На ночь после чистки зубов рекомендуется ополаскивание полости рта раствором «Фитодент». Данные процедуры следует продолжать до тех пор, пока не будет достигнуто улучшение клинической картины и исчезновение жалоб, что подразумевает устранение воспалительного процесса в тканях пародонта: отсутствие боли и отека в деснах, восстановление нормального цвета и рельефа десневого края, а также отсутствие кровоточивости дёсен.

Также была назначена витаминотерапия препаратом Квадевит в дозировке 1 таблетка в день в течение 1 месяца, а также остеотропная терапия Кальцемином по 1 таблетке раз в день на протяжении 1 месяца, курс три раза в год. Эти меры способствуют повышению адаптационных и компенсаторных возможностей костной ткани, а также восстановлению соответствия структурной организации зубочелюстного комплекса функциональной нагрузке за счет стимуляции процессов регенерации.

Системную антибиотикотерапию проводили (строго по показаниям, препараты назначали только после идентификации микрофлоры ПК и определения ее чувствительности к антибиотикам). В ходе антибиотикотерапии использовали макролиды, карбопенемы, цефалоспорины и фторхинолоны. Их назначали в сочетании с антипротозойной группой (метронидазол по схеме) и приёмом пробиотиков (Лактофильтрум, Ацилакт, Хилак, Линекс, Бифиформ, Бифиформ комплекс).

#### **Схема назначения метронидазола:**

- ✓ 1-2й день – по 0,25г 4 раза в день;
- ✓ 3-4й день – по 0,25г 3 раза в день;
- ✓ 5-7й день – по 0,25г 2 раза в день [17].

По показаниям использовали физические методы лечения: электрофорез тетрациклина (окситетрациклина), дидинамотерапию, короткоимпульсную электроанальгезию, индуктотерапию, магнито – и лазеротерапию.

Ортопедическое лечение было сосредоточено на устранении травматической окклюзии, избирательном пришлифовывании и шинировании подвижных зубов с применением лигатурных и стекловолоконных шин. При наличии показаний проводилось ортодонтическое лечение с целью восстановления дефектов зубного ряда (включенных или концевых) [17].

Параллельно с основной группой, проводили лечение и в группе сравнения. В зависимости от показаний и противопоказаний использовалась терапия 4 группами антибиотиков; «цефалоспорины» [121, 149], «макролидами» [155], «фторхинолонами» [156], «линкозаминами» [155] в сочетании с пробиотиками и метронидазолом по схеме [17, 157, 158, 159]. В процессе лечения в группе сравнения Полиоксидоний или Ликопид не применялись [154].

**Фаза 2.** Хирургическое лечение проводили согласно плану основного лечения, поэтапно. Обязательным условием перед операцией являлся тщательный контроль уровня глюкозы и общего состояния пациента. С целью восстановления структуры костной ткани использовали лоскутную операцию с одновременным внесением остеопластических материалов методом направленной тканевой регенерации [160].

**Фаза 3.** Для восстановления целостности зубных рядов проводилось рациональное протезирование с использованием шин и шин-протезов ортопедами-стоматологами [161].

**Фаза 4.** Поддерживающая терапия (профессиональная гигиена полости рта минимум 2 раза в год или больше в зависимости от состояния тканей пародонта).

### 4.3. Анализ результатов комплексной терапии пациентов с ХГП II степени тяжести на фоне СД I типа

По разработанной схеме комплексной терапии проведено лечение 60 пациентов с ХГП II степени тяжести на фоне СД I типа, разделённых на 2 рандомизированные группы: А подгруппа, которая представлена 30 пациентами и В подгруппа, в которую также вошли 30 пациентов. А подгруппа подвергалась специализированному лечению по предложенной авторской методике, В подгруппа – традиционному общепринятому лечению. Результаты проведенного комплексного лечения по разным методикам оценивались на основании клинико-лабораторных исследований, проведенных до лечения, после, а также через 6 и 12 месяцев.

В таблице 4.3. представлены данные о состоянии клинических методов исследования у пациентов с ХГП II степени тяжести на фоне СД I типа [98]. При первоначальном осмотре среднегрупповые значения у пациентов А и В подгрупп до лечения практически не отличались между собой [34].

Таблица 4.3. – Состояние тканей пародонта у пациентов А и В подгруппы с ХГП II степени тяжести после комплексного лечения  $M \pm m(95\% ДИ)$

Клинические показатели	А подгруппа (n=30)		В подгруппа (n=30)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Показатель Грина-Вермильона	2,86±0,04 (2,77-2,95)	0,64±0,02 (0,59-0,69)* #	2,97±0,04 (2,89-3,05)	0,77±0,03 (0,7-0,84)*
Индекс Фёдорова-Володкиной	2,96±0,2 (2,55-3,37)	1,35±0,03 (1,29-1,41)*	3,25±0,21 (2,82-3,69)	1,32±0,02 (1,27-1,37)*
Индекс РМА	54,33±0,64 (53,02-55,65)	21,28±0,79 (19,67-22,89)* #	55,0±0,65 (53,68-56,32)	31,68±0,79 (30,06-33,3)*
Индекс Рассела	4,86±0,13 (4,60-5,13)	0,3±0,01 (0,27-0,33)*#	4,73±0,19 (4,33-5,12)	0,88±0,03 (0,81-0,95)*
Проба Кулаженко	25,87±1,89 (22,01-29,73)	57,57±0,44 (56,66-58,47)*#	21,67±1,49 (18,63-24,71)	53,17±0,38 (52,39-53,94)*

Примечание: \* - отмечены показатели, для которых выявлены статистически значимые отличия на уровне  $p < 0,05$  в группах до и после лечения; # - отмечены показатели, для которых выявлены статистически значимые отличия на уровне  $p < 0,05$  с контрольной группой после лечения.

Повторное обследование после завершения лечения выявило различия в А подгруппе: показатель Грина-Вермильона снизился до  $0,64 \pm 0,02$  (95%ДИ:0,59-0,69), индекс Фёдорова-Володкиной до  $1,35 \pm 0,03$  (95%ДИ:1,29-1,41), сокращались абсолютные числа, характеризующие распространенность и интенсивность [162] глубины пародонтальных карманов: РМА равнялся  $21,28 \pm 0,79$  (95%ДИ:19,67-22,89), индекс Рассела –  $0,3 \pm 0,01$  (95%ДИ:0,27-0,33), проба Кулаженко достигала  $57,57 \pm 0,44$  (95%ДИ:56,66-58,47).

В подгруппе В показатели также претерпели изменения, но достоверно отличались от А подгруппы: показатель Грина-Вермильона в А подгруппе был достоверно на  $16,9 \pm 13,5$  % ниже, чем в В подгруппе ( $p < 0,05$ ); индекс РМА был ниже в А подгруппе, чем в В на  $32,5 \pm 8,4\%$  ( $p < 0,05$ ), а индекс Рассела – ниже на  $65,9 \pm 5,1\%$  ( $p < 0,01$ ), проба Кулаженко в А подгруппе была выше на  $7,6 \pm 3,5\%$  ( $p < 0,05$ ) [98].

Таким образом, использование в комплексной терапии разработанных методов лечения сорбентотерапии, оригинальной лекарственной фитокомпозиции [82] и иммуномодулирующих препаратов Полиоксидония и Ликопида сублингвально, способствует снижению воспалительного процесса в тканях пародонтального комплекса, что подтверждается достоверным различием изученных клинических индексов и проб у данной категории больных А подгруппы [98].

Исследование в ротовой жидкости местного звена иммунитета до лечения позволило выявить особенности изменений у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом II степени тяжести на фоне СД I типа в А и В подгруппах.

В таблице 4.4. представлены результаты оценки местного иммунитета у больных А и В подгруппы после комплексного лечения [98, 162].

Таблица 4.4. – Динамика показателей местного иммунитета ротовой жидкости у пациентов с ХГП II степени тяжести на фоне СД I типа после комплексного лечения  $M \pm m(95\% \text{ДИ})$

Клинические показатели	А подгруппа (n=30)		В подгруппа (n=30)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
IL-1 $\beta$ (пг/мл)	396,9 $\pm$ 2,99 (390,8-403)	194,5 $\pm$ 6,19 (181,9-207,2)*#	357,6 $\pm$ 15,81 (325,3-390)	258,8 $\pm$ 16,59 (224,9-292,7)*
SIgA (мг/мл)	114,4 $\pm$ 2,28 (109,7-119,1)	204,2 $\pm$ 3,3 (197,4-210,9)*#	115,5 $\pm$ 2,26 (110,9-120,1)	185,6 $\pm$ 4,09 (177,2-193,9)*
Лактоферрин (нг/мл)	1528 $\pm$ 16,2 (1495-1561)	858,7 $\pm$ 32,09 (793,1-924,3)*#	1544 $\pm$ 13,44 (1516-1571)	1045 $\pm$ 25,37 (993,2-1097)*

Примечание: \* - отмечены показатели, для которых выявлены статистически значимые отличия на уровне  $p < 0,05$  в группах до и после лечения; # - отмечены показатели, для которых выявлены статистически значимые отличия на уровне  $p < 0,01$  с контрольной группой после лечения.

Данные этой таблицы свидетельствуют, что в группах наблюдалось изменение уровня показателей в А и В подгруппах: так уровень IL-1 $\beta$  в А подгруппе достоверно снизился с 396,9 $\pm$ 2,99 (95%ДИ:390,8-403,0) пг/мл до 194,5 $\pm$ 6,19 (95%ДИ:181,9-207,2) пг/мл ( $p < 0,05$ ), причем значение IL-1 $\beta$  было статистически значимо ниже на 24,8 $\pm$ 2,7 %, чем в В подгруппе.

Уровень SIgA после лечения в А подгруппе принимал значение 204,2 $\pm$ 3,3(95%ДИ:197,4-210,9) мг/мл, что было достоверно выше на 9,3 $\pm$ 2,0%, чем в В подгруппе (185,6 $\pm$ 4,09 (95%ДИ:177,2-193,9) мг/мл) ( $p < 0,05$ ). Уровень лактоферрина после лечения в А подгруппе составлял 858,7 $\pm$ 32,09 (95%ДИ: 793,1-924,3) нг/мл, что было достоверно ниже на 17,9 $\pm$ 1,2%, чем в В подгруппе.

В таблице 4.5. представлены результаты оценки гуморального иммунитета в двух подгруппах после комплексного лечения [98, 162].

Таблица 4.5. – Динамика показателей гуморального иммунитета у пациентов с ХГП II степени тяжести при СД I типа после комплексного лечения  $M \pm m$  (95%ДИ)

Клинические показатели, единицы измерения	А подгруппа (n=30)		В подгруппа (n=30)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
IgA (г/л)	1,02±0,06 (0,9-1,13)	1,76±0,04 (1,66-1,85)*	0,93±0,05 (0,82-1,03)	1,79±0,05 (1,68-1,9)*
IgG (г/л)	15,3±0,19 (14,91-15,68)	12,66±0,11 (12,42-12,89)*#	15,75±0,14 (15,47-16,03)	13,05±0,11 (12,82-13,29)*
IgM (г/л)	3,02±0,09 (2,84-3,2)	1,77±0,02 (1,73-1,81)*#	3,11±0,09 (2,93-3,3)	2,07±0,04 (1,99-2,15)*
IL-4 (пг/мл)	1,51±0,04 (1,44-1,59)	2,14±0,03 (2,07-2,2)*#	1,51±0,03 (1,44-1,58)	1,99±0,02 (1,94-2,04)*

Примечание: \* - отмечены показатели, для которых выявлены статистически значимые отличия на уровне  $p < 0,05$  в подгруппах до и после лечения; # - отмечены показатели, для которых выявлены статистически значимые отличия на уровне  $p < 0,01$  с В подгруппой после лечения.

Оценка данных таблицы 4.5. выявила статистически значимое изменение показателей гуморального иммунитета после применяемого комплексного лечения, как в А подгруппе, так и в В подгруппе: уровень IgA увеличился до 1,76±0,04 (95%ДИ:1,66-1,85) г/л в А подгруппе, и до 1,79±0,05(95%ДИ: 1,68-1,9) г/л в В подгруппе ( $p < 0,01$ ) [162].

Что касается уровня IgG, наоборот, после лечения отмечалось достоверное наибольшее снижение в А подгруппе с 15,3±0,19 (95%ДИ: 14,91-15,68) г/л до 12,66±0,11(95%ДИ: 12,42-12,89) г/л, чем в В подгруппе (с 15,75±0,14 (95%ДИ:15,47-16,03) г/л до 13,05±0,11 (95%ДИ:12,82-13,29) г/л) ( $p < 0,01$ ).

Значение IgM также достоверно больше снизилось в А подгруппе до 1,77±0,02 (95%ДИ: 1,73-1,81) г/л, чем в В подгруппе 2,07±0,04 (95%ДИ: 1,99-2,15) ( $p < 0,05$ ) [163].

Уровень IL-4 в А подгруппе достоверно повысился после лечения до 2,14±0,03 (95%ДИ:2,07-2,2) пг/мл по сравнению с В подгруппой (1,99±0,02 (95%ДИ: 1,94-2,04) пг/мл) ( $p < 0,05$ ).

В таблице 4.6. представлены результаты эффективности лечения в двух подгруппах после комплексного лечения [17, 98, 154, 162].

Таблица 4.6. – Оценка эффективности лечения пациентов с ХГП II степени тяжести при СД I типа после комплексного лечения

Подгруппы	Всего	Эффективность лечения					
		незначительное улучшение		улучшение		значительное улучшение	
		абс.	%±m%	абс.	%±m%	абс.	%±m%
А подгруппа	30	4	13,3±6,2	11	36,7±8,8	15	50,0±9,1
В подгруппа	30	14	46,7±9,1	6	20,0±7,3	10	33,3±8,6
Итого	60	18	30,0±5,9	17	28,3±5,8	25	25,0±5,6
$\chi^2=5,79, p=0,016$							

Подводя итоги оценки эффективности результатов комплексного лечения у больных ГП через 1 месяц, было установлено, что в А подгруппе отмечалось «улучшение» и «значительное улучшение» результатов лечебных мероприятий, что составило в среднем 86,7±6,2%, а «незначительное улучшение» – в 13,3±6,2% случаев (таблица 4.6.).

В В подгруппе отмечены результаты хуже, поскольку «значительное улучшение» зафиксировано лишь в 53,3±9,1%, а «незначительное улучшение» в 46,7±9,1% случаев. Здесь можно говорить о статистически значимом более высоком эффекте выбранного лечения в А подгруппе ( $p=0,016$ ).

Абсолютный риск формирования «незначительного улучшения» после лечения в А подгруппе составил 13,3% (95% ДИ: 3,5%–28,3%), а в В подгруппе 46,7%(95%ДИ:28,7%–65,1%) ( $p=0,011$ ).

Отношение рисков формирования «незначительного улучшения» после лечения в А подгруппе к В подгруппе составило 3,5(95%ДИ:1,30–9,41)( $p=0,05$ ), т.е в среднем в 3,5 раза реже [98] в подгруппе А наблюдается низкий эффект лечебного воздействия через 1 месяц от начала лечения с применением разработанного лечения.

В таблице 4.7. представлены данные о результатах клинических методов исследования у пациентов с ХГП II степени тяжести при СД I типа через 6 месяцев после начала лечения в двух подгруппах [154, 162].

Таблица 4.7. – Состояние тканей пародонта у пациентов с ХГП II степени тяжести при СД I типа через 6 месяцев после комплексного лечения  $M \pm m$  (95%ДИ)

Клинические показатели	А подгруппа (n=30)			В подгруппа (n=30)		
	До лечения	После лечения	Через 6 месяцев	До лечения	После лечения	Через 6 месяцев
Показатель Грина-Вермильона	2,86±0,04 (2,77-2,95)	0,64±0,02 (0,59-0,69)*	0,81±0,02 (0,77-0,85)	2,97±0,04 (2,89-3,05)	0,77±0,03 (0,7-0,84)*	1,39±0,04 (1,3-1,48)#
Индекс Фёдорова-Володкиной	2,96±0,2 (2,55-3,37)	1,35±0,03 (1,29-1,41)*	1,5±0,02 (1,47-1,53)	3,25±0,21 (2,82-3,69)	1,32±0,02 (1,27-1,37)*	1,98±0,03 (1,91-2,05)#
Индекс РМА	54,33±0,6 (53,02-55,65)	21,28±0,8 (19,67-22,89)*	21,58±0,56 (20,43-22,73)	55,0±0,65 (53,68-56,32)	31,68±0,8 (30,06-33,3)*	36,74±0,64 (35,44-38,04)#
Индекс Рассела	4,86±0,13 (4,60-5,13)	0,3±0,01 (0,27-0,33)*	0,4±0,02 (0,35-0,44)	4,73±0,19 (4,33-5,12)	0,88±0,03 (0,81-0,95)*	1,39±0,04 (1,32-1,47)#
Проба Кулаженко	25,87±1,9 (22,01-29,73)	57,57±0,4 (56,66-58,47)*	55,87±0,51 (54,82-56,92)	21,67±1,49 (18,63-24,71)	53,17±0,4 (52,39-53,94)*	44,9±0,48 (43,93-45,87)#

Примечание: \* - отмечены показатели, для которых выявлены статистически значимые отличия на уровне  $p < 0,05$  в группах до и после лечения;

# - отмечены показатели, для которых выявлены статистически значимые отличия на уровне  $p < 0,05$  между I (А) и I (В) подгруппах через 6 месяцев после лечения.

Повторное обследование через 6 месяцев после завершения лечения имело статистические различия в А подгруппе: показатель Грина-Вермильона снизился до  $0,81 \pm 0,02$  (95%ДИ:0,77-0,85), индекс Фёдорова-Володкиной до  $1,5 \pm 0,02$  (95%ДИ:1,47-1,53); сокращались абсолютные числа, характеризующие распространенность и интенсивность глубины пародонтальных карманов: РМА равнялся  $21,58 \pm 0,56$  (95%ДИ:20,43-22,73), индекс Рассела  $0,4 \pm 0,02$  (95%ДИ:0,35-0,44), проба Кулаженко была на уровне  $55,87 \pm 0,51$  (95%ДИ:54,82-56,92).

