

На правах рукописи



ТАШИНА ЕЛЕНА АНДРЕЕВНА

**ГЕМОСТАЗКОРРИГИРУЮЩИЙ КОМПОНЕНТ В ОПТИМИЗАЦИИ
ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПАРОДОНТИТА**

14.03.03 – Патологическая физиология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Саранск – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Власов Алексей Петрович**

Научный консультант:

доктор биологических наук, профессор **Трофимов Владимир Александрович**

Официальные оппоненты:

Потемина Татьяна Евгеньевна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой патологической физиологии

Русанова Анна Георгиевна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры патологической физиологии

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «09» июня 2021 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 212.117.16 при ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва» Минобрнауки России (430005 г. Саранск, ул. Большевистская, 68)

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва» (г. Саранск, ул. Большевистская, 68) и на сайтах https://mrsu.ru/ru/diss/diss.php?ELEMENT_ID=77547 и <https://vak.minobrnauki.gov.ru/main>

Автореферат разослан «__» _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Мосина Лариса Михайловна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

Одному из распространенных стоматологических заболеваний – хроническому пародонтиту – до сих пор уделяется большое внимание (Романенко И.Г., Кекош Е.А., 2016; Bartold P.M., 2018). Это определено длительностью течения заболевания с периодами ремиссий и обострений, что обуславливает развитие повреждений в зубочелюстной системе вплоть до деструкции костной ткани и выпадения зубов (Heidari Z. et al., 2019).

Пародонтит отличается тяжелым течением, приводит к дискомфорту человека и существенно ухудшает качество жизни пациента (Полушина Л.Г. и др., 2017). В клинике хронического генерализованного пародонтита преобладают такие симптомы, как боль, кровоточивость десен, выделение гноя (Журавлев В.А., Казакова А.В., 2014; Грудянов А.И., 2009).

К настоящему времени существует множество схем комплексного лечения болезни, которые основываются на детальном изучении патогенеза болезни (Цепов Л.М., 2006; Гажва С.И., 2012; Onabolu O. et al., 2015). Однако, имеющиеся результаты лечения не снимают актуальности данной проблемы в стоматологии (Копецкий И.С. и соавт., 2019; Cirino C.C. et al., 2019).

Степень разработанности темы

К настоящему времени изучены многие патогенетические аспекты хронического пародонтита, что позволило разработать новые схемы патогенетической терапии и профилактики рецидивирования (Кармен Н.Б., Стародумова Т.И., 2017; Усманова Ш.Р. и соавт., 2018; Кондюрова Е.В. и др., 2019).

Между тем, в последнее время акцент исследований по изучению патогенеза хронического генерализованного пародонтита делается на системных процессах, сопровождающихся изменением гомеостаза организма. Основой тому явились новые сведения о том, что расстройства гомеостатического уровня не могут не отразиться местно на воспалительном процессе в тканевых структурах пародонта (Будихина А.С. и соавт., 2019; Юрова К.А. и соавт., 2019; Oettinger-Barak O. et al., 2014; Gheorghe D.N. et al., 2018).

Немаловажным является изучение при хроническом пародонтите полиморфизма некоторых генов. Имеется ряд работ, показывающих сопряженность поражений тканей пародонта с дефектами антиоксидантной системы (Адамчик Р.А., 2015).

В настоящее время достаточно подробно изучены различные аспекты этой патологии с использованием современных достижений медицинской науки (Зорина О.А., Басова А.А., 2016; Mombelli A., 2018). Большой акцент исследований сделан на изучение молекулярных,

клеточных механизмов болезни. Однако, до настоящего времени одними из недостаточно изученных остаются вопросы по исследованиям на генном уровне (Янушевич О.О. и соавт., 2015; Малышев И.Ю., Янушевич О.О., 2017). В действительности, детальное изучение вопросов сопряженности поражений тканей пародонта и полиморфизма различных генов позволит глубже понять сущность происходящих патогенетических событий, что может явиться основой для аргументированного поиска новых схем терапии этого тяжелого заболевания.

Цель работы

Установить нарушения гемостаза и расстройства микроциркуляции при различной тяжести хронического пародонтита в сопряженности с полиморфизмом некоторых генов системы гемостаза; определить эффективность комбинированной лазерной и метаболической терапии в коррекции гемостатических и микроциркуляторных расстройств.

Задачи исследования

1. При различной тяжести хронического пародонтита изучить состояние системы гемостаза и определить сопряженность гемостатических показателей с морфофункциональным состоянием тканевых структур пародонта и микроциркуляцией.

2. Определить сопряженность расстройств гемостаза и микроциркуляторных нарушений с полиморфизмом некоторых генов системы гемостаза (метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*, *C677T*)), коагуляционного фактора VII (*G10976A*), ингибитора активатора плазминогена (*SERPINE1*, *5G(-675)4G*) в зависимости от тяжести патологии.

3. Установить эффективность комбинированной лазерной и метаболической терапии в коррекции гемостатических и микроциркуляторных расстройств, морфофункционального состояния тканей пародонта при различной тяжести хронического пародонтита, в том числе у пациентов с однонуклеотидными заменами в генах *MTHFR* (*C677T*), коагуляционного фактора VII (*G10976A*), *SERPINE1* (*5G(-675)4G*), обуславливающих высокий риск расстройств гемостаза.

Научная новизна

При хроническом пародонтите выявлена взаимосвязь расстройств микроциркуляции и изменений в системе гемостаза с тяжестью болезни и с полиморфизмом генов системы гемостаза.

Показано, что традиционная терапия хронического пародонтита не обладает корректирующим эффектом по отношению к нарушенному состоянию системы гемостаза и

дисмикроциркуляторным явлениям, особенно при тяжелой форме патологии.

Доказано, что включение в схему лечения комбинированной лазерной (на местном и организменном уровнях) и метаболической (мексикор) терапии патогенетически целесообразно. Данный терапевтический подход оказался эффективным и в случае наличия у пациентов аллелей генов системы гемостаза, повышающих риск свертывания крови.

Установлено, что одним из патогенетически значимых эффектов при такого рода комплексной терапии является ее способность корректировать расстройства в системе гемостаза и микроциркуляции.

Теоретическая и практическая значимость работы

Установлена сопряженность расстройств в системе гемостаза, микроциркуляции и морфофункционального состояния тканей пародонта с тяжестью патологии, что определяет значимость гемостатических расстройств в прогрессировании болезни. Выявлена взаимосвязь гемостатических расстройств при пародонтите с полиморфизмом некоторых генов системы гемостаза, а именно *MTHFR (C677T)* и *SERPINE1 (5G(-675)4G)*. Комплексное лечение хронического пародонтита с включением лазерного воздействия местно и на организменном уровне и препарата метаболического типа действия мексикор приводит к повышению эффективности лечения, особенно у пациентов, имеющих генетически обусловленный риск нарушений в системе свертывания крови при наличии ряда аллелей генов *MTHFR (C677T)* и *SERPINE1 (5G(-675)4G)*.

Методология и методы исследования

Методология работы основана на подробном изучении и резюмировании имеющихся научных данных по патогенезу морфофункциональных изменений тканей пародонта и расстройств гомеостаза, а также с учетом уже существующих данных о хроническом генерализованном пародонтите. На основании цели и задач работы был определен план выполнения основных этапов данной диссертации, адекватно определены объекты исследования, а также комплекс современных методов исследования, в том числе генотипа. Объектом научного труда явились пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом различной тяжести. В работе применены лабораторно-инструментальные тесты оценки гуморального и клеточного звеньев системы гемостаза, генотипа, методы доказательной медицины и статистические оценочные тесты.

Положения, выносимые на защиту

При хроническом пародонтите расстройства в системе гемостаза и дисмикроциркуляторные явления сопряжены не только с тяжестью болезни –

морфофункциональным поражением тканевых структур пародонта, но и с полиморфизмом генов системы гемостаза, обуславливающих повышенный риск свертывания крови.