В В подгруппе отмечены также определенные изменения, но они достоверно отличались от А подгруппы: показатель Грина-Вермильона в В

подгруппе был достоверно на  $41,7 \pm 4,2\%$  выше, чем в А подгруппе ( $p < 0,05$ ); индекс Фёдорова-Володкиной в В подгруппе был выше, чем в А подгруппе на  $24,2 \pm 9,6\%$  ( $p < 0,05$ ); индекс РМА в А подгруппе был ниже, чем в В подгруппе на  $41,3 \pm 8,1\%$  ( $p < 0,05$ ), а индекс Рассела – на  $28,8 \pm 3,9\%$  ( $p < 0,01$ ); проба Кулаженко в А подгруппе была выше на  $19,6 \pm 5,3\%$ , чем в В подгруппе ( $p < 0,05$ ) [162].

В таблице 4.8. представлены результаты оценки местного иммунитета у пациентов в двух подгруппах через 6 месяцев после комплексного лечения [162].

**Таблица 4.8. – Динамика показателей местного иммунитета в ротовой жидкости у пациентов с ХГП II степени тяжести через 6 месяцев после комплексного лечения  $M \pm m$  (95%ДИ)**

Клинические показатели, единицы измерения	А подгруппа (n=30)			В подгруппа (n=30)		
	До лечения	После лечения	Через 6 месяцев	До лечения	После лечения	Через 6 месяцев
IL-1 $\beta$ (пг/мл)	$396,9 \pm 2,9$ (390,8-403)	$194,5 \pm 6,2$ (181,9-07,2)*	$120 \pm 3,7$ (112,5-127,4)#	$357,6 \pm 15,8$ (325,3-390)	$258,8 \pm 16,6$ (224,9-92,7)*	$200,1 \pm 11,5$ (176,6-223,6)
SIgA (мг/мл)	$114,4 \pm 2,3$ (109,7-119,1)	$204,2 \pm 3,3$ (197,4-10,9)*	$210,6 \pm 0,9$ (208,7-212,4)	$115,5 \pm 2,3$ (110,9-20,1)	$185,6 \pm 4,09$ (177,2-93,9)*	$211,2 \pm 1,0$ (209,1-213,2)
Лактоферрин (нг/мл)	$1528 \pm 16,2$ (1495-1561)	$858,7 \pm 32,1$ (793,1-24,3)*	$899,9 \pm 21,5$ (855,9-943,8)#	$1544 \pm 13,4$ (1516-1571)	$1045 \pm 25,4$ (993,2-097)*	$971,3 \pm 9,7$ (951,5-991,1)

Примечание: \* - отмечены показатели, для которых выявлены статистически значимые отличия на уровне  $p < 0,05$  в группах до и после лечения; # - отмечены показатели, для которых выявлены статистически значимые отличия на уровне  $p < 0,01$  с В подгруппой через 6 месяцев после лечения.

Информация, представленная в этой таблице, указывает на то, что в группах наблюдались изменения уровня показателей в обеих подгруппах, однако в разной степени: так уровень IL-1 $\beta$  через 6 месяцев в А подгруппе достоверно снизился до  $120 \pm 3,7$  (95%ДИ:112,5-127,4) пг/мл ( $p < 0,05$ ), причем такое значение показателя IL-1 $\beta$  было статистически значимо ниже на  $40,0 \pm 3,5\%$ , чем в В подгруппе ( $p < 0,01$ ).

Уровень SIgA через 6 месяцев после лечения в А подгруппе имел значение  $210,6 \pm 0,9$  (95%ДИ:208,7-212,4) мг/мл, что было на уровне показателя в В подгруппе ( $211,2 \pm 1,0$ (95%ДИ:209,1-213,2) мг/мл) ( $p > 0,05$ ).

Уровень лактоферрина через 6 месяцев после лечения в А подгруппе составлял  $899,9 \pm 21,5$  (95%ДИ: 855,9-943,8) нг/мл, что было достоверно ниже на  $7,4 \pm 0,8\%$ , чем в В подгруппе ( $p < 0,05$ ).

В таблице 4.9. представлены результаты оценки гуморального иммунитета у пациентов с ХГП II степени тяжести при СД I типа в двух подгруппах через 6 месяцев после комплексного лечения [98, 162].

Таблица 4.9. – Динамика показателей гуморального иммунитета у пациентов с ХГП II степени тяжести при СД I типа через 6 месяцев после комплексного лечения  $M \pm m$  (95%ДИ)

Клинические Показатели, единицы измерения	А подгруппа (n=30)			В подгруппа (n=30)		
	До лечения	После лечения	Через 6 месяцев	До лечения	После лечения	Через 6 месяцев
IgA (г/л)	$1,02 \pm 0,06$ (0,9-1,13)	$1,76 \pm 0,04$ (1,66-1,85)*	$1,87 \pm 0,03$ (1,81-1,92)	$0,93 \pm 0,05$ (0,82-1,03)	$1,79 \pm 0,05$ (1,68-1,9)*	$1,84 \pm 0,03$ (1,78-1,9)
IgG (г/л)	$15,3 \pm 0,19$ (14,91-15,68)	$12,66 \pm 0,11$ (12,42-12,89)*	$12,69 \pm 0,12$ (12,45-12,94)#	$15,75 \pm 0,14$ (15,47-16,03)	$13,05 \pm 0,11$ (12,82-3,29)*	$13,42 \pm 0,09$ (13,24-13,6)
IgM (г/л)	$3,02 \pm 0,09$ (2,84-3,2)	$1,77 \pm 0,02$ (1,73-1,81)*	$1,91 \pm 0,01$ (1,89-1,94)#	$3,11 \pm 0,09$ (2,93-3,3)	$2,07 \pm 0,04$ (1,99-2,15)*	$2,06 \pm 0,04$ (1,98-2,14)
IL-4 (пг/мл)	$1,51 \pm 0,04$ (1,44-1,59)	$2,14 \pm 0,03$ (2,07-2,2)*	$2,22 \pm 0,02$ (2,18-2,26)	$1,51 \pm 0,03$ (1,44-1,58)	$1,99 \pm 0,02$ (1,94-2,04)*	$2,21 \pm 0,05$ (2,11-2,31)

Примечание: \* - отмечены показатели, для которых выявлены статистически значимые отличия на уровне  $p < 0,05$  в группах до и после лечения; # - отмечены показатели, для которых выявлены статистически значимые отличия на уровне  $p < 0,01$  с В подгруппой через 6 месяцев после лечения.

Оценка данных таблицы 4.9. выявила статистически значимое изменение некоторых показателей гуморального иммунитета через 6 месяцев после применяемого комплексного лечения, как в А, так и в В подгруппах: уровень IgA увеличился до  $1,87 \pm 0,03$  (95%ДИ: 1,81-1,92) г/л в А подгруппе, и до  $1,84 \pm 0,03$  (95%ДИ: 1,78-1,9) г/л в В подгруппе ( $p < 0,05$ ).

Уровень IgG через 6 месяцев после лечения был на уровне  $12,69 \pm 0,12$  (95%ДИ: 12,45-12,94) г/л в А подгруппе, в В подгруппе –  $13,42 \pm 0,09$  (95%ДИ: 13,24-13,6) г/л ( $p < 0,05$ ).

Значение IgM в А подгруппе увеличился о  $1,91 \pm 0,01$  (95%ДИ: 1,89-1,94) г/л ( $p < 0,05$ ), а в В подгруппе был на уровне  $2,06 \pm 0,04$  (95%ДИ: 1,98-2,14), что в сравнении с периодом лечения в 1 месяц практически осталось без изменений ( $2,07 \pm 0,04$  (95%ДИ: 1,99-2,15)) ( $p > 0,05$ ).

Уровень IL-4 в А подгруппе достоверно повысился после лечения до  $2,22 \pm 0,02$  (95%ДИ: 2,18-2,26) пг/мл, что по сравнению с В подгруппой ( $2,21 \pm 0,05$  (2,11-2,31) пг/мл) изменилось незначительно ( $p > 0,05$ ).

В таблице 4.10. представлены результаты эффективности лечения пациентов в двух подгруппах после комплексного лечения [162].

**Таблица 4.10. – Оценка эффективности комплексного лечения у пациентов с ХГП II степени тяжести при СД I типа через 6 месяцев после проведения комплексного лечения**

Подгруппы	Всего	Эффективность лечения					
		незначительное улучшение		улучшение		значительное улучшение	
		абс.	% $\pm$ m%	абс.	% $\pm$ m%	абс.	% $\pm$ m%
А подгруппа	30	-	0,0	13	43,3 $\pm$ 9,0	17	56,7 $\pm$ 9,0
В подгруппа	30	8	26,7 $\pm$ 8,1	13	43,3 $\pm$ 9,0	9	30,0 $\pm$ 8,4
Итого	60	8	13,3 $\pm$ 4,4	26	43,3 $\pm$ 6,4	26	43,3 $\pm$ 6,4
$\chi^2 = 10,45, p < 0,005$							

Оценка эффективности результатов комплексного лечения у пациентов с ХГП II степени тяжести при СД I типа через 6 месяцев после его проведения показала, что в А подгруппе отмечалось только «улучшение» и «значительное улучшение» результатов лечебных мероприятий, что составило в среднем в 100% случаев (таблица 4.10.).

В подгруппе В отмечены результаты более низкие: так «значительное улучшение» зафиксировано лишь в 30,0 $\pm$ 8,4%, а «незначительное улучшение» в 26,7 $\pm$ 8,1% случаев. Таким образом, можно говорить о статистически значимом более высоком эффекте лечения в А подгруппе ( $p = 0,005$ ).

Абсолютный риск формирования незначительного улучшения после лечения в А подгруппе составил 0,0% (95%ДИ:0,0%-6,2%), а в В подгруппе – 26,7% (95%ДИ:12,1%-44,4%) ( $p=0,05$ ). Снижение абсолютного риска формирования состояния «незначительного улучшения» после лечения в А подгруппе по отношению к В подгруппе составил 26,7 (95%ДИ: 9,8–44,4) ( $p=0,003$ ), т.е через 6 месяцев от начала лечения в среднем у 26,7% пациентов А подгруппы чаще [34] наблюдается высокий эффект лечения, чем низкий.

В таблице 4.11. представлены данные о результатах клинических методов исследования у пациентов с ХГП II степени тяжести при СД I типа через 12 месяцев после начала лечения в двух подгруппах [98, 162].

Таблица 4.11. – Состояние тканей пародонта ХГП II степени тяжести при СД I типа через 12 месяцев после комплексного лечения  $M \pm m(95\% \text{ДИ})$

Клинические показатели	А подгруппа (n=30)			В подгруппа (n=30)		
	До лечения	После лечения	Через 12 месяцев	До лечения	После лечения	Через 12 месяцев
Показатель Грина-Вермильона	2,86±0,04 (2,77-2,95)	0,64±0,02 (0,59-0,69)*	1,02±0,02 (0,98-1,07)#	2,97±0,04 (2,89-3,05)	0,77±0,03 (0,7-0,84)*	1,37±0,05 (1,27-1,46)
Индекс Фёдорова-Володкиной	2,96±0,2 (2,55-3,37)	1,35±0,03 (1,29-1,41)*	1,59±0,03 (1,53-1,64)#	3,25±0,21 (2,82-3,69)	1,32±0,02 (1,27-1,37)*	2±0,03 (1,94-2,06)
Индекс РМА	54,33±0,6 (53,02-55,65)	21,28±0,8 (19,67-22,89)*	24,56±0,59 (23,35-25,77)#	55,0±0,65 (53,68-56,32)	31,68±0,8 (30,06-33,3)*	36,44±0,68 (35,04-37,83)
Индекс Рассела	4,86±0,13 (4,60-5,13)	0,3±0,01 (0,27-0,33)*	0,87±0,03 (0,8-0,93)#	4,73±0,19 (4,33-5,12)	0,88±0,03 (0,81-0,95)*	1,37±0,04 (1,3-1,45)
Проба Кулаженко	25,87±1,9 (22,01-29,73)	57,57±0,4 (56,66-58,47)*	52,92±0,59 (51,7-54,14)#	21,67±1,49 (18,63-24,71)	53,17±0,4 (52,39-53,94)*	44,85±0,51 (43,8-45,9)

Примечание: \* - отмечены показатели, для которых выявлены статистически значимые отличия на уровне  $p < 0,05$  в группах до и после лечения; # - отмечены показатели, для которых выявлены статистически значимые отличия на уровне  $p < 0,05$  между А и В подгруппами через 12 месяцев после лечения.

Повторное обследование через 12 месяцев после завершения лечения имело статистические различия в А подгруппе: показатель Грина-Вермильона [98] принимал значение  $1,02 \pm 0,02$  [162] (95%ДИ: 0,98-1,07), что было достоверно на  $25,5 \pm 3,7\%$  ниже, чем в подгруппе В ( $p < 0,05$ ). Индекс Фёдорова-Володкиной [162] имел значение  $1,59 \pm 0,03$  (95%ДИ: 1,53-1,64), что статистически значимо на

20,5±2,9% было меньше, чем в подгруппе В ( $p<0,05$ ). Показатели, характеризующие распространенность и интенсивность глубоких пародонтальных карманов принимали следующие значения: индекс РМА равнялся 24,56±0,59 (95%ДИ: 23,35-25,77), а индекс Рассела – 0,87±0,03(95%ДИ:0,8-0,93) [162] , что было достоверно ниже аналогичных показателей в В подгруппе на 32,6±7,8% и 36,5±4,1%, соответственно ( $p<0,05$ ).

Проба Кулаженко имела значение на уровне 52,92±0,59 (95%ДИ: 51,7-54,14), что было достоверно больше на 15,2 ±4,9%, чем в В подгруппе ( $p<0,05$ ).

В таблице 4.12. представлены результаты оценки местного иммунитета у пациентов в двух подгруппах через 12 месяцев после комплексного лечения [98, 162].

**Таблица 4.12. – Динамика показателей местного иммунитета ротовой жидкости у пациентов ХГП II степени тяжести при СД I типа через 12 месяцев после комплексного лечения М±m (95%ДИ)**

Клинические показатели, единицы измерения	А подгруппа (n=30)			В подгруппа (n=30)		
	До лечения	После лечения	Через 12 месяцев	До лечения	После лечения	Через 12 месяцев
IL-1 β (пг/мл)	396,9±2,9 (390,8-403)	194,5±6,2 (181,9-07,2)*	113,3±3,9 (105,3-121,3)#	357,6±15,8 (325,3-390)	258,8±16,6 (224,9-92,7)*	358,1±4,3 (349,4-366,9)
SIgA (мг/мл)	114,4±2,3 (109,7-119,1)	204,2±3,3 (197,4-10,9)*	200,6±4,2 (192,1-209,2)#	115,5±2,3 (110,9-20,1)	185,6±4,09 (177,2-93,9)*	123,1±2,2 (118,5-127,7)
Лактоферрин (нг/мл)	1528±16,2 (1495-1561)	858,7±32,1 (793,1-24,3)*	716,1±33,8 (646,6-785,7)#	1544±13,4 (1516-1571)	1045±25,4 (993,2-097)*	1617±23,7 (1568-1666)

Примечание: \* - отмечены показатели, для которых выявлены статистически значимые отличия на уровне  $p<0,05$  в подгруппах до и после лечения; # - отмечены показатели, для которых выявлены статистически значимые отличия на уровне  $p<0,01$  с В подгруппой через 12 месяцев после лечения.

Данные таблицы 4.12. свидетельствуют, что через 12 месяцев наблюдалось изменение уровня показателей в обеих подгруппах, но в разной степени: так уровень IL-1β через 12 месяцев в А подгруппе достоверно снизился до 113,3±3,89 (95%ДИ:105,3-121,3) пг/мл, а в В подгруппе, наоборот, повысился до 358,1±4,26 (95%ДИ: 349,4-366,9) ( $p<0,05$ ), причем значение показателя IL- β в А подгруппе было статистически значимо ниже на 68,4±2,5%, чем в В подгруппе ( $p<0,01$ ).

Через 12 месяцев после лечения SIgA в подгруппе А характеризовался более высоким показателем  $200,6 \pm 4,16$  (95%ДИ: 192,1-209,2) мг/мл, в отличии от подгруппы В ( $123,1 \pm 2,24$  (95%ДИ: 118,5-127,7) мг/мл) в среднем на  $38,5 \pm 3,4\%$  ( $p < 0,05$ ).

Уровень лактоферрина через 12 месяцев после лечения в А подгруппе составлял  $716,1 \pm 33,79$  (95%ДИ: 646,6-785,7) нг/мл, что было достоверно ниже на  $55,7 \pm 1,2\%$ , чем в В подгруппе ( $p < 0,05$ ).

В таблице 4.13. представлены результаты оценки гуморального иммунитета у пациентов в двух подгруппах через 12 месяцев после комплексного лечения [98, 162].

**Таблица 4.13. – Динамика показателей гуморального иммунитета у пациентов ХГП II степени тяжести при СД I типа через 12 месяцев после комплексного лечения  $M \pm m$  (95%ДИ)**

Клинические Показатели, единицы измерения	А подгруппа (n=30)			В подгруппа (n=30)		
	До лечения	После лечения	Через 12 месяцев	До лечения	После лечения	Через 12 месяцев
IgA (г/л)	$1,02 \pm 0,06$ (0,9-1,13)	$1,76 \pm 0,04$ (1,66-1,85)*	$2,14 \pm 0,03$ (2,07-2,21)#	$0,93 \pm 0,05$ (0,82-1,03)	$1,79 \pm 0,05$ (1,68-1,9)*	$1,21 \pm 0,03$ (1,15-1,26)
IgG (г/л)	$15,3 \pm 0,19$ (14,91-15,68)	$12,66 \pm 0,11$ (12,42-12,89)*	$12,81 \pm 0,11$ (12,59-13,02)#	$15,75 \pm 0,14$ (15,47-16,03)	$13,05 \pm 0,11$ (12,82-3,29)*	$13,83 \pm 0,12$ (13,58-14,09)
IgM (г/л)	$3,02 \pm 0,09$ (2,84-3,2)	$1,77 \pm 0,02$ (1,73-1,81)*	$1,73 \pm 0,02$ (1,69-1,77)#	$3,11 \pm 0,09$ (2,93-3,3)	$2,07 \pm 0,04$ (1,99-2,15)*	$2,9 \pm 0,07$ (2,76-3,04)
IL-4 (пг/мл)	$1,51 \pm 0,04$ (1,44-1,59)	$2,14 \pm 0,03$ (2,07-2,2)*	$2,18 \pm 0,02$ (2,14-2,23)#	$1,51 \pm 0,03$ (1,44-1,58)	$1,99 \pm 0,02$ (1,94-2,04)*	$2,04 \pm 0,04$ (1,95-2,13)

Примечание: \* - отмечены показатели, для которых выявлены статистически значимые отличия на уровне  $p < 0,05$  в подгруппах до и после лечения; # - отмечены показатели, для которых выявлены статистически значимые отличия на уровне  $p < 0,01$  с В подгруппой через 12 месяцев после лечения.

Оценка данных табл. 4.13. выявила статистически значимое изменение показателей гуморального иммунитета через 12 месяцев после применяемого [98] комплексного лечения: уровень IgA увеличился до  $2,14 \pm 0,03$  [162] (95%ДИ: 2,07-2,21) г/л, что было на  $43,5 \pm 3,4\%$  выше, чем в В подгруппе ( $p < 0,05$ ). Показатель IgG находился на значении  $12,81 \pm 0,11$  (95%ДИ: 12,59-13,02) г/л в А подгруппе,

что было выше на  $7,4 \pm 0,7\%$ , чем в В подгруппе ( $p < 0,05$ ). Значение IgM в А подгруппе находилось на уровне  $1,73 \pm 0,02$  (95%ДИ: 1,69-1,77) г/л, а в В подгруппе – на уровне  $2,9 \pm 0,07$  (95%ДИ: 2,76-3,04), что на  $40,3 \pm 2,9\%$  было ниже ( $p < 0,05$ ).

Уровень IL-4 после лечения в подгруппе А повысился до  $2,18 \pm 0,02$  (95%ДИ: 2,14-2,23) пг/мл, что по сравнению [162] с подгруппой В ( $2,04 \pm 0,04$  (95%ДИ: 1,95-2,13) пг/мл) изменилось [18] лишь на  $6,4 \pm 1,7\%$  ( $p > 0,05$ ).

В таблице 4.14. представлены результаты эффективности лечения пациентов в двух подгруппах через 12 месяцев после комплексного лечения [17].

**Таблица 4.14. – Оценка эффективности комплексного лечения у пациентов ХГП II степени тяжести при СД I типа через 12 месяцев после проведения комплексного лечения**

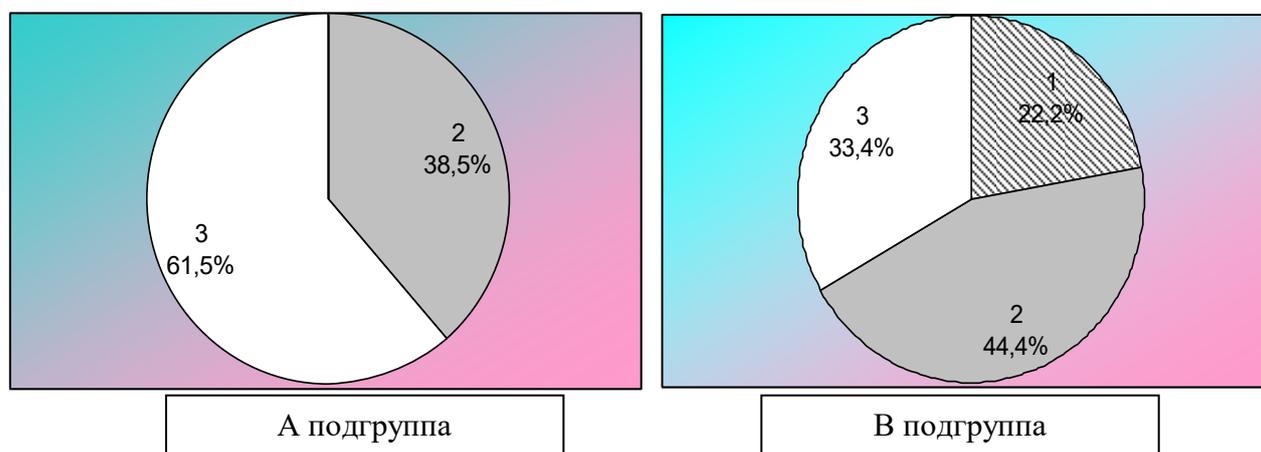
Подгруппы больных	Всего	Эффективность лечения					
		незначительное улучшение		улучшение		значительное улучшение	
		абс.	% $\pm$ m%	абс.	% $\pm$ m%	абс.	% $\pm$ m%
А подгруппа	26	-	0,0	10	38,5 $\pm$ 9,5	16	61,5 $\pm$ 9,5
В подгруппа	27	6	22,2 $\pm$ 8,0	12	44,4 $\pm$ 9,6	9	33,4 $\pm$ 9,1
Итого	53	6	11,3 $\pm$ 4,4	22	41,5 $\pm$ 6,7	25	47,2 $\pm$ 6,9
$\chi^2=8,13$ , $p < 0,017$							

Оценка эффективности комплексного лечения у пациентов с ХГП II степени тяжести при СД I типа [98] в двух подгруппах через 12 месяцев после его проведения показала, что в А подгруппе так же, как и в период 6 месяцев, отмечалось только «улучшение» и «значительное улучшение» результатов лечебных мероприятий, что составило в среднем в 100% случаев (табл. 4.14.) [168].

В подгруппе В [98] отмечены результаты более низкие: так «значительное улучшение» [17] зафиксировано лишь в  $77,8 \pm 8,0\%$  случаев, а «незначительное улучшение» в  $22,2 \pm 8,1\%$  случаев. Таким образом, можно говорить о

статистически значимом более высоком эффекте лечения в А подгруппе ( $p=0,017$ ).

Абсолютный риск формирования незначительного улучшения после лечения в А подгруппе через 12 месяцев составил 0,0% (95% ДИ: 0,0%–7,1%), а в В подгруппе – 22,2%(95%ДИ:8,3%–40,4%) ( $p=0,05$ ). Снижение абсолютного риска формирования незначительного улучшения после лечения в А подгруппе по отношению к В подгруппе составило 22,2 (95%ДИ: 4,9–40,8) ( $p=0,02$ ), т.е через 12 месяцев от начала лечения в среднем у 22,2% пациентов в А подгруппе реже наблюдается низкий эффект, чем высокий.



Примечание: 1 – незначительное улучшение; 2 – улучшение; 3 – значительное улучшение

Рисунок 4.3. – Эффективность комплексного лечения у пациентов в двух подгруппах (%).

## РАЗДЕЛ 5

### АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди научных изданий существует значительное количество специальной литературы, посвященной проблеме сахарного диабета, раскрывающей значение данной патологии и занимающей приоритетное место в национальной системе здравоохранения всех без исключения стран мира, закрепленных Сент - Винсентской декларацией (1989).

Однако данные по лечению пародонтита у больных СД малочисленны. Лечение пародонтита при диабете зачастую малоэффективно, так как применяются в основном стандартные методы лечения, не учитывающие специфику изменений в полости рта при сахарном диабете, а также изменений, происходящих в организме больного. Поражения полости рта при диабете, включая гингивит и пародонтит, в официальный ряд осложнений диабета не входят, однако ситуация влечет за собой размывание ответственности между стоматологами и диабетологами (не в пользу пациента), а значит, комплексное лечение затруднено.

Рационально оценивая состояние проблемы, приходится констатировать, что вопросы лечения и профилактики пародонтита у пациентов с СД являются практически «бесхозными», поскольку большинство авторов сводят все методы специфического лечения данной категории пациентов к рациональной терапии, назначаемой эндокринологом, не принимая собственного участия в комплексном специфическом лечении данной патологии. В основном применяются консервативные местные методы лечения, т.к. хирургическое лечение у таких пациентов связано с осложнениями, вызванными основным заболеванием, а значит, комплексное лечение затруднено [16]. Несмотря на 100%-ю распространенность этого неспецифического осложнения СД, ни стоматологи, ни диабетологи системно проблемой не занимаются [16].

В связи со сложившейся ситуацией, особый интерес представляет изучение особенностей хронического генерализованного пародонтита при СД I типа, значительно ухудшающих качество жизни пациентов и приводящих к серьёзным патологическим процессам. Данные обстоятельства ставят задачи по разработке и внедрению современных и более эффективных методов патогенетической терапии, направленных на восстановление дисбаланса факторов гуморальной защиты организма, восстанавливающих систему гомеостаза и благоприятно влияющая на результаты комплексного лечения данной категории пациентов.

Целью нашего исследования стало изучение повышения эффективности терапии хронического генерализованного пародонтита II степени тяжести при сахарном диабете I типа путём усиления его комплексности на основе использования иммуномодулирующих препаратов и лекарственной фитокомпозиции.

Для достижения поставленной цели был определен ряд задач исследования. Первая задача исследования предусматривала установление клинических и иммунопатогенетических особенностей течения хронического генерализованного пародонтита II степени тяжести у пациентов при сахарном диабете I типа [18]. Для решения этой задачи были сформированы группы исследования. Всего в процессе работы было обследовано 135 пациентов из них 45 практически здоровых людей, которые составили контрольную группу. В группу сравнения вошли 30 пациентов с подтвержденным диагнозом ХГП II степени тяжести без СД. Основная группа – 60 пациентов с ХГП II степени тяжести при СД I типа была разделена [18] на 2 подгруппы [21]: А (n=30), которым в составе комплексного лечения [82] назначена аппликационная сорбентотерапия, инстилляций в пародонтальные карманы лекарственной фитокомпозиции, иммуномодуляторы Полиоксидоний или Ликопид сублингвально; (В) (n=30), пациентам которой проводилась стандартизированная терапия согласно протоколам оказания стоматологической помощи. Все группы были сопоставимы по возрасту и полу.

На основании клиническо-лабораторных методов исследования был установлен характер течения ХГП в основной группе и группе сравнения. Однако при одинаковом течении ХГП у пациентов в основной группе наблюдалось достоверно большее количество зубных отложений и накопление зубного камня, чем в группе сравнения. Нами была выявлена достоверно высокая частота в основной группе, чем в группе сравнения, таких жалоб как кровоточивость дёсен и их болезненность.

Выявленные при объективном исследовании проявления ХГП у пациентов с СД I типа сопровождались достоверными отличиями показателей клинических стоматологических индексов и проб ( $p < 0,01$ ). Наибольшее значение в основной группе достигает показатель Грина-Вермильона  $2,9 \pm 0,04$  (95%ДИ: 2,83-2,98). Проводя сравнительную оценку с группой сравнения ( $1,72 \pm 0,06$  (95%ДИ: 1,60-1,83) и группой контроля ( $0,59 \pm 0,05$  (95%ДИ: 0,5-0,68) показатель Грина-Вермильона был в 1,7 и 4,9 раза выше, соответственно. Таким образом у пациентов основной группы среднее значение индекса Грина-Вермильона статистически значимо было выше ( $p < 0,001$ ), чем у пациентов групп сравнения и контрольной, что позволяет расценивать уровень гигиены как неудовлетворительный.

При оценке гигиенического состояния полости рта после окрашивания фронтальных зубов установлено, что в контрольной группе индекс Фёдорова-Володкиной равнялся  $1,31 \pm 0,13$  (95%ДИ: 1,07-1,56), а в группе сравнения  $2,14 \pm 0,17$  (95%ДИ: 1,8-2,47). Наибольшего показателя данный индекс достигает у пациентов основной группы  $3,14 \pm 0,1$  (95%ДИ: 2,93-3,34), что в 2,4 и 1,5 раза [151] выше в сравнении с контрольной группой и группой сравнения, соответственно ( $p < 0,001$ ).

У пациентов основной группы значение индекса РМА составило  $54,67 \pm 0,47$  (95%ДИ: 53,74-55,6) %, что в 1,8 раза достоверно выше, чем у пациентов группы сравнения ( $30,83 \pm 0,76$  (95%ДИ: 29,32-32,33) %) ( $p < 0,001$ ) и свидетельствует о

более выраженных воспалительных изменениях в тканях пародонтального комплекса в условиях инсулинозависимости.

Индекс Рассела в основной группе  $4,82 \pm 0,08$  (95%ДИ: 4,66-4,99) в 1,4 раза превышал значение в группе сравнения  $3,55 \pm 0,13$  (95%ДИ: 3,29-3,82) ( $p < 0,01$ ), что свидетельствует об интенсивности поражений тканей пародонта, воспалительных изменений в десне и образования ПК с последующими резорбтивными процессами в костной ткани у пациентов основной группы.

При проведении сравнительного анализа показателей пробы Кулаженко в основной группе он составил  $30,7 \pm 1,5$  (95%ДИ: 27,73-33,68), а в группе сравнения  $34,73 \pm 1,12$  (95%ДИ: 32,51-36,95), соответственно, однако межгрупповые различия не являлись статистически значимыми ( $p > 0,05$ ). В основной группе проба Кулаженко составила  $23,86 \pm 0,93$  (95%ДИ: 22,02-25,71), что в 1,3-1,4 раза достоверно меньше ( $p < 0,01$ ), чем в группах сравнения.

Учитывая данные литературы, свидетельствующие о том, что развитие патологического процесса у пациентов ХГП сопровождается дисбиотическими изменениями четко коррелирующими с патологическим процессом, нами была сформулирована вторая задача исследования. Мы считали необходимым определить факторы местного и гуморального иммунитета у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом I степени тяжести при СД I типа и сопоставить характер выявленных изменений в ротовой жидкости и сыворотке крови в исследуемых группах [8, 129].

В РЖ у пациентов с ХГП II степени тяжести при СД I типа, в сравнении с контрольной группой ( $M \pm 2\sigma$  здоровых), выявлен существенный дисбаланс показателей лактоферрина, sIgA, IL-1 $\beta$  и установлены соответственно, во всех 100 % случаях ( $p < 0,01$ ) [152].

Необходимо отметить, что лактоферрин (глобулярный гликопротеин семейства трансферринов) является полифункциональным белком, обладающим антибактериальной, противовирусной, антитоксической, иммуномодулирующей активностью и комплексом противовоспалительных свойств [164]. ЛФ также

считается важным внеклеточным антиоксидантом, механизм действия которого объясняется способностью связывать железо и предотвращать повреждение тканей гидроксильными радикалами. ЛФ считают маркером активности воспалительных процессов [165]. ЛФ способствует удержанию нейтрофилов в воспалительном очаге, а также защите нейтрофилов от свободнорадикального перекисного окисления липидов. Согласно данным современной научной литературы, ЛФ рассматривается как мощный регулятор общих воспалительных процессов [166]. Антимикробный белок лактоферрин является первым барьером на пути патогенного воздействия внешней среды [152, 168, 169, 170, 171].

Механизм действия ЛФ во время воспаления полностью не раскрыт, но его способность связываться со специфическими рецепторами многих иммунных клеток, включая нейтрофилы, моноциты, макрофаги и лимфоциты, а также с рецепторами эпителиальных клеток, указывает на возможность регуляции лактоферрином синтеза различных цитокинов через рецепторзависимые метаболические сигналы [164, 165, 166, 167].

В ходе исследования было проведено изучение влияния гендерных признаков и возрастного ценза у обследованных пациентов.

Установлено, что гендерный фактор у практически здоровых пациентов не оказывает влияния на уровень Лф и sIgA ( $F = 0,96$  и  $F = 0,064$  при  $p > 0,327$ ) и уровень Лф не зависит от возраста ( $F = 2,1$  при  $p = 0,127$ ). Однако по данным однофакторного дисперсионного анализа возраст оказывает существенное влияние на показатели sIgA и IL1 $\beta$  ( $p < 0,001$ ), а гендерный фактор все же определяется секрецией IL1 $\beta$  ( $F = 11,4$  при  $p = 0,001$ ), причём у мужчин данный показатель выше в 2,1 раза ( $W = 194,0$ ,  $p = 0,002$ ) чем у женщин.

У пациентов с ХГП без СД концентрация ЛФ в РЖ составляет  $1366 \pm 98,1$  нг/мл и существенно возрастает у пациентов с ХГП при СД I типа ( $1753 \pm 243,3$  нг/мл) ( $p < 0,01$ ), что превышает в 1,9 раза уровень данного показателя у практически здоровых обследованных. Поскольку воспалительный процесс в пародонтите ведет к прогрессирующему разрушению нормальной структуры

альвеолярного отростка челюсти, увеличение содержания ЛФ в ротовой жидкости свидетельствует об активном воспалительном процессе [152].

По данным литературы, пародонтит рассматривается как неспецифическое осложнение сахарного диабета [175], поскольку через год после выявления сахарного диабета у 100% пациентов выявляют признаки пародонтита и ксеростомия [125, 176].

Одним из эффективных маркеров специфического гуморального и противобактериального эффекта является sIgA, который является показателем напряжения иммунной системы. По данным литературы, увеличение концентрации sIgA в ротовой жидкости свидетельствует о наличии воспалительного процесса. Другие же иммуноглобулины (классов G, A), играют меньшую роль в защите полости рта от антигенов и данные глобулины, существенно не изменяется [81, 125]. В нашей работе, уровень sIgA у пациентов с ХГП составлял  $182 \pm 46,5$  (95%ДИ: 86,9-277,1) мг/мл, а у пациентов с ХГП при СД I типа более низкий -  $115 \pm 1,6$  (95%ДИ: 111,8-118,2), в сравнении с показателями практически здоровых пациентов в 1,2 и 1,8 раза, соответственно ( $p < 0,01$ ) [152]. При снижении sIgA у пациентов с ХГП при СД I типа ротовая жидкость становится более вязкой, защитные свойства снижены, что способствует увеличению патогенной флоры, повышению её агрессивности за счёт утраченной способности ингибировать адгезию бактерий к поверхности клеток слизистой оболочки полости рта [152, 11,177].

Имеется достаточно сведений о том, что хронический пародонтит протекает на фоне измененного иммунного статуса организма [178, 179]. Большинство исследователей отмечают, что данные об иммунологической резистентности организма больных пародонтитом крайне разнообразны и противоречивы [180]. Это объясняется разным подходом к выбору способов оценки иммунного статуса, а также зависимостью его от степени тяжести, фазы заболевания, возраста, фоновой патологии и генетической предрасположенности, типа воспалительной реакции и ряда других обстоятельств [98, 181, 187].

Ведущим фактором, определяющим тяжесть воспаления и особенности его течения в пародонте, является нарушение механизмов иммунной регуляции как на системном, так и локальном уровнях [182]. Нейтрофилы и макрофаги являются наиболее значимыми источниками медиаторов воспаления [183], однако весьма существенную роль отводят цитокинам и хемокинам, которые продуцируются активированными Т- и В-лимфоцитами, инфильтрованными в воспаленные ткани [152] пародонта [184]. Установлено, что наибольшее повреждающее действие при заболеваниях пародонта характерно для IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  [185,186, 187, 188, 189, 190, 191].