Применение стандартизированной терапии при среднетяжелом и особенно тяжелом хроническом пародонтите не приводит к быстрому противовоспалительному эффекту, что во многом обусловлено ее неспособностью корректировать одни из триггерных механизмов повреждения – нарушения в системе гемостаза и микроциркуляции.

Включение в схему лечения пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом комбинированной лазерной (на местном и организменном уровнях) и метаболической (мексикор) терапии патогенетически целесообразно, особенно при наличии полиморфизма генов системы гемостаза, повышающих риск свертывания крови.

Степень достоверности, личное участие автора

Достоверность научных результатов и обоснованность выводов подтверждается достаточным объемом проведенных исследований, использованием современных методов, адекватных поставленным цели и задачам, актами внедрения результатов работы в учебный процесс и проверки первичной документации; статистической обработкой полученных данных и публикацией материалов диссертации в статьях, докладах на научных конференциях. Представленные в работе данные получены лично автором или при его непосредственном участии во всех этапах клинико-лабораторных исследований.

Апробация результатов исследования

Материалы диссертационной работы представлены и обсуждены на научно-практической конференции молодых ученых Национального исследовательского Мордовского государственного университета (Саранск, 2014-2019), VII Всероссийской конференции с международным участием (Ульяновск, 2018), конференции молодых ученых (Пенза, 2016), на Огарёвских чтениях (Саранск, 2016-2019).

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного труда внедрены в работу ГАУЗ РМ «Мордовская республиканская стоматологическая поликлиника» (г. Саранск). Диссертационные положения включены в программу и используются при обучении студентов на кафедрах нормальной и патологической физиологии, стоматологии Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 работ, из них 7 – в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, получен патент на изобретение.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 147 страницах компьютерного текста. Состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы, включающего 213 источников (отечественных – 159 и иностранных – 54). Работа содержит 24 таблицы, 70 рисунков.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполнено когортное проспективное исследование 88 пациентов с хроническим пародонтитом среднетяжелой или тяжелой степени возрастом от 35 до 60 лет с давностью заболевания от 3 до 10 лет, проходивших лечение в государственном автономном учреждении здравоохранения Республики Мордовия «Мордовская республиканская стоматологическая поликлиника». Пациенты обследованы с использованием широкого арсенала лабораторно-инструментальных методов в момент обращения и в процессе лечения на 6 и 12-е сутки.

Обследованы 46 добровольцев (18 мужчин и 28 женщин, возрастом от 29 до 60 лет) без признаков воспалительного процесса в тканях пародонта и без выраженной соматической патологии (относительно здоровые).

Больные разделены на группы:

- первая (I) группа (24) – пациенты со среднетяжелым хроническим пародонтитом, которым проводилась традиционная терапия;
- вторая (II) группа (18) – пациенты с хроническим пародонтитом тяжелой степени, которым проводилась традиционная терапия;
- третья (III) группа (22) – пациенты со среднетяжелым хроническим пародонтитом, которым проводилась комплексная терапия;
- четвертая (IV) группа (24) – пациенты с хроническим пародонтитом тяжелой степени, которым проводилась комплексная терапия. В этой группе выделены: IVA подгруппа (16) – у пациентов не имелся и подгруппа IVB (8) – имелся полиморфизм гена ингибитора активатора плазминогена (*SERPINE1*, 5G(-675)4G); IVC подгруппа (14) – у пациентов не имелся и подгруппа IVD (10) – имелся полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*, (C677T)).

Пациенты дали добровольное согласие на исследование. Исследование разрешено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» протокол № 25 от 17.11. 2018 г.

Критерии включения в исследование.

Обследованы пациенты с хроническим пародонтитом среднетяжелой и тяжелой

степени, диагноз которых основан на соответствующих данных клинико-лабораторно-инструментального пародонтологического обследования, возрастом от 35 до 60 лет, имеющие не менее 20 зубов при первом обследовании, которым не проводилось лечение на протяжении года и более до обращения.

Критерии исключения из исследования.

Пациенты с пародонтитом, имеющие тяжелую соматическую патологию, опухоли, инфекционные болезни, возрастом старше 60 лет и моложе 35 лет, а также перенесшие оперативное вмешательство за полгода до исследования и на всем его протяжении или отказом от продолжения участия.

Больные получали стандартную противовоспалительную терапию согласно клиническим рекомендациям (протоколам лечения), утвержденным Решением Совета Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая Ассоциация России» 23 апреля 2013 года с изменениями и дополнениями на основании Постановления № 18 Совета Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая Ассоциация России» от 30 сентября 2014 года.

После профессиональной гигиены (инструментального снятия зубных отложений и выравнивания поверхности корня зуба по технологии Scaling&RootPlaning с использованием ультразвуковых скалеров) были проведены следующие лечебные манипуляции: ротовые ванночки с диоксидином или димексидом, раствором ротокана, хлорфиллипта и другими лечебными препаратами; лечебные аппликации с растворами мараславина, полиминерола; накладывались лечебные повязки с противовоспалительными мазями (метрогил дента, холисал); лечебные повязки мазями, улучшающими микроциркуляцию (троксорутиновая, бутатионовая, гепариновая). В патологические зубодесневые карманы закладывалась взвесь хлоргексидина с метронидазолом, Asepta с прополисом.

В третьей и четвертой группе в дополнение к основному лечению пациенты получали сеансы лазеротерапии и препарат мексикор (ежедневно в течение 12 дней по 1 капсуле (100 мг) 3 раза в сутки, запивая 100 мл воды). Трансдермальные сеансы низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) проведены с помощью 2-канального аппарата (ООО Научно-исследовательский центр «Матрикс»), мощность излучения которого на выходе световода составила 1,5–2 мВт. Используемая головка КЛОЗ при длине волны – 635 нм применена в проекции кубитальной вены в течение 10 минут с 2-х сторон ежедневно в течение 12 дней и местно в области альвеолярного отростка в течение 2-5 минут (по возрастанию времени воздействия с шагом 30 с в день, максимальное время воздействия 5 мин).

Пациенты в период наблюдения дополнительно не получали какого-либо систематического лечения. Они соблюдали обычную гигиену зубов и полости рта.

Методы исследования

В работе применяли стандартную клиническую классификацию пародонтита, принятую в ноябре 1983 г. на XVI Пленуме Всероссийского общества стоматологов, модифицированную в апреле 2001 г. президиумом секции пародонтологии Стоматологической Ассоциации России, а также международную классификацию (МКБ-10).

В перечень клинических методов, используемых в исследовании, включены субъективное обследование (сбор жалоб и анамнеза), а также объективное (стоматологический осмотр, пародонтологическое, инструментальное и лабораторное).

Стоматологический осмотр проведен при помощи стандартных стоматологических инструментов и аппаратов.

Оценка состояния тканей пародонта проводилась по клиническим индексам. Были использованы папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс – РМА (Parma, 1960), индекс кровоточивости десневой борозды – SBI (Muhleman, 1971), индекс гигиены апроксимальных (контактных) поверхностей зубов – Approximalplaqueindex – API (Lange, 1997), вакуум-проба В.И. Кулаженко, упрощенный гигиенический индекс ОНI-s (Грин, Вермильон, 1969), проба Шиллера-Писарева, пародонтальный индекс.

1. Выраженность гингивита оценивали с использованием индекса РМА в модификации Parma (1960). Оценивается состояние десны у каждого зуба с использованием баллов (0 - нет воспаления; 1 - воспаление десневого сосочка (Р); 2 - воспаление маргинальной части десны (М); 3 - воспаление альвеолярной части десны (А)).