Данные, полученные в процессе работы, выявили изменения в отношении провоспалительного цитокина IL1 $\beta$  у пациентов с ХГП при СД I типа - 508,9 $\pm$ 8,2 (95% ДИ: 492,2-525,7) пг/мл, что 3,6 раза выше, чем у практически здоровых пациентов ( $p < 0,01$ ), и в 1,4 раза выше, чем у пациентов с ХГП без СД 376,6 $\pm$ 8,6 пг/мл ( $p < 0,01$ ). Полученные результаты свидетельствуют об угнетении клеточного и гуморального иммунитета, подавления автономной системы местного иммунитета, способствующей повреждению тканей пародонта с резорбцией альвеолярной кости и соотносятся [152] с данными литературы [192].

Зарубежные литературные источники указывают, что ХГП характеризуется дисбалансом цитокиновой сети, который вызывает нарушения числа субпопуляций Т- и В-лимфоцитов в тканях полости рта, чем определяется изменение местного звена системы иммунитета, в частности, синтез IgA [193, 194, 195, 196, 197, 198].

Анализируя наши результаты у пациентов в возрасте 50 и более лет установили, что возникающие системные нарушения клеточного звена иммунитета связаны с дисбалансом уровней Лф, sIgA и IL1 $\beta$  ( $p < 0,001$ ). Полученные результаты у пациентов с ХГП при СД I типа подтверждают существование интегрального влияния ( $p < 0,001$ ) на цитокиновую сеть в РЖ возраста, сопутствующей соматической патологии, пола пациентов. Вместе с тем, возраст пациентов оказывает высокодостоверное ( $p < 0,01$ ) воздействие на синтез

IL1 $\beta$ , который являются одним из генетических маркеров развития ГП и полученные данные перекликаются с литературными источниками [199].

Следующим этапом нашей работы явилось изучение показателей гуморальной защиты в крови IgA, IgG, IgM и IL4. Анализ и оценка степени влияния гендерного фактора и возраста на показатели гуморального иммунитета по данным дисперсионного и регрессионного анализа у практически здоровых [21] обследованных не выявила статистически значимых различий ни по одному исследуемому показателю ( $p > 0,05$ ) [21]. Лишь при сравнении значений показателя IgM у мужчин уровень статистически значимо был ниже, чем у женщин ( $T=3,80$ ,  $p < 0,001$ ).

Рядом исследователей установлено [153], что IL-4 является противовоспалительным цитокином, который сдерживает деструктивно-воспалительный процесс в пародонте. По мнению одних авторов [200, 201], содержание IL-4 в десневой жидкости, слюне и зубной бляшке у больных при данном процессе снижается, в других же исследованиях, приводятся данные о повышении концентрации IL-4 в десневой жидкости [202].

Малежик М.С. (2010), выявила поликлональную активацию адаптивного иммунитета [16] в слюне и крови [153], у больных в период обострения хронического генерализованного пародонтита. Полученные результаты характеризовались высоким уровнем иммуноглобулинов (sIgA, IgA, IgG, IgM), выраженным цитокиновым дисбалансом с увеличением IL-8, IL-1 $\beta$  в крови и слюне, снижением уровня IL-4 в слюне и увеличением последнего в крови [16, 203].

По нашим данным, показатели гуморального иммунитета в крови у пациентов с ХГП II степени тяжести при СД I типа отличались от показателей практически здоровых пациентов и пациентов с ХГП без СД и соответственно составили IgA-  $0,97 \pm 0,04$  г/л, IgG-  $15,5 \pm 0,1$  г/л, IgM-  $3,1 \pm 0$ , г/л, IL-4-  $1,5 \pm 0,03$  пг/мл. Наибольшее статистически значимое отличие составляет показатель IgA ( $p < 0,01$ ). Кроме того, в процессе работы установлено, что длительность ХГП и

наличие кроме СД других заболеваний внутренних органов влияет на показатели гуморального иммунитета [21] ( $p < 0,01$ ). У пациентов моложе 35 лет средние показатели IgA и IL-4 составляют  $1,1 \pm 0,1$  г/л и  $1,6 \pm 0,1$  пг/мл, у пациентов старше 50 лет – соответственно больше [21], однако происходит резкое увеличение уровня IgG и IgM ( $p < 0,01$ ). В связи с полученными результатами, мы можем утверждать, что у пациентов с ХГП при СД I типа имеет место дисбаланс показателей системы гуморального иммунитета, который проявляется гипоиммуноглобулинемией А [153], снижением концентрации иммунорегуляторного IL-4 на фоне резкой гипериммуноглобулинемии G и M, что соотносится с возрастными изменениями и совпадает с данными других исследователей.

В последние годы благодаря быстрому развитию клинической иммунологии внимание исследователей привлекли иммунологические аспекты заболеваний пародонта. Нарушение целостности тканей пародонта в механизмах пародонтита стали относить к иммуноопосредованным заболеваниям [196]. Однако до настоящего времени нет единого мнения по поводу подходов к оценке факторов риска при развитии патологического процесса в тканях пародонта и соотнесения его с изменениями местных механизмов иммунной реактивности полости рта. Учитывая сложность иммунологического ответа человеческого организма, практически невозможно считать какой-либо один медиатор воспаления диагностическим маркером заболевания [153]. В связи со спорностью литературных высказываний и концепций, следующий этап работы предполагал проведение корреляционного и дисперсионного анализа взаимосвязей систем местного и гуморального иммунитета, как факторов участвующих в патогенезе ХГП у пациентов с СД I типа. Изучив общность взаимосвязей систем иммунитета, установлены разнонаправленные корреляционные связи.

У пациентов с СД I типа выявлена гиперпродукция IL-1 $\beta$  на фоне угнетения уровня Лф, чего нельзя сказать о группе пациентов с ХГП. Авторы Sculley D.V. et al., (2002) установили, что в патогенезе ХГП участвуют нарушения перекисного

окисления липидов [204] в десневых тканях, что тесно взаимосвязано с дисбалансом цитокиновой сети. [205]. Также имеются достоверные соотношения между усиленной продукцией IL-1 $\beta$  и нарушениями синтеза лактоферрина, активности глутатионпероксидазы и миелопероксидаз [206].

У пациентов с ХГП при СД I типа уровень Лф по данным корреляционного анализа не связан с показателями в крови IgA, IgG, IgM и IL4 ( $p>0,05$ ). Однако sIgA имеют прямую корреляционную связь с IgA и IL-4 и обратную связь с IgM и IgG ( $p<0,05$ ) [19].

Показатель IL-1 $\beta$  при расчете выявил прямую (положительную) слабую по величине статистически значимую корреляционную связь с IgA ( $p=0,041$ ) и с IgG ( $p=0,015$ ). С другими показателями крови, такими как IgM и IL-4 достоверной корреляционной связи не выявлено ( $p>0,1$ ) [19].

Более того, sIgA имеет прямую корреляционную связь ( $p>0,001$ ) со всеми изученными показателями. Провоспалительный цитокин IL1 $\beta$  взаимосвязан с IgA и IgG ( $p>0,001$ ), что подтверждают существование дисбаланса на местном и гуморальном уровнях иммунитета, что является свидетельством явного хронического воспаления в пародонте, которые отображены в проведенных клинических тестах. Уровень показателя sIgA в ротовой жидкости соотносится с пробой Кулаженко ( $p=0,015$ ). Показатели пробы Шиллера-Писарева и индекса Федорова-Володкиной не имеют достоверных корреляционных связей с уровнем всех показателей РЖ (соответственно  $r=0,223$ ,  $p=0,093$ ,  $r=-0,249$ ,  $p=0,058$  и  $r=-0,049$ ,  $p=0,715$ ).

Оценка корреляционных связей изученных показателей с основными клиническими индексами показала, что вакуумная проба Кулаженко коррелирует со всеми изученными показателями крови, а также имеет прямую связь с IgA и IL-4, и обратную связь с IgM и IgG. Индекс РМА связан с IgG ( $r=0,28$ ,  $p=+0,032$ ) и обратная связь прослеживается в отношении с IL-4 ( $r=-0,28$ ,  $p=0,031$ ). Достоверная связь индекса Федорова-Володкиной установлена с IgA ( $r=-0,32$ ,  $p=0,016$ ), IgG ( $r=0,46$ ,  $p=0,001$ ) и IL-4 ( $r=-0,38$ ,  $p=0,003$ ), однако наибольший

коэффициент корреляции средней величины установлен с IgG. Индекс Грина-Вермильона, Рассела и показатель CRITN слабо коррелируют с показателями крови: IgA, IgG и ИЛ-4, что не оказывает существенного взаимовлияния на исследуемые параметры.

Для того чтобы лучше оценить связь параметров местного и гуморального иммунитета с клиническими индексами и пробами при ХГП, мы дополнительно выполнили однофакторный дисперсионный анализ по данным которого, в наибольшей степени на клинические тесты влияет концентрация в РЖ провоспалительного цитокина ИЛ1β.

Данные корреляционных связей по гуморальному иммунитету у пациентов с ХГП при СД I типа, свидетельствуют о разнонаправленных корреляционных связях во всех выполненных клинических тестах. Позитивная связь IgA прослеживается с вакуумной пробой Кулаженко и отрицательная с индексами Федорова-Володкиной и Грина-Вермильона. Показатель IgM негативно связан со всеми пародонтологическими индексами. Концентрация IgG позитивно коррелирует со всеми пародонтологическими индексами, исключение составляет индекс Грина-Вермильона. Концентрация иммунорегуляторного цитокина ИЛ4 позитивно коррелирует с пробой Кулаженко и CRITN и негативно с индексами РМА, Федорова-Володкиной, Грина-Вермильона и CRITN. Проведенные исследования позволили выявить разнонаправленные изменения в системе общей и местной гуморальной противобактериальной защиты при генерализованном пародонтите, усугубляющиеся на фоне сахарного диабета [21].

Изучение корреляционных связей иммунологических показателей с параметрами клинических тестов при генерализованном пародонтите у пациентов с СД I типа указывает на высокую информативность пробы Кулаженко и уровня sIgA в ротовой жидкости.

Кроме того, в процессе работы установлено, что гендерный фактор не оказывает статистически значимого отличия ( $p=0,439$ ), чего нельзя сказать о длительности заболевания СД, которая выше у мужчин, чем у женщин ( $p=0,399$ ).

В процессе комплексного обследования пациентов с ХГП при СД I типа профильными специалистами были выявлены в  $44,4 \pm 4,3\%$  случаев фоновые заболевания: хронический гастродуоденит выявлен в  $28,3 \pm 5,8\%$  случаев, хронический гастрит -  $26,6 \pm 5,7\%$ , ишемическая болезнь сердца -  $26,6 \pm 5,7\%$ , гипертоническая болезнь (эссенциальная артериальная гипертония) у  $20,0 \pm 5,2\%$ , язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в  $16,7 \pm 4,8\%$ ; хронический пиелонефрит и хронический панкреатит составили одинаковое количество случаев -  $5,0 \pm 2,8\%$ ; хронический вирусный гепатит -  $3,3 \pm 2,3\%$ ; нейроциркуляторная дистония по кардиальному типу выявлена у 1 пациента, что составило  $1,7 \pm 1,6\%$ ; эутиреоидный зоб выявлен у 1 пациента, что составляет  $1,7 \pm 1,6\%$ . Необходимо отметить, что у  $7,9 \pm 4,3\%$  женщин диагностирована фибромиома матки. Среди всех обследованных больных у  $45,0 \pm 6,4\%$  пациентов выявлялись сопутствующие диагнозы двух и более заболеваний [34].

По разработанной схеме комплексной терапии проведено лечение 60 пациентов с ХГП при СД I типа, которые составили основную группу и были разделены на 2 рандомизированные группы: подгруппа А - 30 пациентов которым проведено лечение по предложенной методике и В подгруппа – 30 пациентов с традиционным лечением [162].

Результаты проведенного комплексного лечения в двух подгруппах оценивались на основании клинико-лабораторных исследований, проведенных до лечения, после, а также через 6 и 12 месяцев [98].

У пациентов двух подгрупп до лечения, среднегрупповые значения практически не отличались между собой [154]. Однако, повторное обследование после завершения лечения выявило существенные различия: в подгруппе А, показатель Грина-Вермильона снизился до  $0,64 \pm 0,02$  (95%ДИ:0,59-0,69), индекс Фёдорова-Володкиной до  $1,35 \pm 0,03$  (95%ДИ:1,29-1,41), сокращались абсолютные числа, характеризующие распространенность и интенсивность глубины пародонтальных карманов: РМА равнялся  $21,28 \pm 0,79$  (95%ДИ:19,67-22,89), индекс Рассела –

0,3±0,01 (95%ДИ:0,27-0,33), индекс CRITN – 0,58±0,02 (95%ДИ:0,55-0,61), проба Кулаженко достигала 57,57±0,44 (95%ДИ:56,66-58,47).

В подгруппе В, показатели также претерпели изменения, но достоверно отличались от подгруппы А. Показатель Грина-Вермильона был выше на 16,9±13,5 %, чем в подгруппе А (p<0,05); индекс РМА был ниже в подгруппе А, чем в подгруппе В на 32,5±8,4% (p<0,05), а индекс Рассела – ниже на 65,9±5,1% (p<0,01), проба Кулаженко в подгруппе А была выше на 7,6±3,5% (p<0,05) [98].

Таким образом, использование в комплексе лечебных мероприятий сорбентотерапии, фитокомпозиции и иммуномодулирующих препаратов Полиоксидония или Ликопида под язык способствует снижению воспалительного процесса в тканях пародонтального комплекса, что подтверждается достоверным различием изученных клинических индексов и проб у данной категории пациентов в двух подгруппах [98].

Исследование в РЖ местного звена иммунитета до лечения позволило выявить особенности изменений у пациентов в двух подгруппах: В подгруппе А уровень IL-1β достоверно снизился с 396,9±2,99 (95%ДИ:390,8-403,0) пг/мл до 194,5±6,19 (95%ДИ:181,9-207,2) пг/мл (p<0,05), причем значение IL-1β было статистически значимо ниже на 24,8±2,7 %, чем в подгруппе В.

Уровень sIgA после лечения в подгруппе А принимал значение 204,2±3,3(95%ДИ:197,4-210,9) мг/мл, что было достоверно выше на 9,3±2,0%, чем в подгруппе В (185,6±4,09 (95%ДИ:177,2-193,9) мг/мл) (p<0,05). Уровень лактоферрина после лечения в подгруппе А составлял 858,7±32,09 (95%ДИ: 793,1-924,3) нг/мл, что было достоверно ниже на 17,9±1,2%, чем в подгруппе В [98].

Показатели гуморального иммунитета после лечения, в подгруппе А характеризовались увеличением IgA до 1,76±0,04 (95%ДИ:1,66-1,85) г/л, в подгруппе В - до 1,79±0,05(95%ДИ: 1,68-1,9) г/л (p<0,01). Уровень IgG, наоборот, после лечения достоверно снизился в подгруппе А, с 15,3±0,19 (95%ДИ: 14,91-15,68) г/л до 12,66±0,11(95%ДИ: 12,42-12,89) г/л, а в подгруппе В с 15,75±0,14 (95%ДИ:15,47-16,03) г/л до 13,05±0,11 (95%ДИ:12,82-13,29) г/л) (p<0,01).

Значение IgM также достоверно снизилось в подгруппе А до  $1,77 \pm 0,02$  (95%ДИ: 1,73-1,81) г/л, чем в подгруппе В -  $2,07 \pm 0,04$  (95%ДИ: 1,99-2,15) ( $p < 0,05$ ) [163]. Уровень IL-4 в подгруппе А достоверно повысился после лечения до  $2,14 \pm 0,03$  (95%ДИ: 2,07-2,2) пг/мл по сравнению [162] с подгруппой В ( $1,99 \pm 0,02$  (95%ДИ: 1,94-2,04) пг/мл) ( $p < 0,05$ ).

Оценивая эффективность [18] комплексного лечения через 1 месяц, установлено, что в подгруппе А, отмечалось «улучшение» и «значительное улучшение» результатов лечебных мероприятий, что составило в среднем  $86,7 \pm 6,2\%$ , а «незначительное улучшение» – в  $13,3 \pm 6,2\%$  случаев. В подгруппе В, отмечены результаты хуже, поскольку «значительное улучшение» зафиксировано лишь в  $53,3 \pm 9,1\%$ , а «незначительное улучшение» в  $46,7 \pm 9,1\%$  случаев. Здесь можно говорить о статистически значимом более высоком эффекте выбранного лечения в подгруппе А ( $p = 0,016$ ) [98].

Абсолютный риск формирования «незначительного улучшения» после лечения в подгруппе А составил  $13,3\%$  (95% ДИ: 3,5%–28,3%), а в подгруппе В –  $46,7\%$  (95%ДИ: 28,7%–65,1%) ( $p = 0,011$ ).

Отношение рисков формирования «незначительного улучшения» после лечения в подгруппах А и В составило  $3,5$  (95%ДИ: 1,30–9,41) ( $p = 0,05$ ), т.е в среднем в 3,5 раза реже в подгруппе А наблюдается низкий эффект лечебного воздействия через 1 месяц от начала лечения с применением новой методики [98].

Повторное обследование через 6 месяцев после завершения лечения имело статистические различия в подгруппе А: показатель Грина-Вермильона снизился до  $0,81 \pm 0,02$  (95%ДИ: 0,77-0,85), индекс Фёдорова-Володкиной до  $1,5 \pm 0,02$  (95%ДИ: 1,47-1,53); сокращались абсолютные числа, характеризующие распространенность и интенсивность глубоких пародонтальных карманов: РМА равнялся  $21,58 \pm 0,56$  (95%ДИ: 20,43-22,73), индекс Рассела –  $0,4 \pm 0,02$  (95%ДИ: 0,35-0,44), индекс СРITN –  $0,85 \pm 0,02$  (95%ДИ: 0,81-0,89), проба Кулаженко была на уровне  $55,87 \pm 0,51$  (95%ДИ: 54,82-56,92).

В подгруппе В отмечены также определенные изменения, но они достоверно отличались от показателей подгруппы А: показатель Грина-Вермильона был достоверно на  $41,7\pm 4,2\%$  выше, чем в подгруппе А ( $p<0,05$ ); индекс Фёдорова-Володкиной был выше, чем в подгруппе А на  $24,2\pm 9,6\%$  ( $p<0,05$ ); индекс РМА в подгруппе А был ниже, чем в подгруппе В на  $41,3\pm 8,1\%$  ( $p<0,05$ ), а индекс Рассела – на  $28,8\pm 3,9\%$  ( $p<0,01$ ); проба Кулаженко в подгруппе А была выше на  $19,6\pm 5,3\%$ , чем в подгруппе В ( $p<0,05$ ) [162].

Результаты оценки местного иммунитета через 6 месяцев [162], также имели значительные расхождения: в подгруппе А уровень IL-1 $\beta$  достоверно снизился до  $120\pm 3,7(95\%ДИ:112,5-127,4)$  пг/мл ( $p<0,05$ ), причем такое значение показателя IL-1 $\beta$  было статистически значимо ниже на  $40,0\pm 3,5\%$ , чем в подгруппе В ( $p<0,01$ ).

Уровень sIgA через 6 месяцев в подгруппе А имел значение  $210,6\pm 0,9(95\%ДИ:208,7-212,4)$  мг/мл, что было на уровне показателя в подгруппе В ( $211,2\pm 1,0(95\%ДИ:209,1-213,2)$  мг/мл) ( $p>0,05$ ).

Уровень лактоферрина через 6 месяцев после лечения в подгруппе А составлял  $899,9\pm 21,5(95\%ДИ:855,9-943,8)$  нг/мл, что было достоверно ниже на  $7,4\pm 0,8\%$ , чем в подгруппе В ( $p<0,05$ ).

Показатели гуморального иммунитета через 6 месяцев [162] также разнились: в подгруппе А - IgA увеличился до  $1,87\pm 0,03(95\%ДИ: 1,81-1,92)$  г/л, и до  $1,84\pm 0,03(95\%ДИ: 1,78-1,9)$  г/л в подгруппе В ( $p<0,05$ ).

Уровень IgG через 6 месяцев после лечения в подгруппе А составил  $12,69\pm 0,12(95\%ДИ: 12,45-12,94)$  г/л, в подгруппе В –  $13,42\pm 0,09(95\%ДИ: 13,24-13,6)$  г/л ( $p<0,05$ ).

Значение IgM в подгруппе А увеличилось до  $1,91\pm 0,01(95\%ДИ: 1,89-1,94)$  г/л ( $p<0,05$ ), а в подгруппе В было на уровне  $2,06\pm 0,04(95\%ДИ: 1,98-2,14)$ , что в сравнении с периодом лечения в 1 месяц практически осталось без изменений ( $2,07\pm 0,04 (95\%ДИ: 1,99-2,15)$ ) ( $p>0,05$ ).

Уровень IL-4 в подгруппе А достоверно повысился после лечения до  $2,22 \pm 0,02$  (95%ДИ: 2,18-2,26) пг/мл, что по сравнению с подгруппой В ( $2,21 \pm 0,05$  (2,11-2,31) пг/мл) изменилось незначительно ( $p > 0,05$ ) [162].

Оценка эффективности результатов комплексного лечения через 6 месяцев после его проведения показала, что в подгруппе А, отмечалось только «улучшение» и «значительное улучшение», что составило в среднем в 100% случаев.

В подгруппе В отмечены результаты более низкие: так «значительное улучшение» зафиксировано лишь в  $73,3 \pm 8,1\%$ , а «незначительное улучшение» [162] в  $26,7 \pm 8,1\%$  случаев. Таким образом, можно говорить о статистически значимом более высоком эффекте лечения в подгруппе А ( $p = 0,005$ ).

Абсолютный риск формирования незначительного улучшения после лечения в подгруппе А, составил  $0,0\%$  (95%ДИ:  $0,0\% - 6,2\%$ ), а в подгруппе В –  $26,7\%$  (95%ДИ:  $12,1\% - 44,4\%$ ) ( $p = 0,05$ ). Снижение абсолютного риска формирования состояния «незначительного улучшения» после лечения в подгруппе А по отношению к подгруппе В составило  $26,7$  (95%ДИ:  $9,8 - 44,4$ ) ( $p = 0,003$ ), т.е через 6 месяцев от начала лечения в среднем у  $26,7\%$  пациентов в подгруппе А чаще наблюдается высокий эффект лечения, чем низкий [162].

Повторное обследование через 12 месяцев после завершения лечения имело статистические различия в подгруппе А: показатель Грина-Вермильона принимал значение  $1,02 \pm 0,02$  (95%ДИ:  $0,98 - 1,07$ ) [162], что было достоверно на  $25,5 \pm 3,7\%$  ниже, чем в подгруппе В ( $p < 0,05$ ). Индекс Фёдорова-Володкиной [162] имел значение  $1,59 \pm 0,03$  (95%ДИ:  $1,53 - 1,64$ ), что статистически значимо на  $20,5 \pm 2,9\%$  было меньше, чем в подгруппе В ( $p < 0,05$ ). Показатели, характеризующие распространенность и интенсивность глубоких пародонтальных карманов принимали следующие значения: индекс РМА равнялся  $24,56 \pm 0,59$  (95%ДИ:  $23,35 - 25,77$ ), а индекс Рассела –  $0,87 \pm 0,03$  (95%ДИ:  $0,8 - 0,93$ ) [162], что было достоверно ниже аналогичных показателей в подгруппе В на  $32,6 \pm 7,8\%$  и  $36,5 \pm 4,1\%$ , соответственно ( $p < 0,05$ ).

Пародонтальный индекс СРІТN в подгруппе А имел значение  $1,04 \pm 0,04$  (95%ДИ: 0,95-1,13) и статистически значимо не отличался от значений [18] в подгруппе В ( $1,09 \pm 0,04$  (95%ДИ: 1,01-1,16)) ( $p > 0,05$ ). Проба Кулаженко имела значение на уровне  $52,92 \pm 0,59$  (95%ДИ: 51,7-54,14), что было достоверно больше на  $15,2 \pm 4,9\%$ , чем в подгруппе В ( $p < 0,05$ ).

Через 12 месяцев в подгруппе А, показатель ІL-1 $\beta$  снизился до  $113,3 \pm 3,89$  (95%ДИ: 105,3-121,3) пг/мл, а в подгруппе В, наоборот, повысился до  $358,1 \pm 4,26$  (95%ДИ: 349,4-366,9) ( $p < 0,05$ ) [98], причем значение показателя ІL-1 $\beta$  в в подгруппе А было статистически значимо ниже на  $68,4 \pm 2,5\%$ , чем в подгруппе В ( $p < 0,01$ ) [162].

Уровень SIgA через 12 месяцев после лечения в подгруппе А имел значение  $200,6 \pm 4,16$  (95%ДИ: 192,1-209,2) мг/мл, что было статистически значимо выше показателя в подгруппе В ( $123,1 \pm 2,24$  (95%ДИ: 118,5-127,7) мг/мл) в среднем на  $38,5 \pm 3,4\%$  ( $p < 0,05$ ). Уровень лактоферрина через 12 месяцев после лечения в подгруппе А составлял  $716,1 \pm 33,79$  (95%ДИ: 646,6-785,7) нг/мл, что было достоверно ниже на  $55,7 \pm 1,2\%$  [162], чем в подгруппе В ( $p < 0,05$ ) [98].

Показатели гуморального иммунитета [18] также имели разхождения: ІgА увеличился до  $2,14 \pm 0,03$  (95%ДИ: 2,07-2,21) г/л, что было на  $43,5 \pm 3,4\%$  выше, чем в подгруппе В ( $p < 0,05$ ). Уровень ІgG находился на значении  $12,81 \pm 0,11$  (95%ДИ: 12,59-13,02) г/л в подгруппе А, что было выше на  $7,4 \pm 0,7\%$ , чем в подгруппе В ( $p < 0,05$ ). Уровень ІgМ в подгруппе А находилось на уровне  $1,73 \pm 0,02$  (95%ДИ: 1,69-1,77) г/л, а в подгруппе В – на уровне  $2,9 \pm 0,07$  (95%ДИ: 2,76-3,04), что на  $40,3 \pm 2,9\%$  было ниже ( $p < 0,05$ ).

Уровень ІL-4 в подгруппе А достоверно повысился после лечения до  $2,18 \pm 0,02$  (95%ДИ: 2,14-2,23) пг/мл, что по сравнению [162] с подгруппой В ( $2,04 \pm 0,04$  (95%ДИ: 1,95-2,13) пг/мл) изменилось на  $6,4 \pm 1,7\%$  ( $p > 0,05$ ) [163].

Оценка эффективности комплексного лечения через 12 месяцев показала, что в подгруппе А, так же, как и в период 6 месяцев, отмечалось только

«улучшение» и «значительное улучшение» результатов лечебных мероприятий, что составило в среднем в 100% случаев.

В подгруппе В, отмечены результаты более низкие: так «значительное улучшение» зафиксировано лишь в  $77,8 \pm 8,0\%$  случаев, а «незначительное улучшение» в  $22,2 \pm 8,1\%$  случаев. Таким образом, можно говорить о статистически значимом более высоком эффекте лечения в подгруппе А ( $p=0,017$ ).

Абсолютный риск формирования незначительного улучшения после лечения в подгруппе А, через 12 месяцев составил  $0,0\%$  (95% ДИ:  $0,0\% - 7,1\%$ ), а в контрольной –  $22,2\%$  (95% ДИ:  $8,3\% - 40,4\%$ ) ( $p=0,05$ ). Снижение абсолютного риска [17] формирования незначительного улучшения после лечения в подгруппе А по отношению к подгруппе В составило  $22,2$  (95% ДИ:  $4,9 - 40,8$ ) ( $p=0,02$ ), т.е. через 12 месяцев от начала лечения в среднем у  $22,2\%$  пациентов в подгруппе А, реже наблюдается низкий эффект, чем высокий [17].

## ВЫВОДЫ

В диссертационной работе на основании комплексного клинико-лабораторного анализа, предложена схема ведения стоматологических пациентов, позволяющая существенно повысить эффективность оказания медицинской помощи, на основании уточнения роли показателей местного и гуморального иммунитета, дополнены представления о патогенезе хронического генерализованного пародонтита при сахарном диабете I типа, имеющие важное значение с точки зрения теоретической и практической медицины.

1. Клиническая картина ХГП II степени тяжести у пациентов с СД I типа характеризуется ухудшением клинических индексов и проб, которая сопровождается увеличением индекса Грина-Вермильона, Рассела, РМА на фоне резкого снижения показателей пробы Кулаженко ( $p < 0,001$ ).

2. У практически здоровых людей гендерный фактор и возраст не влияют на уровень Лф и sIgA ( $F=0,96$  и  $F=0,064$  при  $p > 0,327$ ), ( $F = 2,1$  при  $p = 0,127$ ). Однако по данным однофакторного дисперсионного анализа возраст оказывает существенное влияние на показатели sIgA и IL1  $\beta$  ( $p < 0,001$ ), а гендерный фактор определяется секрецией IL1  $\beta$  ( $F = 11,4$  при  $p = 0,001$ ), причём у мужчин данный показатель выше в 2,1 раза ( $W=194,0$ ,  $p=0,002$ ) чем у женщин.

3. У пациентов с ХГП возраст оказывает влияние на систему как клеточного звена иммунитета, о чём свидетельствуют измененные уровни в ротовой жидкости Лф, sIgA и IL1  $\beta$  ( $p < 0,001$ ).

4. У пациентов ХГП и СД I типа лактоферрин увеличен в 2,3 раза в сравнении с пациентами с ХГП без СД и в 2,9 раза по отношению к показателю здоровых людей. ( $p < 0,05$ ), на фоне достоверного снижения sIgA в 1,2 и 1,8 раза ниже показателей групп сравнения ( $p < 0,01$ ).

5. У пациентов ХГП и СД I типа возраст оказывает влияние на показатели

гуморального иммунитета: у пациентов моложе 35 лет IgA и IL-4 составляют  $1,1 \pm 0,1$  г/л и  $1,6 \pm 0,1$  пг/мл, у пациентов старше 50 лет – соответственно больше ( $p < 0,01$ ). Концентрации IgA и IL-4 снижаются на фоне резкого увеличения IgG и IgM ( $p < 0,01$ ).

6. У пациентов с ХГП и СД I типа установлена достоверная взаимосвязь пробы Кулаженко ( $p = 0,015$ ) с уровнем sIgA, что указывает на высокую её информативность.

7. Предложенная схема лечения у пациентов с ХГП и СД I типа с использованием оригинальной фитокомпозиции и иммуномодулирующих препаратов Полиоксидония или Ликопида (назначаются смежными специалистами: эндокринологом, иммунологом, терапевтом) способствует снижению воспалительного процесса в тканях пародонтального комплекса, восстановлению показателей системы местного и гуморального иммунитета, что подтверждается нормализацией процесса и стойкой ремиссией в динамике. Через 1 месяц, в подгруппе А отмечалось «улучшение» и «значительное улучшение» результатов лечения, что составило в среднем  $86,7 \pm 6,2\%$ , а «незначительное улучшение» – в  $13,3 \pm 6,2\%$  случаев. В подгруппе В отмечены результаты хуже: «значительное улучшение» лишь в  $53,3 \pm 9,1\%$ , а «незначительное улучшение» в  $46,7 \pm 9,1\%$  случаев, что свидетельствует о статистически значимом более высоком эффекте выбранного лечения в подгруппе А ( $p = 0,016$ ). Через 6 месяцев в подгруппе А отмечалось только «улучшение» и «значительное улучшение», что составило в среднем в 100% случаев. В подгруппе В результаты более низкие: «значительное улучшение» лишь в  $73,3 \pm 8,1\%$ , а «незначительное улучшение» в  $26,7 \pm 8,1\%$  случаев, что свидетельствует о статистически значимом более высоком эффекте выбранного лечения в подгруппе А ( $p = 0,005$ ). Через 12 месяцев после лечения в подгруппе А так же, как и в период 6 месяцев, отмечалось только «улучшение» и «значительное улучшение» результатов лечения, что составило в среднем в 100% случаев. В подгруппе В результаты более низкие: «значительное улучшение» лишь в  $77,8 \pm 8,0\%$  случаев, а «незначительное улучшение» в

22,2±8,1% случаев, что свидетельствует о статистически значимом более высоком эффекте лечения в подгруппе А ( $p=0,017$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для выявления ранних клинических признаков СД I типа и установления сопутствующего пародонтологического диагноза, а также определения характера и степени воспалительного процесса, необходимо использовать диагностические критерии: осмотр полости рта с учётом симптомов сухости рта «ксеростомии», обнаружения обильного мягкого зубного налета и зубных отложений, определение пародонтологических индексов и проб, тестирование иммунологических показателей ротовой жидкости (лактоферрин, sIgA, IL- $\beta$ ) как первичных факторов иммунной защиты.

2. Для подтверждения статуса гуморального иммунитета пациентам с СД I типа при ХГП II степени тяжести рекомендовано дополнительное иммунологическое исследование крови на наличие дефицита или недостаточности IgA, IL-4, IgG, IgM как факторов восстановления гомеостаза.

3. Для восстановления иммунологических показателей рекомендовано включение в комплексную терапию ХГП II степени тяжести при СД I типа сорбентотерапии, фитокомпозиции и иммуномодулирующих препаратов, назначаемых смежными специалистами (Полиоксидоний или Ликопид).

4. С целью профилактики обострения и уменьшения времени межрецидивного периода при ХГП при СД I типа рекомендовано посещение стоматолога пародонтолога и смежных специалистов 2 раза в год.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВЗП	воспалительные заболевания пародонта
ХГП II ст.	хронический генерализованный пародонтит II степени тяжести
ГП	генерализованный пародонтит
ИЗСД	инсулинозависимый сахарный диабет
РМА	папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс в модификации Parma
ОНИ-S	гигиенический индекс Грина-Вермильона
PI	пародонтальный индекс по Russel
CPITN	Community Periodontal Index of Treatment Needs индекс ВОЗ
ПК	пародонтальный карман
СД	сахарный диабет
IL	интерлейкин
Ig	иммуноглобулин
sIg	секреторный иммуноглобулин
ЛФ	лактоферрин
РЖ	ротовая жидкость
r	коэффициент корреляции
ДИ	доверительный интервал
$\chi^2$	критерий Хи-квадрат
F	значение критерия Фишера-Снедекора
p	уровень значимости критерия
W	критерий Уилкоксона
T	значение критерия Стьюдента
САР	значение показателя снижения абсолютного риска
m	стандартная оценка (ошибка среднего значения)
$X \pm m$	стандартная ошибка анализируемого признака
МЛГ	Мараскуило-Ляха

**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ**

1. Тасилова, Л. Л. Заболевание пародонта и сахарный диабет (обзор литературы) / Л. Л. Тасилова // Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей. – 2015. – № 3-4. – С. 13–16.
2. Гудар'ян, О. О. Обґрунтовання диференційованих методів лікування генералізованого пародонтиту при цукровому діабеті 2 типу: спеціальність 14.01.22 «Стоматологія»: автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук / Гудар'ян Олександр Олександрович; Українська медична стоматологічна академія. – Полтава, 2008. – 36 с.
3. Ефремов, О. С. Особенности амбулаторного стоматологического приема больных, страдающих сахарным диабетом: специальность 14.01.14 «Стоматология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Ефремов Олег Станиславович; Московский государственный медико-стоматологический университет. – Москва, 2007. – 26 с.
4. Назаренко, З. Ю. Комплексна терапія мікроциркуляторних порушень у яснах хворих на хронічний генералізований пародонтит на тлі цукрового діабету : спеціальність 14.01.22 «Стоматологія»: автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук / Назаренко Зоряна Юріївна; Українська медична стоматологічна академія. – Полтава, 2008. – 23 с.
5. Stanko, P. Bi directional association between diabetes mellitus and inflammatory periodontal disease. A review / P. Stanko, L. Holla // Biomedical Papers. – 2014. – N 2. – P. 5–7.
6. Зырянов, Б. Н. Стоматологические маркеры поражения полости рта при сахарном диабете 2 типа у лиц среднего возраста / Б. Н. Зырянов // Молодой ученый. – 2014. – № 3. – С. 178–181.
7. Соловьёва, А. М. Итоги круглого стола экспертов по проблеме «Связь стоматологического и общего здоровья» / А. М. Соловьева // Институт стоматологии. – 2012. – № 2. – С. 22–24.