Затем расчет проводили по формуле 1:

$$\text{РМА} = \frac{\text{сумма баллов}}{3 \times \text{число зубов}} \times 100 \% \quad (1)$$

2. Для расчета индекса кровоточивости десневой борозды - SBI (Muhleman, 1971) оценивали состояние десны с использованием шкалы: 0 – кровоточивость отсутствует; 1 – кровоточивость отмечается не раньше, чем через 30 секунд; 2 – кровоточивость отмечается сразу и в течение 30 секунд; 3 – пациент предъявляет жалобы на кровоточивость при приеме пищи или при чистке зубов. Расчет проводили по формуле 2:

$$\text{SBI} = \frac{\text{сумма баллов}}{\text{число зубов}} \times 100 \% \quad (2)$$

3. Состояние гигиены ротовой полости, динамику формирования налета определяли с помощью индекса API (Lange, 1997). Налет окрашивали, оценивали его наличие (1 –

присутствует; 0 – отсутствует) на апроксимальных поверхностях (Формула 3):

$$API = \frac{\text{сумма баллов}}{\text{число зубов}} \times 100 \% \quad (3)$$

4. Функциональный статус сосудов пародонта, стойкость капилляров десны оценивали методом дозированного вакуума по В. И. Кулаженко, который базируется на учете времени формирования гематомы.

5. Индекс ОНІ-s (Грин, Вермильон, 1969). Оценивается налет на шести рядом расположенных зубах (вестибулярных и оральных поверхностях): 1/3 поверхности коронки зуба – 1; 1/2 поверхности коронки зуба – 2; 2/3 поверхности коронки зуба – 3; отсутствие налета – 0. При неравномерности налета на поверхности зубов его оценивают по наибольшему количеству или рассчитывают среднее арифметическое 2 или 4 поверхностей (Формула 4).

$$OH\text{I} - s = \frac{\text{сумма баллов}}{6} \times 100 \% \quad (4)$$

6. Проба Шиллера–Писарева. Десна обрабатывается йод-йодидно-калиевым раствором Шиллера–Писарева. Интенсивность окраски фиксируется в баллах по шкале: окраска десневых сосочков – 2 балла, окраска десневого края – 4 балла, окраска альвеолярной десны – 8 баллов. Затем рассчитывают йодное число по формуле 5:

$$\text{Йодное число} = \frac{\text{сумма оценок у каждого зуба}}{\text{число обследованных зубов}} \quad (5)$$

Критерии оценки: до 2,3 баллов - слабовыраженный процесс воспаления; 2,3-5,0 баллов – умеренно выраженный процесс воспаления; 5,1-8,0 баллов – значительно выраженный воспалительный процесс.

7. Пародонтальный индекс. Для оценки ПИ исследовали все имеющиеся зубы и применяли следующую шкалу: отсутствие изменений и воспаления – 0; легкий гингивит (воспаление десны не охватывает зуб со всех сторон) – 1; гингивит без повреждения прикрепленного эпителия (клинический карман не определяется) – 2; гингивит с образованием клинического кармана, нарушения функции нет, зуб неподвижен – 6; выраженная деструкция всех тканей пародонта, зуб подвижен, может быть смещен – 8. Расчет производили по формуле 6:

$$ПИ = \frac{\text{сумма баллов каждого зуба}}{\text{число зубов}} \quad (6)$$

Критерии оценки: 0,1–1,0 – начальная и легкая степень патологии пародонта; 1,5–4,0 – среднетяжелая степень патологии пародонта; 4,0–4,8 – тяжелая степень патологии пародонта.

Оценка микроциркуляции тканей пародонта проводилась на аппарате ЛАКК – 02 (НПП «Лазма», Россия), сопряженном с персональным компьютером, в течение 1 мин. Для

обработки результатов использовали программу LDF 1.18, позволяющую получить графический результат спектрального анализа – гистограмму (ЛДФ ГГ) и ряд протокольных данных (показатели микроциркуляции, данные амплитудно-частотного спектра с расчетом нейрогенного тонуса, миогенного тонуса, индекса эффективности микроциркуляции, показателя шунтирования).

Оценку состояния коагуляционно-литической системы крови производили при помощи тромбоэластографа TEG® 5000 Thrombelastograph®(USA), который позволяет определить состояние наиболее важных компонентов свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем.

Форменные элементы крови из цельной венозной крови, стабилизированной 3,8 % раствором натрия цитрата (9:1), выделяли методом дифференцированного центрифугирования. Цитратную кровь центрифугировали на центрифуге ОПН-8 при 1000 об/мин в течение 10 мин, получали плазму, богатую тромбоцитами, и осадок эритроцитов с кольцом лейкоцитов. Для выделения тромбоцитов плазму отбирали, частично использовали для определения агрегационной активности тромбоцитов, другую часть центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 минут, получали осадок тромбоцитов и плазму бедную тромбоцитами. Определение функциональной активности тромбоцитов проводили с использованием индуктора агрегации (аденозиндифосфорной кислоты) оптическим методом с помощью двулучевого агрегометра THROMLITE 1006 производства СП «БиоХимМак» (Москва).

Генетическая диагностика исполнялась на базе научной лаборатории кафедры генетики МГУ Н.П. Огарёва. Научным материалом являлись образцы ДНК, полученные из венозной крови больных при обращении в клинику. Выделение ДНК проводилось согласно методу Laura-Lee Boodram.

Исследование полиморфизмов исследуемых генов свертывания крови (метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*, C677T)), коагуляционного фактора VII (*G10976A*), ингибитора активатора плазминогена (*SERPINE1*, 5G(-675)4G)) проведено с помощью тест-систем научно-производственной компании Синтол для ПЦР в реальном времени с помощью CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System, США.

Полученные цифровые данные подвергали статистической обработке с расчетом критериев t Стьюдента (при нормальном распределении данных), U Манна Уитни (при ненормальном распределении), коэффициента корреляции r Пирсона, критерия χ^2 Пирсона (для сравнения относительных величин). Нормальность распределения оценивали с помощью

метода Колмогорова-Смирнова. Вычисления производили на CRU 199 MHz «Pentium-MMX» с помощью IBM SPSS Statistica 7, Microsoft Excel 2013. Использован текстовый редактор Microsoft Word 2013.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-лабораторно-инструментальными исследованиями при хроническом пародонтите в тканевых структурах пародонта выявлены выраженные структурно-функциональные нарушения. Так, у пациентов группы с хроническим среднетяжелым пародонтитом показатель упрощенного гигиенического индекса превышал норму на всех этапах наблюдения на 114,29, 105,10 и 92,86% ($p < 0,05$) соответственно. Проба Шиллера-Писарева была повышена на 196,93, 128,22 и 65,64% ($p < 0,05$) соответственно. Пародонтальный индекс так же был выше референтных значений на всех этапах на 3427,3, 2754,6 и 2090,9% ($p < 0,05$) соответственно. Значения показателей РМА, API и SBI в значительной степени превышали референтные значения. В группе пациентов с хроническим тяжелым пародонтитом изменения исследованных показателей были более выраженными.

У пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом отмечены заметные изменения показателей процесса свертывания крови (Таблица 1).