8. Богомолов, М. В. Пародонтит как неспецифическое осложнение сахарного диабета. Подходы к профилактике / М. В. Богомолов // Рус. мед. журн. Эндокринология. – 2011. – Т. 19, № 13. – С. 828–831.
9. Хромова, Е. А. Оценка эффективности применения зубной пасты «Синквель актив» и ополаскивателя «Синквель сенситив» при лечении повышенной чувствительности зубов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / Е. А. Хромова, Б. Т. Мороз // Институт стоматологии. – 2009. – № 4. – С. 78–79.
10. Особенности стоматологического статуса больных сахарным диабетом II типа в условиях стационара: гигиенические аспекты / Т. М. Еловицова, А. В. Трошунин, Е. Е. Жукова, Ж. Э. Ожгихина // Проблемы стоматологии. – 2013. – № 2. – С. 34–37.
11. Диагностика и лечение сахарного диабета 2 типа в амбулаторных условиях: клинические рекомендации и реальная практика / И. А. Викторова, И. А. Гришечкина, Д. С. Киселева [и др.] // Справочник врача общей практики. – 2013. – № 8. – С. 14–20.
12. Есаян, Л. К. Клинико-биохимические показатели среды полости рта у больных сахарным диабетом / Л. К. Есаян // Вестник стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. – 2012. – Т. 9, вып. 2-3. – С. 9.
13. Жирнова, А. И. Клинические особенности тканей полости рта у пациентов с сахарным диабетом, проходящих ортопедическое стоматологическое лечение протезами из различных конструкционных материалов / А. И. Жирнова, А. С. Щербаков, Ю. В. Червинец // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – С. 34.
14. Поражения кожи и слизистой оболочки полости рта, характерные для пациентов с сахарным диабетом: учебное пособие / А. Ф. Вербовой, Л. А. Шаронова, С. А. Буракшаев, Е. В. Котельникова. – Самара: Офорт, 2014. – 52 с.
15. Прозорова, Н. В. К оценке состояния полости рта у больных сахарным диабетом / Н. В. Прозорова, К. Е. Мамыкин, Р. А. Фадеев // Институт стоматологии. – 2015. – № 4 (69). – С. 69.

16. Чайковская, И. В. Изучение гуморальной защиты при генерализованном пародонтите у инсулинозависимых пациентов / И. В. Чайковская, В. К. Забродняя // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 106–112.
17. Забродняя, В. К. Комплексное лечение хронического генерализованного пародонтита у пациентов с сахарным диабетом / В. К. Забродняя, А. А. Соболева, И. В. Чайковская // Торсуевские чтения: научно-практический журнал по дерматологии, венерологии и косметологии. – 2022. – № 4 (38). – С. 39–47.
18. Забродняя, В. К. Динамика показателей иммунного статуса после комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита II степени тяжести у пациентов сахарным диабетом I типа / В. К. Забродняя, И. В. Чайковская, С. А. Змарада // Университетская клиника. – 2022. – № 1. – С. 325–326.
19. Забродняя, В. К. Взаимосвязь систем местного и гуморального иммунитета, как факторов патогенеза генерализованного пародонтита / В. К. Забродняя, И. В. Чайковская, А. А. Соболева // Актуальные вопросы стоматологии: сборник научных трудов, посвященный 130-летию основателя кафедры ортопедической стоматологии КГМУ, профессора Исаака Михайловича Оксмана. – Казань, 2022. – С. 142–148.
20. Соболева, А. А. Особенности течения хронического генерализованного пародонтита у женщин с постменопаузальным остеопорозом / специальность 14.01.4 «Стоматология»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Соболева Анна Александровна; Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького. – Донецк, 2022 – 179 с.
21. Забродняя, В. К. Состояние показателей гуморальной защиты в крови у пациентов в патогенезе хронического генерализованного пародонтита на фоне инсулинозависимого сахарного диабета / В. К. Забродняя, О. А. Трунова, И. В. Чайковская // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2023. – № 8. – С. 165–169.

22. Ашуров, Г. Г. Исходные показатели пародонтологического статуса у больных с инсулинозависимым сахарным диабетом / Г. Г. Ашуров, Ш. Ф. Джураева, Ш. С. Анварова // Весник Авиценны. – 2007. – № 2. – С. 107-112.
23. Мусаева, Р. С. К. Клинико-лабораторное обоснование выбора средств гигиены полости рта при заболеваниях пародонта у больных сахарным диабетом : специальность 14.00.21 «Стоматология»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Мусаева Рамиля Селим кызы; Санкт-Петербургский государственный медицинский университет — Санкт-Петербург, 2009. – 107 с.
24. Александров, Е. И. Нарушения стоматологического статуса у беременных на фоне гестационного сахарного диабета: клинико-патогенетические проявления, лечебно-диагностическая коррекция и профилактика: специальность 14.01.14 «Стоматология»: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Александров Евгений Иванович; Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького. – Донецк, 2022. – 24 бс.
25. Немсадзе, И. Г. Оптимизация схем лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом с учётом гормонального и иммунного статуса / специальность 14.03.09 «Клиническая иммунология, аллергология», 14.01.01 «Акушерство и гинекология»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Немсадзе Илона Гурамовна; Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького. – Донецк, 2021 – 152 с.
26. Микляев, С. В. Анализ распространенности хронических воспалительных заболеваний тканей пародонта / С. В. Микляев, О. М. Леонова, А. В. Сущенко // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 2. – С. 15.
27. Еловикова, Т.М. Заболевания пародонта при гипофункции слюнных желез (клинические проявления, диагностика, профилактика, лечение). Автореферат дисс. на соиск ученой степени д.м.н. – Екатеринбург, 2000. – 45 с.

28. Горбачева, И. А. Патогенетическая коморбидность заболеваний внутренних органов и полости рта / И. А. Горбачева, И. А. Шестакова // Пародонтология. – 2008. – № 3. – С. 3–5.
29. Рунге, Р. И. Новые подходы к организации стоматологической помощи больным сахарным диабетом / Р. И. Рунге // Врач-аспирант. – 2013. – № 3.1. – С. 163–168.
25. Еловицова, Т. М. Особенности поражения тканей пародонта у больных инсулинозависимым сахарным диабетом / Т. М. Еловицова // Вопросы организации и экономики в стоматологии. – Екатеринбург, 2004. – С. 65–68.
26. Diagnosis and classification of diabetes mellitus / American Diabetes Association // Diabetes Care. – 2004. – Suppl. 1. – S5–S10. doi: 10.2337/diacare.27.2007.s5
27. Диабетическая болезнь почек в свете рекомендаций ADA, 2014 // Новости медицины и фармации. – 2014. – № 11-12 (505-506). – С. 26–28.
28. Standards of medical care in diabetes—2014 / American Diabetes Association // Diabetes Care. January. – 2014. – Vol. 37, Suppl. 1. – S5–S13.
29. Пародонтология: национальное руководство / под ред. Л. А. Дмитриевой. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 712 с.
30. Adapted from World Health Organization. Country and regional data. – Genève, 2006. – Available at: [http://www.who.int/diabetes/facts/world\\_figures/en/](http://www.who.int/diabetes/facts/world_figures/en/) (accessed: 12.09.2024).
31. Дедов, И. И. Болезни органов эндокринной системы: Руководство для врачей / И. И. Дедов, М. И. Балаболкин, Е. И. Марова. – Москва: Медицина, 2000. – 512 с.
32. Дубровская, Е. Н. Современный взгляд на взаимосвязь сахарного диабета и воспалительных заболеваний пародонта / Е. Н. Дубровская // Медицинский алфавит. – 2016. – Т. 2, № 9 (272). – С. 10–11.
33. Богомолов, М. В. Пародонтит как неспецифическое поражение сахарного диабета. Подходы к профилактике / М. В. Богомолов // РМЖ. – 2011. – № 13 (407). – С. 828.

34. Чайковская, И. В. Оценка использования сорбентотерапии и фитокомпозиции на этапах комплексного лечения воспалительно-дистрофического процесса в полости рта у инсулинозависимых пациентов / И. В. Чайковская, В. К. Забродняя //Торсуевские чтения: научно-практический журнал по дерматологии, венерологии и косметологии. – 2018. – № 4 (22). – С. 32–39.
35. Тарасенко, Н. А. Сахарный диабет: Действительность, прогнозы, профилактика / Н. А. Тарасенко // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 6. – Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27144> (дата обращения: 25.10.2024).
36. Кулаков, А. А. Основные результаты деятельности ЦНИИ стоматологии за последние 10 лет и задачи ФГУ ЦНИИС Росздрава в современных условиях / А. А. Кулаков // Стоматология. – 2005. – Т. 84, № 6. – С. 4–5.
37. Сахарный диабет 1-го типа у детей Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность / Л. Н. Щербачева, Т. Ю. Ширяева, Ю. И. Сунцов, Т. Л. Кураева // Проблемы эндокринологии. – 2007. – Т. 53, № 2. – С. 24–29.
38. Elhadd, T. A. Epidemiology, clinical and complications profile of diabetes in Saudi Arabia: A review / T. A. Elhadd, A. A. Amoudi, A. S. Alzahrani // Ann. Saudi Med. – 2007. – N 4. – P. 241–250.
39. Орехова, Л. Ю. Заболевания пародонта / Л. Ю. Орехова. – Москва: ПолиМедиаПресс, 2004. – 432 с.
40. Самир, Ч. Ч. Эффективность лечебно-профилактических мероприятий у больных хроническим генерализованным пародонтитом на фоне сахарного диабета: специальность 14.01.14 «Стоматология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Самир Гатри Черти; Волгоградский государственный медицинский университет. – Волгоград, 2018. – 26 с.

41. Elhadd T.A, Al-Amoudi A.A. Recommendation for management of diabetes during Ramadan. The need for scientific research and patient education. *Diabetes Care* 2006; 29(3): PubMed 744-45.
42. Зоман, Х. Аль. Сахарный диабет и заболевания пародонта – изучая взаимосвязь / Х. Аль Зоман // *Лечащий врач*. – 2014. – № 3. – С. 80-87.
43. Грудянов, А. И. Этиология и патогенез воспалительных заболеваний пародонта / А. И. Грудянов, Е. В. Фоменко. – Москва: МИА, 2010. – 86 с.
43. Фазылова, Ю. В. Диагностические аспекты и тактика лечения воспалительных заболеваний пародонта у больных с инсулинзависимым сахарным диабетом / Ю. В. Фазылова, А. О. Мифтахова // *Международный научно-исследовательский журнал*. – 2015. – № 7 (38), ч. 5. – С. 62–66.
44. Navarro-Sanchez, A. B. Effect of non-surgical periodontal therapy on clinical and immunological response and glycaemic control in type 2 diabetic patients with moderate periodontitis / A. B. Navarro-Sanchez, R. Faria-Almeida, A. Bascones-Martinez // *J. Clin. Periodontol.* – 2007. – Vol. 34. – P. 835–843.
45. Зак, К. П. Иммуитет у детей, больных сахарным диабетом / К. П. Зак, Т. Н. Малиновская, Н. Д. Тронько. – Москва: Книга плюс, 2002. – 112 с.
46. Дубровская, С. В. Как защитить ребенка от диабета / С. В. Дубровская. – Москва: АСТ, ВКТ, 2009. – 128 с.
47. Асфандиярова, Н. Гетерогенность сахарного диабета 2 типа / Н. Асфандиярова. – Москва: LAP Lambert Academic Publishing, 2013. – 164 с.
48. Старикова, А. В. Физиологическая потребность в двигательной активности у лиц с различной устойчивостью к заболеваниям пародонта: специальность 03.00.13 «Физиология», 14.01.21 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Старикова Анна Владимировна ; Тюменская государственная медицинская академия МЗ РФ. – Курган, 2004. – 24 с.
49. Global estimates of undiagnosed diabetes in adults / J. Beagley, L. Guariguata, C. Weil, A. A. Motala // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2014. – Vol. 103. – P. 150–160.

50. Diaz-Valencia, P. A. Global epidemiology of type 1 diabetes in young adults and adults: a systematic review / P. A. Diaz-Valencia, P. Bougnères, A.-J. Valleron // *BMC Public Health*. – 2015. – Vol. 15. – P 255.
51. Аналіз діяльності ендокринологічної служби України у 2010 році та перспективи розвитку медичної допомоги хворим з ендокринною патологією / О. С. Ларін, В. І. Паньків, М. І. Селіваненко, О. О. Грачова // *Международный эндокринологический журнал*. – 2011. – № 3 (35). – С. 10–18.
52. Standards of medical care in diabetes—2018 : summary of revisions / American diabetes association // *Diabetes Care*. – 2018. – Vol. 41, Suppl. 1. – S. 4–S.7. – doi.org/10.2337/dc18-Sint01
53. Димитрова, А. Г. Структура и особенности развития заболеваний пародонта у пациентов с инсулинозависимым сахарным диабетом (ИЗСД) / А. Г. Димитрова, И. Г. Дикова, С. М. Захарова // *Современная стоматология*. – 2017. – № 1 (85). – С. 30–34.
54. Ridgeway, E. E. Periodontal disease: diagnosis and management / E. E. Ridgeway // *J. Am. Acad. Nurse Pract.* – 2000. – Vol. 12, N 3. – P.79–84. doi: 10.1111/j.1745-7599.2000.tb00171.x
55. Барер Г. М. Пародонтит у больных сахарным диабетом 1 типа (обзор литературы) / Г. М. Барер, К. Р. Григорян // *Пародонтология*. – 2006. – Т. 39, № 2. – С. 6–10.
56. Brown, L. J. Prevalence, extent, severity and progression of periodontal disease / L. J. Brown, H. Loe // *Periodontol.* 2000. – 1993. – N 2. – P. 57–71. doi: 10.1111/j.1600-0757.1993.tb00220.x
57. Brown, L. J. Dental work force strategies during a period of change and uncertainty / L. J. Brown // *J. Dent. Educ.* – 2001. – Vol. 65, N12. – P. 1404–1416.
58. Brown, L. J. The economics of periodontal diseases / L. J. Brown, B. A. Johns, T. P. Wall // *Periodontol.*2000. – 2002. – N 29. – P. 223–234. doi: 10.1034/j.1600-0757.2002.290111.x

59. Firatli, E. The relationship between clinical periodontal status and insulin-dependent diabetes mellitus. Results after 5 years / E. Firatli // *J. Periodontol.* – 1997. – Vol. 68, N 2. – P. 136–140.
60. Bone Den-sity and Clinical Periodontal Attachment in Postmenopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis / D. C. Penoni, T. K. S. Fidalgo, S. R. Torres [et al.] // *Journal of dental research.* – 2017. – Vol. 96, N 3. – P. 261–269.
61. Уайлд С., Роглик Г., Грин А., Сикри Р., Кинг Х. «Глобальные оценки распространенности диабета в 2000 году и прогнозы на 2030 год». *Diabetes Care*, 27, 1047-1053, 2004.
62. Type 1 diabetes mellitus and oral health: assessment of tooth loss and edentulism / P. A. Moore, R. J. Weyant, M. B. Mongelluzzo [et al.] // *J. Public Health Dent.* – 1998. – Vol. 58, N 2. – P. 135–142.
63. The effect of non-surgical periodontal therapy on peroxidase activity in diabetic patients: A case-control pilot study / D. Gonçalves, Fernanda Oliveira Bello Correa, Najeh Maissar Khalil [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2008. – Vol. 35, N 9. – P. 799–806.
64. Стоматологическая заболеваемость населения России. Состояние тканей пародонта и слизистой оболочки полости рта / под ред. проф. О. О. Янушевича. – Москва : МГМСУ, 2009. – 120 с.
65. Orthodontic treatment considerations inpatient swith diabetes mellitus / L. Bensch, M. Braem, K. Van Acker, G. Willems // *Am. J. Orthod. Dentofacial. Orthop.* – 2003. – Vol. 123. – P. 74–78.
66. Рекомендации по диабету, пре диабету и сердечно-сосудистым заболеваниям EASD/ESC // *Российский кардиологический журнал.* – 2014. – № 3. – С. 6–71.
67. Дзюба, В. С. Заболевания пародонта у пациентов с различными соматическими заболеваниями: выпускная квалификационная работа / В. С. Дзюба. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургский государственный университет, 2017. – 68 с.

68. Кривущев, В. Б. Побочные действия ингибиторов фосфодиэстеразы ФДЭ / В. Б. Кривущев // Материалы конференции. – Донецк, 2021. – Режим доступа: [dnmu.ru/wp-content/uploads/2021/02/18.-Побочные-действия-ингибиторов-фосфодиэстеразы-ФДЭ-Кривущев-В.Б. pdf](http://dnmu.ru/wp-content/uploads/2021/02/18.-Побочные-действия-ингибиторов-фосфодиэстеразы-ФДЭ-Кривущев-В.Б. pdf) (дата обращения: 08.10.2024)
69. Метаболический синдром: учебно-методическое пособие / Ю. П. Успенский, Ю.В. Петренко, З.Х. Гулунова [и др.]. – Санкт-Петербург, 2017. – 61 с.
70. Gonzalez, J. S. Depression / J. S. Gonzalez // Type 1 Diabetes Sourcebook / eds.: A. Peters, L. Laffel. – Alexandria, VA : American Diabetes Association, 2013. – С. 169–179.
71. Ducat, L. The Mental Health Comorbidities of Diabetes / L. Ducat, L. H. Philipson, B. J. Anderson // JAMA. – Vol. 312, N 7. – P. 691–692. doi:10.1001/jama.2014.804
72. Поворознюк, В. В. Костная система и заболевания пародонта / В. В. Поворознюк, И. П. Мазур. – Киев, 2003. – 495 с.
73. Заболевания периодонта / А. С. Артюшкевич, С. В. Латышева, С. А. Наумович, Е. К. Трофимова. – Москва : Медицинская литература, 2006.– 328 с.
73. Лепеева, Н. А. Оценка и анализ состояния пародонта у больных абдоминальным ожирением / Н. А. Лепеева, Л. А. Ермолаева, А. Н. Шишкин // Стоматологический научно-образовательный журнал. – 2012. – № 3-4. – С. 8–13.
74. Малишевский, С. Г. Немедикаментозное и медикаментозное воздействие на артериальную гипертензию у больных сахарным диабетом 2 типа / С. Г. Малишевский // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – № 5 (2). – С. 46–49.
75. Стоматологическая заболеваемость населения России. Состояние тканей пародонта и слизистой оболочки полости рта / под ред. проф. О. О. Янушевича. – Москва: МГМСУ, 2009. – 120 с.
76. Orthodontic treatment considerations inpatient swith diabetes mellitus / L. Bensch, M. Braem, K. Van Acker, G. Willems // Am. J. Orthod. Dentofacial. Orthop. – 2003. – Vol. 123. – P. 74–78.