Таблица 1 – Показатели тромбоэластографии при хроническом пародонтите ($M \pm m$)

Показатель	Группа	R, мин	K, мин	МА, %	G, d/sc	EPL, %	CI, %	
Норма		3,02 $\pm 0,09$	0,99 $\pm 0,05$	59,17 $\pm 1,19$	7,93 $\pm 0,22$	1,20 $\pm 0,05$	0,11 $\pm 0,005$	
При обращении	I	2,30 $\pm 0,10^*$	0,81 $\pm 0,05^*$	71,02± 3,11*	9,09 $\pm 0,52^*$	0,91 $\pm 0,04^*$	0,19 $\pm 0,010^*$	
	II	2,03 $\pm 0,09^*$	0,69 $\pm 0,04^*$	82,18 $\pm 3,15^*$	10,89 $\pm 0,48^*$	0,80 $\pm 0,03^*$	0,26 $\pm 0,012^*$	
Сроки лечения	6 сутки	I	2,42 $\pm 0,12^*$	0,82 $\pm 0,05^*$	73,04 $\pm 3,26^*$	8,78 $\pm 0,42^*$	0,94 $\pm 0,05^*$	0,18 $\pm 0,010^*$
		II	2,11 $\pm 0,12^*$	0,70 $\pm 0,05^*$	81,10 $\pm 2,91^*$	10,21 $\pm 0,45^*$	0,79 $\pm 0,04^*$	0,24 $\pm 0,011^*$
	12 сутки	I	2,55 $\pm 0,13^*$	0,86 $\pm 0,05^*$	71,83 $\pm 2,95^*$	8,48 $\pm 0,51$	0,98 $\pm 0,05^*$	0,14 $\pm 0,020$
		II	2,22 $\pm 0,12^*$	0,75 $\pm 0,04^*$	79,07 $\pm 2,47^*$	9,99 $\pm 0,51^*$	0,83 $\pm 0,05^*$	0,23 $\pm 0,023^*$

Примечание: I – первая группа; II – вторая группа; * – статистически значимо по отношению к норме при $p < 0,05$; жирный шрифт – статистически значимо по отношению к данным первой группы при $p < 0,05$

На момент обращения больных хроническим пародонтитом средней степени тяжести

реактивное время (параметр R), величина которого определяет период свертывания крови, характеризуя I фазу свертывания, укорачивалось и было на 23,8 % ($p < 0,05$) меньше нормы. Время образования сгустка (параметр K – константа тромбина) до лечения также был снижен (ниже нормы на 18,2 % ($p < 0,05$)), что свидетельствовало об ускоренном образовании тромбина. Максимальная амплитуда (показатель MA), отображающая максимальную плотность сгустка и зависящая от количества фибриногена, тромбоцитов и их свойств, при обращении пациентов была выше нормы на 20,0% ($p < 0,05$). Общая прочность сгустка (параметр G – модуль эластичности) также была выше нормы на 14,6% ($p < 0,05$). Параметр EPL, оценивающий фибринолитическую активность, был ниже нормы на 24,2% ($p < 0,05$), а коагуляционный индекс CI повышался на 72,7% ($p < 0,05$).

На фоне лечения у пациентов с хроническим среднетяжелым пародонтитом установлены на 6-е сутки незначительные изменения коагуляционной и фибринолитической активности крови. Так, показатель максимальной амплитуды был выше нормы на 23,4% ($p < 0,05$), показатель времени образования сгустка на 18,2% ниже нормы ($p < 0,05$). Показатели прочности сгустка (G) и коагуляционный индекс (CI) превышали референтные значения на 10,7 и 63,6% ($p < 0,05$) соответственно. Несколько увеличился расчетный процент лизиса, оставаясь ниже нормы на 21,7% ($p < 0,05$).

На 12-е сутки терапии была обнаружена положительная динамика со стороны всех исследуемых показателей. Так, реактивное время было ниже нормы на 15,6% ($p < 0,05$), а время образования сгустка – на 13,1% ниже нормы ($p < 0,05$). Было зарегистрировано снижение максимальной амплитуды (MA), которая оставалась выше нормы на 21,4% ($p < 0,05$). Изменения также затронули расчетный процент лизиса, тем не менее, показатель оставался ниже нормы на 18,3 % ($p < 0,05$).

Анализ результатов коагуляционной и фибринолитической активности крови во второй группе показал, что у пациентов с хроническим пародонтитом тяжелой степени возникают более выраженные изменения в системе гемостаза, причем на фоне проводимой терапии их корректировка была недостаточной. Через 12 суток терапии явления гиперкоагулемии и угнетения фибринолиза сохранялись.

Помимо тромбоэластографии, нами было оценено состояние системы гемостаза у больных хроническим пародонтитом на основе данных по агрегационной активности тромбоцитов.

Отмечено усиление агрегационной способности кровяных пластинок в обеих группах. Так, в I группе степень агрегации тромбоцитов увеличилась по сравнению с нормой на 25,5 %

($p < 0,05$), скорость агрегации превышала норму на 49,8 % ($p < 0,05$), а время агрегации тромбоцитов было меньше нормы на 29,8 % ($p < 0,05$). При тяжелой форме заболевания (II группа) агрегационная активность тромбоцитов была большей: степень и скорость агрегации превосходили норму на 50,2 и 90,7 % ($p < 0,05$) соответственно, а время агрегации было короче нормы на 44,0 % ($p < 0,05$) (Рисунок 1).

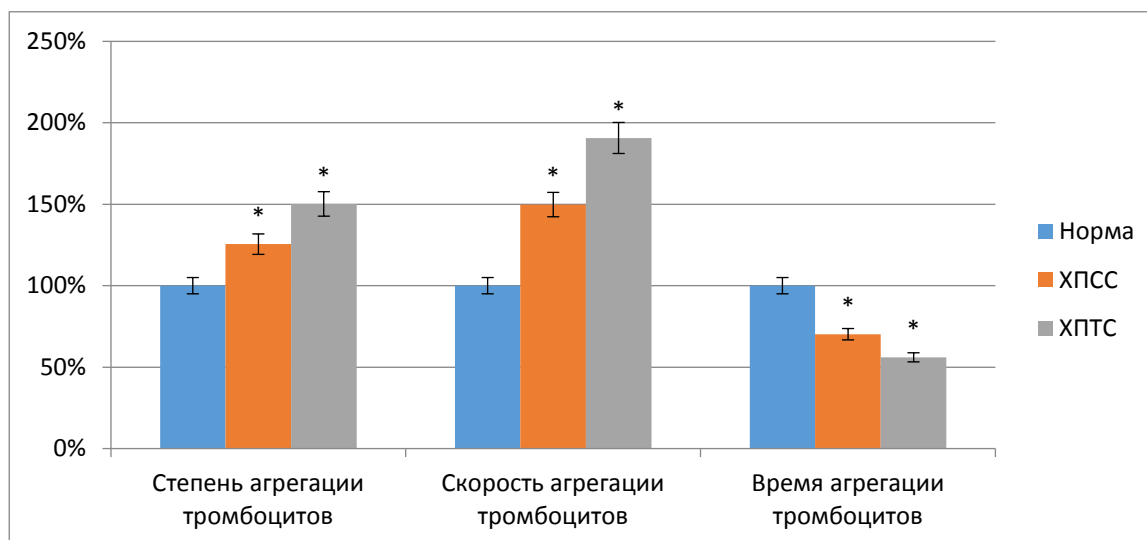


Рисунок 1 – Изменения показателей функциональной активности тромбоцитов при хроническом пародонтите средней и тяжелой степени тяжести

Примечание: * – статистически значимые отличия от нормы при $p < 0,05$

Исходя из вышесказанного можно сделать вывод, что при хроническом пародонтите отмечается заметное увеличение агрегационной способности тромбоцитов, причем при тяжелой степени патологии изменения более выражены.

Нами изучено состояние микроциркуляции тканей пародонта с использованием лазерной доплеровской флоуметрии. Показатель микроциркуляции в первой группе пациентов с хроническим пародонтитом средней степени тяжести до лечения был ниже значений нормы на 38,44% ($p < 0,05$). Отношение максимальных кардиальных и низких частот превышало норму на 58,33% ($p < 0,05$). Индекс эффективности микроциркуляции и показатель миогенного тонуса были ниже нормы на 13,95 и 37,21% ($p < 0,05$) соответственно. Показатель нейрогенного тонуса превышал референтный уровень на 16,94% ($p < 0,05$). Показатель шунтирования был понижен по сравнению с нормой на 35,64% ($p < 0,05$). На фоне стандартной терапии в период наблюдения (до 12 суток) отмечались некоторые изменения микроциркуляции. Однако, значения большинства исследованных показателей отличались от референтного уровня (Таблица 2).