77. Ducat, L. The Mental Health Comorbidities of Diabetes / L. Ducat, L. H. Philipson, B. J. Anderson // JAMA. – Vol. 312, N 7. – P. 691–692. doi:10.1001/jama.2014.804
78. Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов / под редакцией А. Дж. Кэмма, Т. Ф. Люшера, В. Серриуса; перевод с англ. под редакцией Е. В. Шляхто. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1480 с.
79. Улитовский, С. Б. Связь воспалительных заболеваний пародонта с сахарным диабетом / С. Б. Улитовский // Стоматологический научно-образовательный журнал – 2012. – № 3-4. – С. 16–20.
80. Барезанцев, А. Ю. Судебная психиатрия: учебник для вузов / А. Ю. Березанцев. — 4-е изд., перераб. и доп. — Москва : Издательство Юрайт, 2024. — 581 с. — (Высшее образование). — ISBN 978-5-534-15850-2.
81. Сидоренко, О. И. Эффективность применения иммуномодулирующих препаратов у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом на фоне инсулинзависимого сахарного диабета / О. И. Сидоренко // 84-ая межрегиональная научно-практическая конференция с международным участием студенческого научного общества им. проф. Н.П. Пятницкого. – Краснодар, 2023. – С. 886–888.
81. Забродняя, В. К. Иммуномодулирующая терапия при пародонтите на фоне сахарного диабета / В. К. Забродняя // Стоматология: проблемы, поиски, решения: 14-междисциплинарная научно-образовательная сессия им. проф. Донского Г.И. – Донецк, 2023. – С. 18.
82. Забродняя, В. К. Иммуномодулирующая терапия при пародонтите на фоне сахарного диабета / В. К. Забродняя, И. В. Чайковская // Научно-практическая конференция с международным участием в on-line режиме «Инновационная стоматология: Достижения и задачи». – Донецк, 2023. – Режим доступа: <https://dnmu.ru/wp-content/uploads/2023/03/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D0%B3%D1%80%D0%B0%D0%BC%D0%BC%D0%B0-D0%BA%D0%BE%>

D0%BD%D1%84%D0%B5%D1%80%D0%B5%D0%BD%D1%86%D0%B8%D0%B8-24.03.2023-.pdf )дата обращения: 20.11.2024).

83. Robati, M. Detection of IL-4, IL-6 and IL-12 Serum Levels in Generalized Aggressive Periodontitis / M. Robati, Z. Chinipardaz // Iranian Journal of Immunology. – 2011. – Vol. 8, N 3. – P. 170–175.

84. Defenition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus // World Health Organization Departmrhn of Noncommunlcable Disease Survellianse. – Geneva, 1999. – 65 p.

85. Choi, J. K. Effect of periodontitis on the development of osteoporosis: results from a nationwide population-based cohort study (2003-2013) / J. K. Choi, Y.-T. Kim // BMC womens health. – 2017. – Vol. 17, N 1. – P. 77.

86. Романенко, И. Г Генерализованный пародонтит и метаболический синдром. Единство патогенетических механизмов развития / И. Г. Романенко, Д. Ю. Крючков // Крымский терапевтический журнал. – 2011. – Т. 1, № 6. – С. 60–67.

87. Горунова, И. Л. Особенности структурно-метаболических нарушений процессов костного ремоделирования при хроническом генерализованном пародонтите / И. Л. Горбунова, О. И. Маршалок // Уральский медицинский журнал. – 2014. – № 3. – С. 44–48.

88. Косенко, К. М. Стан загального і місцевого імунітету у хворих на генералізований пародонтит / К. М. Косенко, Ю. Г. Чумакова // Матеріали II (IX) з'їзду Асоціації стоматологів України. – Киев, 2004. – С. 229.

89. Алексеева, О. А. Влияние сахарного диабета на состояние пародонта и полости рта / О. А. Алексеева // Медицинская газета. – 2002. – № 74. – 25 сентября. – Режим доступа

[http://www.rusmedserv.com/medgazeta/2002g/74/article\\_2282.html](http://www.rusmedserv.com/medgazeta/2002g/74/article_2282.html), свободный (дата обращения: 9.09.2024).

90. Прогностическая модель для оценки хронического генерализованного пародонтита у пациентов с метаболическим синдромом / Н. Б. Петрухина, О. А. Зорина, Е. В. Ших [и др.] // *Вестник РГМУ*. – 2019. – №2. – С. 43-47.
91. Роль цитокиновой системы RANKL/RANK/OPG в регуляции минерального обмена костной ткани / Д. С. Аганов, В. В. Тыренко, Е. Н. Цыган [и др.] // *Гены и клетки*. – 2014. – № 9. – С. 50–52.
92. Aging increases stroma/osteoblastic cell-induced osteoclastogenesis and alters the osteoclast precursor pool in mouse / J. J. Cao, T. J. Wronski, U. Iwaniec [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 2005. – Vol. 20, N 9. – P. 1659–1668.
93. Антоненко, М. Ю. Вибір алгоритм індивідуальної гігієни порожнини рота в комплексній профілактиці захворювань пародонту / М. Ю. Антоненко, Л. Ф. Сідельнікова // *Современная стоматология*. – 2006. – № 4. – С. 77–81.
94. Авдєєв, О. В. Лікування дистрофічно-запальних захворювань пародонта при різній реактивності організму / О. В. Авдєєв // *Вісник стоматології*. – 2012. – № 3. – С. 33–37.
95. Волинская, Т. Б. Ручной скейлинг как основной метод комплексного лечения генерализованного пародонтита (фаза 1) / Т. Б. Волинская // *Современная стоматология*. – 2012. – № 2. – С. 44–49.
96. Борисенко, А. В. Оцінка рівня ендогенної інтоксикації організму на етапах комплексного лікування хворих на генералізований пародонтит / А. В. Борисенко, Н. І. Григ // *Современная стоматология*. – 2010. – № 5. – С. 44–45.
97. Забродня, В. К. Возможности и перспективы комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита на фоне инсулинозависимого сахарного диабета / В. К. Забродня, О. А. Трунова, И. В. Чайковская // *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки*. – 2023. – № 8. – С. 170–174.
98. Дзагурова, Л. А. Метаболические показатели в оценке эффективности лечения воспалительных заболеваний пародонта у больных сахарным диабетом: специальность 14.01.14 «Стоматология»: диссертация на соискание ученой

степени кандидата медицинских наук / Дзагурова Лариса Абисаловна; Ставропольская государственная медицинская академия. – Ставрополь, 2010. – 103 с.

99. Цепов, Л. М. Диагностика, лечение и профилактика заболеваний пародонта / Л. М. Цепов, А. И. Николаев, Е. А. Михеева. – 3-е изд., испр. и доп. – Москва: МЕДпресс-информ, 2008. – 272 с.

100. Еловикова, Т. М. Лечение поражений пародонта и зубов у больных сахарным диабетом 1 типа / Т. М. Еловикова // Стоматология. – 1989. — Т. 68, № 4. – С. 18–20.

101. Еловикова, Т. М. Кристаллографическая характеристика десневой жидкости у больных сахарным диабетом первого типа / Т. М. Еловикова // Проблемы стоматологии. – 2013. – № 5. – С. 8–11.

102. Александров, Е. И. Современные взгляды на лечение заболеваний пародонта при сахарном диабете (обзор литературы) / Е. И. Александров // Украинский медицинский альманах. – 2011. – Т. 14, № 3. – С. 211–213.

103. Данилевский, Н. Ф. Заболевания пародонта / Н. Ф. Данилевский, А. В. Борисенко. – Киев: Здоровье, 2000. – 462 с.

104. Янушевич, О. О. Опыт проведения реконструктивных операций на пародонте у больных сахарным диабетом / О. О. Янушевич, С. Н. Парунова // Стоматология сегодня. – 2002. – № 5. – С. 17.

105. Александров, Е. И. Течение кариеса и заболеваний пародонта при сахарном диабете / Е. И. Александров // Медико-социальные проблемы семьи. – 2011. – Т. 16, № 1. – С. 129–132.

106. Грудянов, А. И. Идиопатические поражения пародонта с прогрессирующим лизисом кости / А. И. Грудянов, И. В. Безрукова // Пародонтология. – 2000. – № 4. – С. 20.

107. Белоусова, Ю. Б. Применение изделия медицинского назначения «ХАГ-БОЛ» для вторичной профилактики хронического генерализованного пародонтита у больных сахарным диабетом I типа : специальность 14.01.14 «Стоматология» :

автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Белоусова Юлия Борисовна ; Краснояр. гос. мед. акад. им. профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого. – Красноярск, 2010. – 23 с.

108. Банченко, Г. В. Лекарственные растения в стоматологии / Г. В. Банченко, Г. М. Флейшер, Н. К. Быстров // Медицинский алфавит. – Стоматология. – 2007. – № 3. – С. 11–12.

109. Казакова, Р. В. Применение уролесана в комплексном лечении заболеваний пародонта у детей с сахарным диабетом / Р. В. Казакова, М. А. Лучинский, Л. В. Годованец // Стоматология нового тысячелетия: сборник тезисов. – Москва : Авиаиздат, 2002. – С. 24–25.

110. Мельничук, Г. М. Лечение хронического генерализованного пародонтита с применением средств природного происхождения / Г. М. Мельничук // Стоматология нового тысячелетия: сборник тезисов. – Москва: Авиаиздат, 2002. – С. 33–34.

111. Козодаева, М. В. Фитотерапия в комплексном лечении пародонтита у больных сахарным диабетом / М. В. Козодаева. – Москва, 2012. – 22 с.

112. Довыденко, А. Б. Эффективность использования ферментосодержащей системы «BioXtra» для профилактики и лечения ксеростомии у пациентов с сахарным диабетом / А. Б. Довыденко // Профилактика стоматологических заболеваний и их осложнений: материалы всероссийской научно - практической конференции. – Уфа, 2008. – С. 89–90.

113. Довыденко, А. Б. Клинико-лабораторное обоснование профилактики стоматологических заболеваний у больных с ксеростоматией при сахарном диабете: специальность 14.01.14 «Стоматология»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Довыденко Анастасия Брониславовна; ГОУВПО "Московский государственный медико-стоматологический университет". – Москва, 2010. – 154 с.

114. Особенности морфологической картины ротовой жидкости у больных сахарным диабетом 2-го типа в условиях стационара до и после курсового

- применения ополаскивателя для полости рта / Т. М. Еловикова, А. В. Трошунин, Е. Е. Жукова, Ж. Е. Ожгихина // Пародонтология. – 2013. – № 3. – С. 51–54.
115. Остроменецкая, Т. К. Комплексная терапия воспалительных заболеваний пародонта у больных сахарным диабетом / Т. К. Остроменецкая // Актуальные проблемы стоматологии: материалы научно-практической конференции. – Минск, 2003. – С. 37–41.
116. Мартюшева, М. В. Оптимизация стоматологической помощи пациентам с заболеваниями пародонта при сахарном диабете 2 типа в санаторно-амбулаторных условиях: специальность 14.00.21 «Стоматология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Мартюшева Марина Вячеславовна; Пермская государственная медицинская академия. – Пермь, 2007. – 26 с.
117. A histological evaluation of a low-level laser therapy as an adjunct to periodontal therapy in patients with diabetes mellitus / R. Obradović, L. Kesić, D. Mihailović [et al.] // Lasers Med. Sci. – 2013. – Vol. 28, N 1. – P. 19–24.
118. Москвин, С. В. Основы лазерной терапии / С. В. Москвин, В. А. Буйлин. – Тверь: Триада, 2006. – 256 с.
119. Гараган, С. Ф. Значение неинвазивных методов исследований в ранней диагностике диабетических ангиопатий / С. Ф. Гараган // Проблемы эндокринологии. – 2005. – Т. 51, № 1. – С. 28–30.
120. Немсцверидзе, Я. Э. Цефалоспорины в стоматологии / Я. Э. Немсцверидзе, Л. Р. Дербина // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». – 2022. – № 2, Приложение – С. 332–333.
121. Грудянов, А. И. Иммунологические показатели крови при быстро прогрессирующем пародонтите / А. И. Грудянов, И. В. Безрукова // Стоматология. – 2000. – № 3. – С. 15–17.
123. Орехова, Л. Ю. Клинические проявления пародонтита у больных при различном состоянии компенсации сахарного диабета / Л. Ю. Орехова, В. Л. Губаревская, Э. С. Оганян // Ученые записки Санкт-Петербургского

государственного медицинского университета им. И. П. Павлова. – 2000. – № 2. – С. 137–138.

124. Орехова, Л. Ю. Применение «Мидэл» в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта у больных инсулинозависимым сахарным диабетом / Л. Ю. Орехова, Э. С. Силина, Р. С. Мусаева // Стоматологический журнал. – 2007. – № 2. – С. 54.

125. Александров, Е. И. Современные взгляды на лечение заболеваний пародонта при сахарном диабете (обзор литературы) / Е. И. Александров // Украинский медицинский альманах. – 2011. – Т. 14, № 3. – С. 211–213.

126. Алексеева, О. А. Роль коррекции общего и местного иммунного статуса, и биохимических показателей ротовой жидкости в комплексной терапии пародонтита при сахарном диабете: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. А. Алексеева. – М., 2001. – 26 с.

127. Алексеева, О. А. Изменения показателей общего и местного иммунитета в различные сроки после курса комплексного лечения у больных сахарным диабетом при пародонте / О. А. Алексеева, Н. В. Курякина // Пародонтология. – 2000. – № 1. – С. 22–25.

128. Ерешко, С. А. Клинико-иммунологическая эффективность эссенциальных фосфолипидов при лечении пародонтита на фоне сахарного диабета: специальность 14.00.36 «Аллергология и иммунология», 14.00.21 «Стоматология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Ерешко Светлана Александровна; Кубанская государственная медицинская академия. – Краснодар, 2000. – 21 с.129.

129. Михайлова, Ю. А. Клинико-лабораторное обоснование использования иммунокорректирующих препаратов в комплексном лечении пародонтита у больных с осложненной формой сахарного диабета : специальность 14.00.21 «Стоматология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Михайлова Юлия Александровна; Центр. науч.-

исслед. ин-т стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Росмедтехнологий. – Москва, 2009. – 26 с.

130. Cutando, A. Effect of gingival application of melatonin on alkaline and acid phosphatase, osteopontin and osteocalcin in patients with diabetes and periodontal disease / A. Cutando, A. Lopez-Valverde, R. Gomez-de-Diego // *Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal.* – 2013. – Vol. 18, N4. – P. 657–663.

131. Цветкова, М. С. Использование нуклеиновых кислот в комплексном лечении заболеваний пародонта у больных сахарным диабетом: специальность 14.00.21 «Стоматология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Цветкова Марианна Сергеевна; Московский государственный медико-стоматологический университет. – Москва, 2001. – 27 с.

132. Дзагурова, Л. А. Метаболические показатели в оценке эффективности лечения воспалительных заболеваний пародонта у больных сахарным диабетом : специальность 14.01.14 «Стоматология»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Дзагурова Лариса Абисаловна; Ставропольская государственная медицинская академия. – Ставрополь, 2010. – 103 с.

133. Metronidazole and amoxicillin as adjuncts to scaling and root planing for the treatment of type 2 diabetic subjects with periodontitis: 1-year outcomes of a randomized placebo-controlled clinical trial / T. S. Miranda, M. Feres, P. J. Perez-Chaparro [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2014. – Vol. 41, N 9. – P. 890–899.

134. Seymour, R. A. Tetracyclines in the management of periodontal diseases / R. A. Seymour, P. A. Heasman // *J. Clin. Periodontol.* – 1995. – Vol. 22, N 1. – P. 22–35.

135. Vidya, D. Effect of locally delivered tetracycline hydrochloride as an adjunct to scaling and root planing on HbA1c, C-reactive protein, and lipid profile in type 2 diabetes: A clinico-biochemical study / D. Vidya, S. Ahuja, B. J. Kukreja // *Contemp. Clin. Dent.* – 2012. – Vol. 3, N 2. – P. 150–154.

136. Данилевский Н.Ф., Леонтьев В.К., Несин Д.Ф., Рахний Ж.И. Заболевания слизистой оболочки полости рта. - ОАО “Стоматология”, 2001. - 271 с.

137. Борисенко, А. В. Индексная оценка интенсивности воспалительных и деструктивных изменений в тканях пародонта при генерализованном пародонтите / А. В. Борисенко, А. Г. Тивоненко // Современная стоматология. – 2005. – № 1. – С. 64–55.
138. Миргазизов, М. З. Возможность применения основ протокол патогенетического лечения хронического генерализованного пародонтита для повышения качества пародонтологической помощи / М. З. Миргазизов, С. Л. Блашкова, Н. А. Макарова // Российский стоматологический журнал. – 2010. – № 6. – С. 45–46.
139. Бронников, О. Н. Индексная оценка состояния тканей пародонта в процессе комплексного лечения больного с хроническим генерализованным пародонтитом / О. Н. Бронников, А. Н. Ряховский // Материалы XIV и XV Всероссийской научно-практической конференции и Труды X Съезда Стоматологической ассоциации России. – Москва, 2005. – С. 127–129.
140. Данилевский, М. Ф. Сучасні класифікації захворювань пародонту (запрошення до дискусії) / М. Ф. Данилевський, А. В. Борисенко // Імплантологія. Пародонтологія. Остеологія. – 2006. – № 2 (4). – С. 59–62.
141. Неспрядько, В. П. Особливості імунологічної адаптації при генералізованому пародонтиті / В. П. Неспрядько, І. О. Жданович // Современная стоматология. – 2011. – № 3. – С. 60–62.
142. Косенко, К. М. Стан загального і місцевого імунітету у хворих на генералізований пародонтит / К. М. Косенко, Ю. Г. Чумакова // Матеріали II (IX) з'їзду Асоціації стоматологів України. – Киев, 2004. – С. 229.
143. Мелькумян, Т. В. Клиническая эффективность актовегина в комплексной терапии пародонтита : специальность 14.00.21 «Стоматология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Татьяна Владимирована Мелькумян ; Ташкентский медицинский университет. – Ташкент, 2005 – 169 с.
144. Чайковская, И. В. Состояние показателей местного иммунитета у стоматологически здоровых пациентов / И. В. Чайковская, В. К. Забродняя, О. А.

Трунова // Современная стоматология: от традиций к инновациям : материалы международной научно-практической конференции / под ред. : М. Н. Калинкина, Б. Н. Давыдова, О. А. Гавриловой, И. А. Жмакина, К. Б. Баканова. – Тверь, 2018. – С. 396–398.

145. Чайковская, И. В. Использование пробиотика Апибакт на этапах комплексного лечения бротных генерализованным пародонтом / И. В. Чайковская, Л. В. Яворская // Университетська клиника. – 2012. – Т. 8, № 1. – С. 106–108.

146. Донецкая Народная Республика. Министерство здравоохранения. Приказ № 98 от 01.02.2017 г. «Об утверждении унифицированных клинических протоколов стоматологической ортопедической, терапевтической, хирургической помощи взрослому населению». – Донецк, 2017. – Режим доступа: <https://mzdnr.ru/doc/prikaz-ob-utverzhdanii-unificirovannyh-klinicheskikh-protokolov-stomatologicheskoy?ysclid=m3fkxpmhpg922539419>, свободный (дата обращения: 12.11.2024).

145. Декларационный патент 66203 Україна, МПК А 61К 31/00. Засіб для місцевого лікування пародонтальних кишень / Семенова О.О., Чайковська І.В., Яворська Л.В. – № 10103; заявл. 14.06.2011; опубл. 26.12.2011, Бюл. № 24.

146. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – Москва: Практика, 1999. – 459 с.

147. Основы компьютерной биостатистики. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat / Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов, В. Н. Хоменко, О. А. Панченко. – Донецк: Папакица Е.К., 2006.– 214 с.

148. Петри, А. Наглядная статистика в медицине / А. Петри, К. Сэбин; пер. с англ. В. П. Леонова. – Москва: ГЭОТАР – МЕД, 2003. – 144 с.

149. Грудянов, А. И. Планирование лечебных мероприятий при воспалительных заболеваниях пародонта. Совместный доклад / А. И. Грудянов, Л. Ю. Орехова, Л. А. Дмитриева // Стоматология сегодня. – 2007. – № 4 (64). – С. 20–29.

150. Чайковская, И. В. Динамика изменений пародонтологических индексов и проб у инсулинозависимых пациентов / И. В. Чайковская, В. К. Забродняя, Е. В. Комаревская // Современная стоматология: от традиций к инновациям: материалы международной научно-практической конференции / под редакцией М. Н. Калинкина, Б. Н. Давыдова, О. А. Гавриловой, И. А. Жмакина, К. Б. Баканова. – Тверь, 2018. – С. 392–395.
151. Кошелев, К. А. Индивидуальный подход к комплексному лечению пациентов с частичной потерей зубов: специальность 3.1.7. «Стоматология»: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Константин Александрович Кошелев ; Тверской государственный медицинский университет. – Тверь, 2024 – 243 с.
152. Чайковская, И. В. Состояние местного иммунитета у инсулинозависимых пациентов с генерализованным пародонтитом / И. В. Чайковская, В. К. Забродняя // Торсуевские чтения: научно-практический журнал по дерматологии, венерологии и косметологии. – 2018. – № 1 (19). – С. 6–12.
153. Забродняя, В. К. Состояние гуморального иммунитета у инсулинозависимых пациентов с генерализованным пародонтитом / В. К. Забродняя, И. В. Чайковская, С. А. Змарада // Стоматология славянских государств: сборник трудов XII Международной научно-практической конференции / под редакцией А. В. Цимбалистова, Н. А. Авхачевой. – Белгород, 2019. – С. 170–172.
154. Роль патологии желудочно-кишечного тракта в патогенезе генерализованного пародонтита и пути его коррекции на этапах комплексного лечения / И. В. Чайковская, Е. В. Комаревская, Н. В. Мозговая, Т. И. Осокина // Питання експериментальної та клінічної медицини: збірка статей. – Донецьк, 2011. – Вип. 15, т. 1. – С. 324–331.
155. Модина, Т. Н. Современное представление быстро прогрессирующих пародонтитов / Т. Н. Модина // Клиническая стоматология. – 1998. – № 3. – С. 70–73.

156. Чумакова, Ю. Г. Патогенетичне обґрунтування методів комплексного лікування генералізованого пародонтиту: спеціальність 14.01.22 «Стоматологія»: автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук / Чумакова Юлія Геннадіївна ; Інститут стоматології АМН України. – Одеса, 2008. – 37 с.
157. Медикаментозне лікування захворювань пародонта: навчальний посібник / С. П. Ярова, О. В. Комаревська, І. В. Чайковська [та ін.] – Донецьк, 2007. – 135 с.
158. Мащенко, И. С. Клинико-микробиологический статус генерализованного катарального гингивита и его коррекция / И. С.Мащенко, А. В. Самойленко, Т. О. Пиндус // Вісник стоматології. – 2006. – № 1. – С. 46–50.
159. Борисенко, А. В. Эффективность применения композиции амизон-метронидазол в комплексной терапии генерализованного пародонтита / А. В. Борисенко, Л. И. Тивоненко // Современная стоматология. – 2003. – № 3 (22). – С. 26–31
160. Osteoplastические материалы в стоматологии: прошлое, настоящее, будущее / А. В. Павленко, С. А. Горбань, Р. Р. Илык [и др.] // Дента Бліц. – 2008. – № 5 (26). – С. 17–23.
161. Гризодуб, Е. В. Ортопедические мероприятия в комплексном лечении заболеваний тканей пародонта / Е. В. Гризодуб // Укр. стоматологічний альманах. – 2006. – № 4. – С. 13–17.
162. Чайковская, И. В. Анализ результатов через 6 месяцев после проведенного комплексного лечения у инсулинозависимых пациентов с генерализованным пародонтитом / И. В. Чайковская, В. К. Забродняя // Globus. – 2021. – Т. 7, № 1 (58). – С. 17–19.
163. Забродняя, В. К. Лечение иммуномодулирующими препаратами генерализованного пародонтита у пациентов с сахарным диабетом / В. К. Забродняя, И. В. Чайковская // Стоматология Славянских государств: сборник

научных трудов XIV Международной научно-практической конференции – Белгород, 2021 – С. 105-107.

164. Бухарин, О. В. Роль лактоферрина в противoinфекционной защите / О. В. Бухарин, А. В. Вальшев, И. В. Вальшева // Успехи современной биологии. – 2011. – Т. 131, № 2. – С. 135–144.

165. Тотолян, А. А. Иммуноглобулины в клинической лабораторной диагностике / А. А. Тотолян, Н. А. Марфичева. – Санкт-Петербург: Медицина, 2006. – 32 с.

166. Карслиева, А. Г. Оценка гомеостатического равновесия по показателям местного иммунитета смешанной слюны у детей на этапах аппаратного лечения с использованием базисных материалов / А. Г. Карслиева, Д. А. Доменюк, И. М. Быков // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 2 (144). – С. 60–67.

167. Клинико-диагностическая значимость лактоферрина и С-реактивного белка в ротовой жидкости при различных стоматологических заболеваниях у беременных женщин / А. С. Ломова, В. А. Проходная, Е. Х. Чибичян, В. А. Пшеничный // Кубанский научный медицинский вестник – 2016. – № 4 (159). – С. 76–78.

168. Проходная, В. А. Структура заболеваний пародонта у беременных женщин в Ростовской области и влияние комплайенса к терапии на течение патологии / В. А. Проходная, С. Ю. Максюков, Д. Н. Гаджиева // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 1 (142). – С. 151–154.

169. Соколова, О. А. Саливодиagnostика как метод наблюдения за динамикой развития заболевания у больных с патологией кроветворной системы / О. А. Соколова, А. М. Аванесов // XI международный конгресс «Здоровье и образование в XXI веке. Научные и прикладные аспекты здоровья и здорового образа жизни». – Москва, 2010. – С. 227–228.

170. Inflammatory mediators in saliva associated with arterial stiffness and subclinical atherosclerosis / C. Labat, M. Temmar, E. Nagy [et al.] // J. Hypertens. – 2013. – Vol. 31, N 11. – P. 2251-2258.

171. Oral administration of lactoferrin inhibits inflammation and nociception in rat adjuvant-induced arthritis / K. Hayashida, T. Kaneko, T. Takeuchi [et al.] // *J. Vet. Med. Sci.* – 2004. – Vol. 66, N 2. – P. 149–154.
172. Антимикробные, иммуномодулирующие и пребиотические свойства лактоферрина / И. Б. Бродский, В. М. Бондаренко, Н. Н. Томашевская [и др.] // *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН (электронный журнал)*. – 2013. – № 4. – С. 1–12.
173. Изменения иммунометаболических параметров ротовой жидкости при шинировании зубов у пациентов с хроническим пародонтитом / Ю. В. Ким, А. Г. Логинов, В. Н. Олесова [и др.] // *Российский стоматологический журнал*. – 2012 – № 5. – С. 16–18.
174. Шодиева, Ш. Ш. Характер изменений белка острой фазы - лактоферрина в слюне при пародонтите различной степени тяжести / Ш. Ш. Шодиева, А. С. Алимов, А. А. Хаджиметов // *International journal of applied and fundamental research*. – 2015. – № 8. – С. 694–696.
175. Богомолов, М. В. Пародонтит как неспецифическое осложнение сахарного диабета. Подходы к профилактике / М. В. Богомолов // *РМЖ*. – 2011. – № 13. – С. 828.
176. Самойлик, М. М. Стоматологический статус больных инсулинонезависимым сахарным диабетом и его коррекция: специальность 14.00.21 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Самойлик Михаил Михайлович; Институт повышения квалификации Федерального управления медико-биологических и экстремальных проблем. – Москва, 2004. – 24 с.
177. Dental caries and periodontal diseases in the ageing population: call to action to protect and enhance oral health and well-being as an essential component of healthy ageing - Consensus report of group 4 of the joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases / M. S. Tonetti, P. Bottenberg, G. Conrads [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2017. – Vol. 44, Suppl. 18. – P. 135–144.

178. Петрова, Н. П. Изучение микрофлоры и некоторых биохимических показателей ротовой жидкости у детей и подростков, пользующихся съемными и несъемными ортодонтическими аппаратами / Н. П. Петрова, Б. Т. Мороз, Н. М. Медведовская // Диагностика и комплексное лечение при зубочелюстно-лицевых аномалиях, сочетающихся с врожденным несращением верхней губы, альвеолярного отростка, неба / под ред. Ф. Я. Хорошилкиной. – Санкт-Петербург, 2001. – С. 228–237.
179. Gong, Y. Clinical, microbiologic, and immunologic factors of orthodontic treatment-induced gingival enlargement / Y. Gong, J. Lu, X. Ding // *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.* – 2011. – Vol. 140, N 1. – P. 58–64.
180. Глухова, Ю. М. Клиническое обоснование диагностического и лечебного комплекса для больных с зубочелюстными аномалиями, осложненными заболеваниями пародонта / Ю. М. Глухова, А. И. Кирютина // *Институт стоматологии.* – 2012. – № 1. – С. 62–64.
181. Оспанова, Г. Б. Технологии ортодонтического лечения в создании пространства здоровья как фактора качества жизни человека: специальность 14.00.21 «Стоматология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Оспанова Гульсара Бекеевна; Центральный научно-исследовательский институт стоматологии. – Москва, 2000. – 64 с.
182. Gemmell, E. Cellular adhesion molecules on periodontal lymphocytes / E. Gemmell, A. M. Sved, G. J. Seymour // *Austr. Dent. J.* – 1995. – Vol. 40, N 2. – P. 129–134.
183. Expression of tropoelastin in human periodontal ligament fibroblasts after simulation of orthodontic force / M. Redlich, H. A. Roos, E. Reichenberg [et al.] // *Arch. Oral. Biol.* – 2004. – Vol. 49, N 2. – P. 119–124.
184. Кетлинский, С. А. Th-17 – новая линия дифференцировки Т-хелперов: обзор данных / С. А. Кетлинский // *Цитокины и воспаление.* – 2009. – № 2. – С. 3–15.

185. Freitas, de M. N. Analysis of IL-1A(-889) and TNFA(-308) gene polymorphism in Brazilian patients with generalized aggressive periodontitis / M. N. de Freitas, A. V. Imbronito, F. D. Nunes // *Eur. Cytokine. Netw.* – 2007. – Vol. 18. – P. 142–147.
186. IL-1 gene polymorphism and periodontal status of HIV Brazilians on highly active antiretroviral therapy / L. S. de Goncalves, S. M. S. Ferreira, C. O. Souza, A. P. V. Colombo // *Acq. Immun. Defic. Syndr.* – 2006. – Vol. 20, N 13. – P. 1779–1781.
187. Халиуллина, Г. Р. Клинико-иммунологическая диагностика воспалительных процессов в тканях пародонта при ортодонтическом лечении с использованием несъемной техники: специальность 14.00.21 «Стоматология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Халиуллина Гульназ Равилевна ; Казанский государственный медицинский университет. – Казань, 2014. – 23 с.
188. Effect of periodontal treatment on the C-reactive protein and proinflammatory cytokine levels in Japanese periodontitis patients / K. Yamazaki, T. Honda, T. Oda [et al.] // *J. Periodontal Res.* – 2005. – Vol. 40, N 1. – P. 53–58.
189. Wu, Y. F. Interleukin-6 levels in the gingival crevicular fluid before and after periodontal treatment / Y. F. Wu, C. Zhao, J. Zhang // *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* – 2001. – Vol. 19, N 2. – P. 99–101.
190. Faizuddin, M. Estimation of interleukin-1beta levels in the gingival crevicular fluid in health and in inflammatory periodontal disease / M. Faizuddin, S. H. Bharathi, N. V. Rohini // *J. Periodontal Res.* – 2003. – Vol. 38, N 2. – P. 111–114.
191. Goutoudi, P. Effect of periodontal therapy on crevicular fluid interleukin-1beta and interleukin-10 levels in chronic periodontitis / P. Goutoudi, E. Diza, M. Arvanitidou // *J. Dent.* – 2004. – Vol. 32, N 7. – P. 511–520.
192. Горобец, С. М. Показатели местного иммунитета полости рта у больных генерализованным пародонтитом / С. М. Горобец, П. В. Вагин // *Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения: труды КГМУ им. С.И. Георгиевского.* – Симферополь, 2009. – Т. 145, ч. 5. – С. 142–143.

193. Holmlund, A. Bone resorbing activity and cytokine levels in gingival crevicular fluid before and after treatment of periodontal disease / A. Holmlund, L. Hanstrom, U. H. Lerner // *J. Clin. Periodontol.* – 2004. – Vol. 31, N 6. – P. 475–482.
194. Johnson, R. B. Interleukin-11 and IL-17 and the pathogenesis of periodontal disease / R. B. Johnson, N. Wood, F. G. Serio // *J. Periodontol.* – 2004. – Vol. 75, N 1. – P. 37–43.
195. Phenotypical and functional analysis of T cells in periodontitis / M. D. Petit, E. Hovenkamp, D. Hamann [et al.] // *J. Periodontal Res.* – 2001. – Vol. 36, N 4. – P. 214–220.
196. Relative proportions of T-cell subpopulations and cytokines that mediate and regulate the adaptive immune response in patients with aggressive periodontitis / L. J. Suarez, A. M. Ocampo, R. E. Dueñas, A. Rodríguez // *J. Periodontol.* – 2004. – Vol. 75, N 9. – P. 1209–1215.
197. Regulatory T-cells infiltrate periodontal disease tissues / T. Nakajima, K. Ueki-Maruyama, T. Oda [et al.] // *J. Dent. Res.* – 2005. – Vol. 84, N 7. – P. 639–643.
198. Ozmeric, N. Salivary arginase in patients with adult periodontitis / N. Ozmeric, S. Elgun, A. Uraz // *Clin. Oral. Investig.* – 2000. – Vol. 4, N 1. – P. 21–24.
199. Грудянов, А. И. Идиопатические поражения пародонта с прогрессирующим лизисом кости / А. И. Грудянов, И. В. Безрукова // *Пародонтология.* – 2000. – № 4. – С. 20.
200. Gioka, C. Materials-induced variation in the torque expression of readjusted appliances / C. Gioka, T. Eliades // *Am. J. Orthod. Dentofacial. Orthop.* – 2004. – Vol. 125. – P. 323–328.
201. Association of the -159 CD14 gene polymorphism and lack of association of the -308 TNFA and Q551R IL-4RA polymorphisms with severe chronic periodontitis in Swedish / M. Donati, T. Berglundh, A.-M. Hytönen [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2005. – Vol. 32, N 5. – P. 474–479.

202. Мухамеджанова, Л. Р. Особенности метаболизма костной ткани у больных с заболеваниями пародонта в процессе ортодонтического лечения/ Л. Р. Мухамеджанова, Ф. Х. Закиров // Ортодонтия. – 2003. – № 4. – С. 11–14.
203. Малезик, М. С. Состояние гуморальных защитных систем при хроническом генерализованном пародонтите у людей пожилого возраста: специальность 14.03.03 «Патологическая физиология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Малезик Маргарита Сергеевна ; Читинская государственная медицинская академия Росздрава. – Чита, 2010. – 20 с.
204. Sculley, D. V. Salivary antioxidant and periodontal disease status / D. V. Sculley, S. C. Langley-Evans // Proc. Nutr. Soc. – 2002. – Vol. 61, N 1. – P. 137–143.
205. Назарян, Р. С. Патогенетичне обґрунтування корекції аліментарного фактора у комплексному лікуванні хвороб пародонта: спеціальність 14.01.22 «Стоматологія» : автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук / Назарян Розана Степанівна ; Національний медичний університет імені О. О. Богомольця. – Київ, 2006. – 38 с.
206. Wei, P. F. The investigation of glutathioneperoxidase, lactoferrin, myeloperoxidase and interleukin-1beta in gingival crevicular fluid: implications for oxidative stress in human periodontal diseases / P. F. Wei, K. Y. Ho, Y. P. Ho // J. Periodontal.Res. – 2004. – Vol. 39, N 5. – P. 287–293.