Таблица 2 – Состояние микроциркуляции тканей пародонта при хроническом пародонтите среднетяжелой и тяжелой степени ($M \pm m$)

Показатель	Группа	ПМ	$\frac{A_{maxCF1}}{A_{maxLF}}$	$\frac{A_{maxHF1}}{A_{maxLF}}$	ИЭМ	НТ	МТ	ПШ			
Норма		42,4±3,3	0,24±0,02	0,65±0,05	1,29±0,06	1,24±0,05	1,29±0,07	1,01±0,05			
До лечения		I	26,1±1,5*	0,38±0,02*	0,75±0,03	1,11±0,04*	1,45±0,06*	0,81±0,04*	0,65±0,03*		
		II	18,8±1,4*	0,45±0,03*	0,86±0,04*	0,88±0,03*	1,65±0,05*	0,69±0,05*	0,25±0,04*		
Этапы наблюдения		6 суток		I	30,2±1,5*	0,35±0,03*	0,79±0,03	1,14±0,03*	1,40±0,04*	0,92±0,03*	0,74±0,04*
		6 суток		II	20,8±1,3*	0,39±0,04*	0,80±0,06*	0,94±0,05*	1,61±0,04*	0,89±0,03*	0,43±0,04*
		12 суток		I	37,1±2,1	0,37±0,05*	0,72±0,06	1,26±0,04	1,27±0,06	1,15±0,06	0,91±0,05*
		12 суток		II	28,1±2,6*	0,36±0,04*	0,75±0,05	1,01±0,05*	1,47±0,05*	1,09±0,03*	0,51±0,03*

Примечание: I – первая группа; II – вторая группа; * – статистически значимо по отношению к норме при $p < 0,05$; жирный шрифт – статистически значимо по отношению к данным первой группы при $p < 0,05$

Оценивая микроциркуляторные расстройства у пациентов с хроническим пародонтитом тяжелой степени, отметим, что нарушения микрогемодинамики в этой группе были более выражены, чем при среднетяжелой степени, что, безусловно, во многом определяет выраженность воспалительного процесса в тканях пародонта при такой тяжести патологии.

В последнее время все большее внимание в медицине уделяется генетическим исследованиям. Одной из задач работы явилось изучение генотипа при хроническом пародонтите с акцентом на исследования некоторых генов, ответственных за состояние системы гемостаза. Такого рода анализ представляет не только академический интерес, но и важное прикладное значение, поскольку от состояния системы гемостаза во многом зависит микроциркуляция – важнейший компонент патогенеза многих заболеваний, в том числе и хронического пародонтита.

Нами проведена диагностика генетических полиморфизмов ряда генов системы свертывания крови (метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*, *C677T*)), коагуляционного фактора VII (*G10976A*), ингибитора активатора плазминогена (*SERPINE1*, *5G(-675)4G*)) при помощи ряда молекулярно-генетических анализов.

Отметим, что статистическая оценка значимости встречаемости полиморфных генотипов и аллелей в группах больных хроническим пародонтитом разной формы тяжести, а также здоровых лиц проведена с помощью расчета критериев Хи-квадрат, Хи-квадрат с поправкой Йейтса, критерия ϕ , V. Крамера, К. Чупрова, и Пирсона (C').

Частоты генотипов и аллелей изучаемых полиморфных локусов генов системы гемостаза *MTHFR*, *F7* и *SERPINE1* представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Распределение частоты аллелей и генотипов генов системы свертывания крови

Группа	Аллель (n, %)		Генотип (n, %)		
<i>MTHFR (C677T)</i>					
	<i>C</i>	<i>T</i>	<i>C/C</i>	<i>C/T</i>	<i>T/T</i>
Норма (n=46)	37 (80,4)	9 (19,6)	32 (69,5)	10 (21,8)	4 (8,7)
I (n=34)	21 (61,8)	13 (38,2)	15 (44,1)	12 (35,2)	7 (20,6)
II (n=24)	7 (29,1)	17 (70,9)	2 (8,3)	10 (41,7)	12 (50,0)
<i>F7 (G10976A)</i>					
	<i>G</i>	<i>A</i>	<i>G/G</i>	<i>G/A</i>	<i>A/A</i>
Норма (n=46)	10,5 (22,9)	35,5 (77,1)	4 (8,2)	13 (28,8)	29 (63,0)
I (n=34)	14 (41,1)	20 (58,9)	7 (20,6)	14 (41,1)	13 (38,2)
II (n=24)	17 (70,9)	7 (29,1)	13 (54,1)	8 (33,3)	3 (12,6)
<i>SERPINE1 (5G(-675)4G)</i>					
	<i>G5</i>	<i>G4</i>	<i>G5/G5</i>	<i>G5/G4</i>	<i>G4/G4</i>
Норма (n=46)	38,5 (83,6)	7,5 (16,3)	33 (71,8)	11 (23,9)	2 (4,3)
I (n=34)	21 (61,8)	13 (38,2)	13 (38,2)	16 (47,0)	5 (14,8)
II (n=24)	7 (29,1)	17 (70,9)	4 (16,7)	6 (25,0)	14 (58,3)

При изучении распределения гена внутриклеточного фермента метаболизма метионина и фолата установлено, что частота генотипов гена *MTHFR* (*C/C*, *C/T* и *T/T*) у пациентов с хроническим пародонтитом средней степени тяжести составила 44,1, 35,2 и 20,6% ($\chi^2=6,82$, $p=0,07$ и $OR=3,69$ (1,35–10,04)). Вместе с тем встречаемость аллелей (*C* и *T*) гена метилентетрагидрофолатредуктаза в первой группе была зарегистрирована у 16,8 и 38,2% больных ($\chi^2=3,81$, $p=0,05$ и $OR=3,7$ (0,94–14,73)).

В результате проведенного анализа полимеразной цепной реакции у пациентов с тяжелой формой хронического пародонтита частота гомозиготного и гетерозиготного генотипа *C677T* гена *MTHFR* составила 8,3, 41,7 и 50,0% ($\chi^2=14,18$, $p=0,001$ и $OR=16,0$ (2,99–85,51)). При этом распределение генетических аллелей в той же группе составило 29,1 и 70,9% ($\chi^2=25,7$, $p=0,001$ и $OR=48,0$ (7,75–50,0)).

Проанализировав встречаемость генетического маркера *G10976A* гена *F7* при среднетяжелой форме болезни выявили статистически значимые различия. Установлено, что частота распределения генетических генотипов *G/G*, *G/A* и *A/A* и аллелей *G* и *A* составила 20,6,

41,1, 38,2, 41,1 и 58,9% ($\chi^2=3,01$, $p=0,08$ и $OR=2,4$ (0,89–6,52)).

При тяжелой форме хронического пародонтита частота встречаемости генотипов (*G10976G*, *G10976A* и *A10976A*) и аллелей (*G* и *A*) гена фактора VII встречалась у 54,1, 33,3, 12,6, 70,9 и 29,1 % ($\chi^2=6,35$, $p=0,01$ и $OR=5,94$ (1,35–26,1)).

С целью идентификации дополнительных факторов риска гемостатических расстройств при хроническом пародонтите разной тяжести была проведена оценка генетического маркера (*5G(-675)4G*) гена ингибитора активатора плазминогена (*SERPINE1*).

По ходу исследования, результаты генотипирования гена *PAI-1* у больных первой группы (с хроническим пародонтитом средней тяжести) в ассоциации со здоровыми носителями показали следующие результаты: частота встречаемости гомозиготного мажорного генотипа *G5/5G* – у 38,2%, гетерозиготного *G5/4G* – 47,0%, гомозиготного минорного *G4/4G* – 14,8% ($\chi^2=6,82$, $p=0,009$ и $OR=3,69$ (1,35–10,04), а аллелей (*G5* и *G4*) – у 61,8 и 38,2% ($\chi^2=5,04$, $p=0,02$ и $OR=6,34$ (1,09–36,9)).

Особый интерес представляло изучение частоты распределения генетического варианта гена ингибитора активатора плазминогена у пациентов второй группы на фоне тяжелой формы хронического пародонтита. Встречаемость частоты генотипов *5G/5G*, *5G/4G* и *4G/4G* составила 16,7, 25,0 и 58,3% при $\chi^2=29,2$, $p=0,001$ и $OR=57,7$ (9,46–150,6). При этом частоты распределения аллелей гена *SERPINE1* были: мажорного типа – у 29,1%, а модифицированного – у 70,9% при $\chi^2=4,62$ $p=0,03$ и $OR=4,5$ (1,06–18,9).

Таким образом, проанализировав частоту распределения генетического маркера *C677T* гена *MTHFR* у пациентов с хроническим пародонтитом разной степени тяжести и практически здоровых добровольцев установлено, что связь гетерозиготного генотипа (*C/T*) с исходом была сильная при среднетяжелой форме заболевания ($C'=0,29$), а гомозиготного (мутантного) варианта (*T/T*) – у больных тяжелой степенью ($C'=0,64$).

Важно отметить, анализ генетических исследований показал, что распределение мутантных генотипов *G10976A* и *A10976A*, а также аллели (*A*) гена *F7* было больше ассоциировано у пациентов с ХПСС ($C'=0,22$), а мажорного варианта *G10976G* и *G* при тяжелой форме патологии, что свидетельствует о том, что изменчивость гуанина (*G*) на аденин (*A*) в позиции 10976 ДНК, кодирующей ген фактора VII, носит защитную роль при ХП в виде снижения активности *F7* и уменьшения развития тромбообразования.

Проведенные исследования показали, что при хроническом пародонтите распространенность патологических аллелей некоторых генов системы гемостаза достоверно выше, чем в норме. Наличие данных мутаций в генотипе определяет предрасположенность к

гиперкоагулемии вследствие дефектов рецепторов-интегринов тромбоцитов и фибриногена.

Таким образом, результаты исследований в первых двух группах пациентов подтверждают, что в патогенезе хронического пародонтита важную роль играют нарушения микроциркуляции, которые сопряжены с изменениями свертывающей системы крови ($r=0,618 \div 0,744$, $p<0,05$). Показана взаимосвязь тяжести поражений тканей пародонта с указанными патогенетическими факторами. Полученный фактический материал позволяет установить патогенетический вектор в поиске адекватных схем терапии. Выбор пал на лазерную и метаболическую терапию, эффективность которой, по данным литературы, связана с улучшением микроциркуляции и коррекцией показателей гемостаза.

Установлено, что у пациентов с хроническим пародонтитом средней степени тяжести на фоне комплексной терапии отмечено снижение воспалительных явлений тканей пародонта. Отметим, что положительная динамика установлена по отношению всех исследованных показателей, причем статистически значимый эффект установлен уже к 6-м суткам терапии, а к 12-м суткам ряд показателей вплотную приближались к референтным значениям (Таблица 4).

Таблица 4 – Показатели воспалительного процесса в тканях пародонта у пациентов с хроническим пародонтитом среднетяжелой степенью на фоне комплексной терапии ($M \pm m$)

Показатель	Группа	Показатель		
		Упрощенный гигиенический индекс (ОHI-s), %	Проба Шиллера-Писарева, баллы	Пародонтальный индекс, баллы
Норма		0,98±0,06	1,63±0,11	0,11±0,008
При обращении	I	2,10±0,13*	4,84±0,19*	3,88±0,29*
	III	2,12±0,14*	4,79±0,21*	3,93±0,31*
6 суток	I	2,01±0,15*	3,72±0,21*	3,14±0,14*
	III	1,61±0,13*	2,13±0,19*	2,31±0,17*
12 суток	I	1,89±0,12*	2,70±0,23*	2,41±0,23*
	III	1,26±0,11*	1,89±0,20	1,04±0,19*

Примечание: I – первая группа; III – третья группа; * – статистически значимо по отношению к норме при $p<0,05$; жирный шрифт – статистически значимо по отношению к данным первой группы при $p<0,05$

Клинико-лабораторные исследования показали, что такого рода терапия оказалась эффективной и при тяжелой форме болезни. Отмечены значительные корригирующие ее влияния фактически на все исследованные показатели. Однако к концу периода наблюдения они существенно отличались от нормы (Таблица 5).

Таблица 5 – Показатели воспалительного процесса в тканях пародонта у пациентов с хроническим пародонтитом тяжелой степени на фоне комплексной терапии ($M \pm m$)

Показатель	Группа	Показатель			
		Маргинально-альвеолярный индекс (РМА), %	Индекс гигиены аппроксимальных поверхностей зубов (API), %	Индекс кровоточивости десневой борозды SBI, %	Проба Кулаженко, с
Норма		1,27±0,12	3,58±0,19	3,26±0,24	61,12±3,56
При обращении	II	34,91±3,07*	68,02±4,76*	69,97±4,16*	13,42±1,07*
	IV	35,27±2,90*	65,67±3,98*	70,25±4,59*	14,09±1,13*
6 суток	II	32,09±2,87*	61,87±4,63*	65,26±4,38*	16,07±2,08*
	IV	24,29±2,24*	53,09±3,18*	50,34±3,88*	26,21±2,34*
12 суток	II	25,99±2,34*	42,24±3,96*	47,99±4,37*	22,85±2,33*
	IV	13,32±1,96*	19,78±2,54*	31,23±3,76*	41,72±3,09*

Примечание: II – вторая группа; IV – четвертая группа; * – статистически значимо по отношению к норме при $p < 0,05$; жирный шрифт – статистически значимо по отношению к данным второй группы при $p < 0,05$

Исследования влияния комплексной терапии на состояние системы гемостаза пациентов с хроническим пародонтитом среднетяжелой степени показали, что заметные положительные сдвиги у ряда показателей установлены уже на 6-е сутки, а к 12-м суткам статистически значимые эффекты проявлялись еще и тем, что значения некоторых показателей свертывающей и фибринолитической систем вплотную приближались к норме (Таблица 6, Рисунок 2, 3).

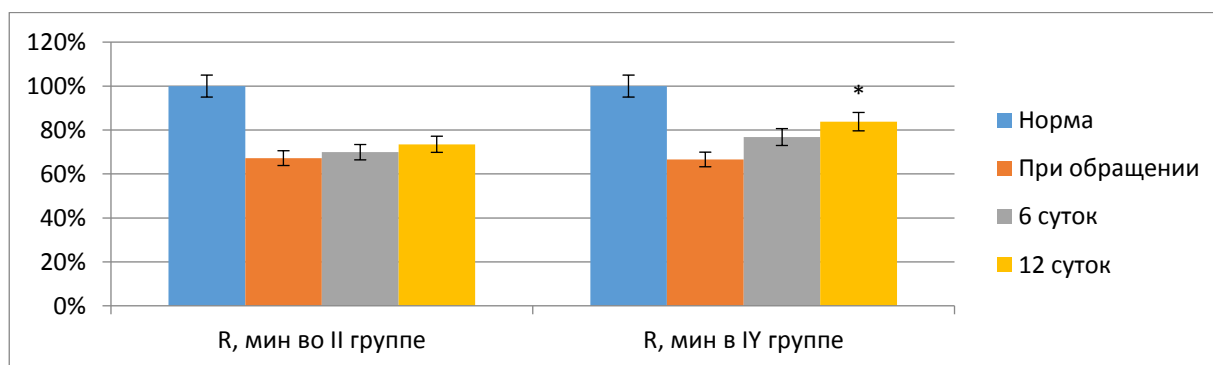


Рисунок 2 – Динамика изменений показателя времени реакции при хроническом пародонтите тяжелой степени

Примечание: * – статистически значимые отличия от II группы при $p < 0,05$

Таблица 6 – Показатели тромбозэластографии при хроническом среднетяжелом пародонтите на фоне комплексной терапии (M±m)

Показатель	Группа	R, мин	K, мин	МА, %	G, d/sc	EPL, %	CI, %	
Норма		3,02 ±0,09	0,99 ±0,05	59,17 ±1,19	7,93 ±0,22	1,20 ±0,05	0,11 ±0,005	
При обращении	I	2,30 ±0,10*	0,81 ±0,05*	71,02± 3,11*	9,09 ±0,52*	0,91 ±0,04*	0,19 ±0,010*	
	III	2,32 ±0,11*	0,80 ±0,04*	72,34± 3,20*	9,12 ±0,48*	0,89 ±0,05*	0,20 ±0,013*	
Сроки лечения	6 сутки	I	2,42 ±0,12*	0,82 ±0,04*	73,04 ±3,26*	8,78 ±0,42*	0,94 ±0,05*	0,18 ±0,010*
		III	2,67 ±0,13*	0,85 ±0,06*	66,02 ±2,94*	7,27 ±0,45*	1,05 ±0,06*	0,16 ±0,007*
	12 сутки	I	2,55 ±0,13*	0,86 ±0,05*	71,83 ±2,95*	8,48 ±0,51	0,98 ±0,05*	0,14 ±0,020
		III	2,94 ±0,13	0,98 ±0,04	60,12 ±2,25*	8,02 ±0,51	1,13 ±0,04	0,18 ±0,017

Примечание: I – первая группа; III – третья группа; * – статистически значимо по отношению к норме при $p < 0,05$; жирный шрифт – статистически значимо по отношению к данным первой группы при $p < 0,05$

У пациентов с хроническим тяжелым пародонтитом корректирующее влияние комплексной терапии на систему гемостаза было менее выраженным. Только к 12-м суткам лечения отмечен статистически значимый эффект. Однако значения гемостатических показателей еще существенно отличались от нормы.

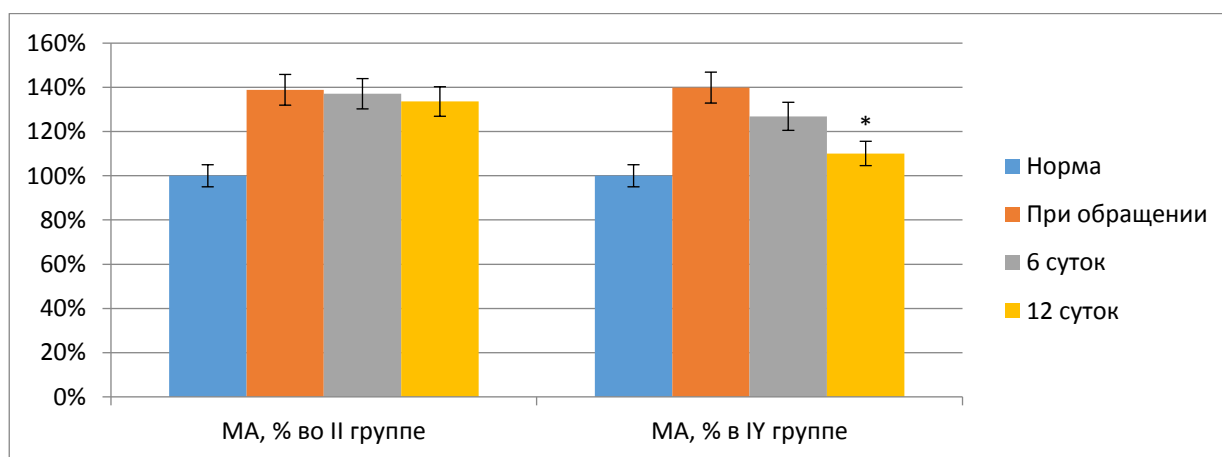


Рисунок 3 – Динамика изменений показателя максимальной амплитуды при хроническом пародонтите тяжелой степени

Примечание: * – статистически значимые отличия от II группы при $p < 0,05$

Таким образом, при комплексной терапии больных хроническим пародонтитом различной тяжести происходит заметное благоприятное воздействие на системы гемостаза. Однако, следует отметить и другое, что эффективность терапии при тяжелой форме патологии была меньшей.

Нами установлено, что на фоне комплексной терапии отмечено восстановление микроциркуляции у больных различной тяжестью болезни. Так, у пациентов с хроническим пародонтитом среднетяжелой степени исследованные показатели микроциркуляции подвергались существенным изменениям уже через 6 суток терапии, а к 12-м суткам их значения приближались к референтному уровню.

Отмечено существенное влияние комбинированной терапии на состояние системы микроциркуляции пародонта и при хроническом пародонтите тяжелой степени (Таблица 7).

Таблица 7 – Состояние микроциркуляции тканей пародонта при хроническом пародонтите тяжелой степени на фоне комбинированной терапии, $M \pm m$

Показатель	Группа	ПМ	$\frac{A_{maxCF1}}{A_{maxLF}}$	$\frac{A_{maxHF1}}{A_{maxLF}}$	ИЭМ	НТ	МТ	ПШ	
Норма		42,4±3,3	0,24±0,02	0,65±0,05	1,29±0,06	1,24±0,05	1,29±0,07	1,01±0,05	
До лечения		II	18,8±1,4*	0,45±0,03*	0,86±0,04*	0,88±0,03*	1,65±0,05*	0,69±0,05*	0,25±0,04*
		IV	19,1±1,7*	0,43±0,03*	0,81±0,03*	0,85±0,04*	1,70±0,06*	0,71±0,04*	0,27±0,02*
Этапы наблюдения	6 суток	II	20,8±1,3*	0,39±0,04*	0,80±0,06*	0,94±0,05*	1,61±0,04*	0,89±0,03*	0,43±0,04*
		IV	26,2±1,6*	0,30±0,02*	0,75±0,05*	1,08±0,06*	1,50±0,05*	1,04±0,04*	0,56±0,05*
	12 суток	II	28,1±2,6*	0,36±0,04*	0,75±0,05	1,01±0,05*	1,47±0,05*	1,09±0,03*	0,51±0,03*
		IV	36,3±2,2*	0,27±0,03	0,67±0,04	1,14±0,04	1,33±0,04	1,20±0,04	0,75±0,05*

Примечание: II – вторая группа; IV – четвертая группа; * – статистически значимо по отношению к норме при $p < 0,05$; жирный шрифт – статистически значимо по отношению к данным второй группы при $p < 0,05$.

Таким образом, результаты исследований по оценке микроциркуляции при хроническом пародонтите на фоне комбинированной терапии показали ее патогенетическую направленность, что проявилось в существенной коррекции основных показателей. Следует отметить, что эффективность такого рода лечения зарегистрирована как при среднетяжелой, так и тяжелой формах заболевания. Немаловажное значение имеет и выявленный факт, что

существенная результативность терапии по ряду показателей микроциркуляции отмечена уже через 6 суток, а через 12 суток – фактически по всем исследованным параметрам микрогемоциркуляции.

Как указано выше, у больных тяжелым пародонтитом обнаружены существенные вариации полиморфизма генов системы гемостаза, что позволило нам проследить влияние комбинированной терапии в зависимости от полиморфизма исследованных генов.

Нами получены весьма интересные для науки и практики результаты. Установлено, что выраженность воспалительного процесса в тканях пародонта у пациентов с тяжелым хроническим пародонтитом на фоне комплексной терапии зависит от полиморфизма генов системы гемостаза. Оказалось, что в группе пациентов, имеющих полиморфизм гена 5G(-675)4G SERPINE1, эффективность комбинированной терапии была выше (Рисунок 4).

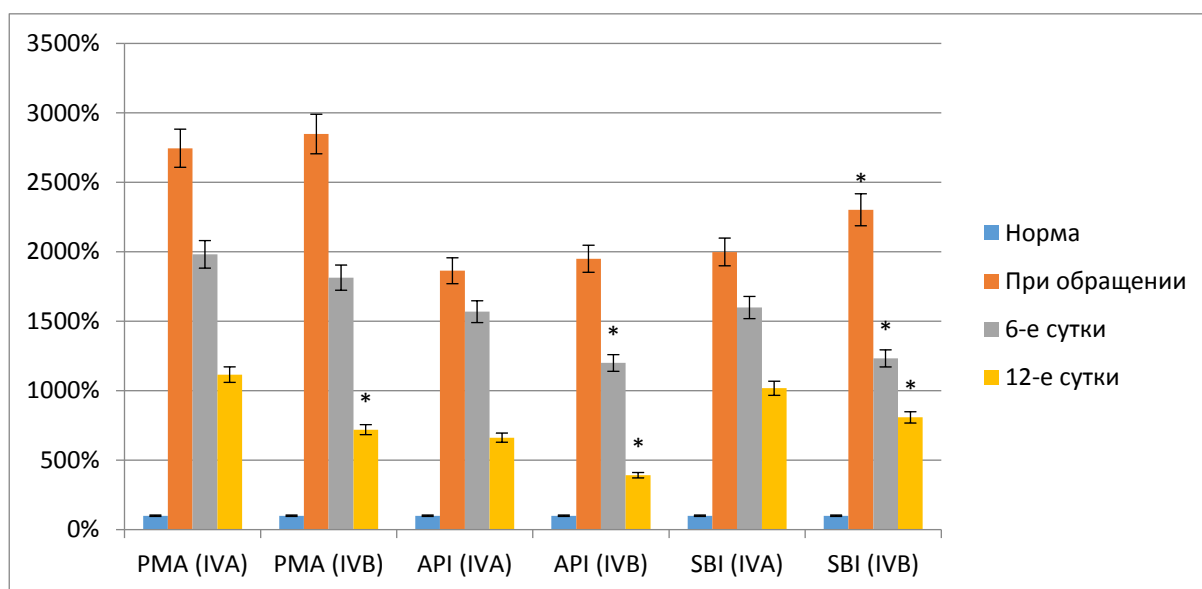


Рисунок 4 – Динамика некоторых показателей состояния тканей пародонта у пациентов с хроническим пародонтитом тяжелой степени на фоне комплексной терапии при полиморфизме исследованного гена

Примечание: *– статистически значимые отличия от IV A группы при $p < 0,05$

Нами установлено, что сравнительно высокая эффективность терапии была сопряжена с ее способностью у пациентов этой подгруппы в большей степени влиять на состояние системы гемостаза. Сравнивая показатели обеих групп, нами установлено, что у больных IVB группы через 6 суток показатели времени реакции, времени образования сгустка и расчётного процента лизиса были выше таковых IVA группы на 16,9, 12,2 и 10,0 % ($p < 0,05$) соответственно, а максимальной амплитуды ниже на 18,0 % ($p < 0,05$). На 12-е сутки показатели времени реакции, времени образования сгустка и расчётного процента лизиса так же были

выше на 19,2, 9,1 и 15,9 % ($p<0,05$) соответственно, а показатели максимальной амплитуды, прочности сгустка и коагуляционного индекса ниже на 14,6, 9,5 и 45,4 % ($p<0,05$) соответственно (Рисунок 5).

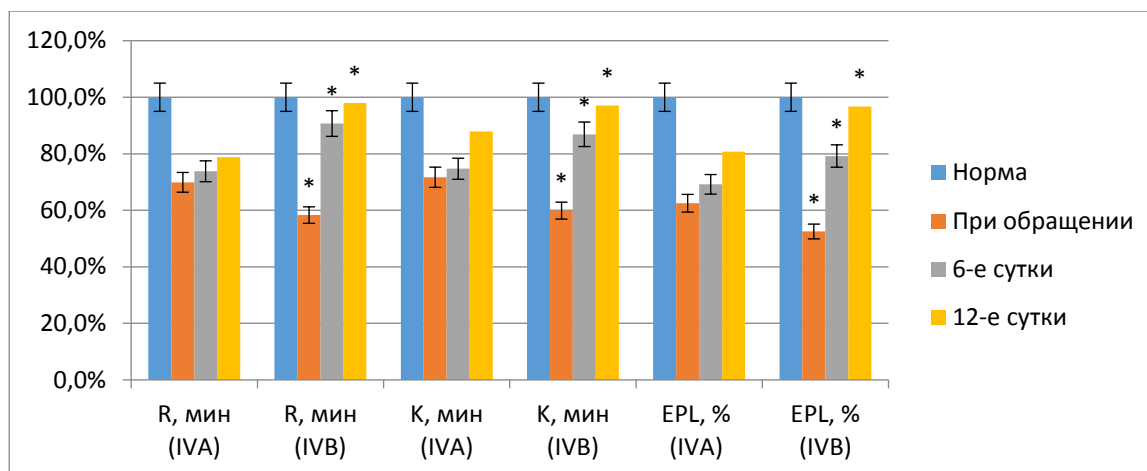


Рисунок 5 – Изменения некоторых показателей системы гемостаза при ХПТС на фоне комплексной терапии при полиморфизме исследованного гена

Примечание: *– статистически значимые отличия от IV A группы при $p<0,05$

Отметим, что состояние микроциркуляции у пациентов с тяжелым хроническим пародонтитом на фоне комплексной терапии при полиморфизме гена 5G(-675)4G SERPINE1 также подвергалось большей модификации (рисунок 6).

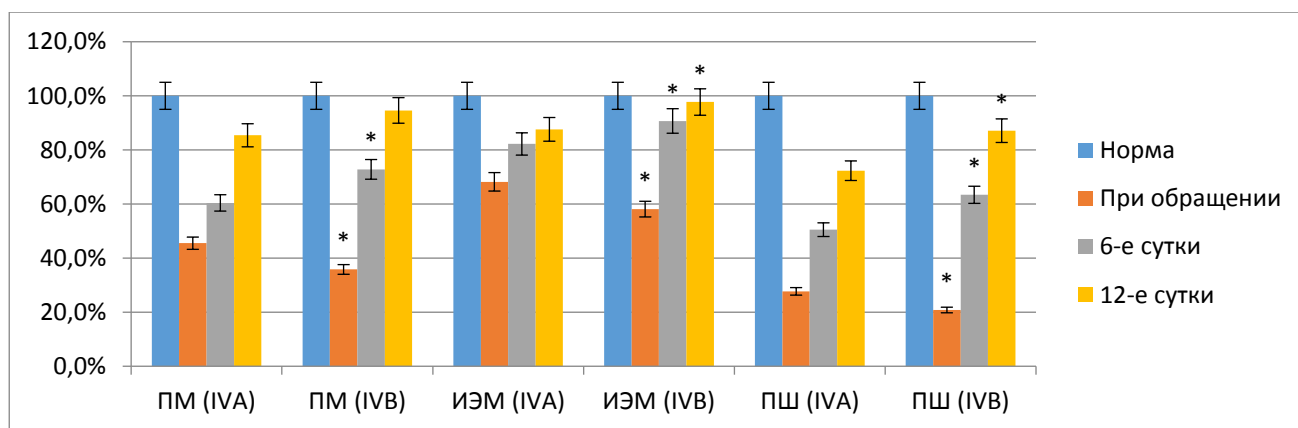


Рисунок 6 – Изменения показателей микроциркуляции (ПМ), шунтирования (ПШ), индекса эффективности микроциркуляции (ИЭМ) при ХПТС на фоне комплексной терапии при полиморфизме исследованного гена

Примечание: *– статистически значимые отличия от IV A группы при $p<0,05$

Сравнивая показатели обеих групп, нами зарегистрировано, что у больных IVB группы через 6 суток комплексной терапии показатели микроциркуляции, шунтирования, индекса

эффективности микроциркуляции и миогенного тонуса были выше таковых в IVA группе на 12,5, 21,9, 8,5 и 13,9 % ($p < 0,05$) соответственно, а через 12 суток исследованные показатели вплотную приближались к референтным значениям.

Во многом аналогичные данные прослежены и у пациентов, имевших полиморфизм гена MTHFR (C677T). При проведении комплексного лечения, включающего лазерную терапию и мексикор, эффект в коррекции ряда клинико-лабораторных показателей у этой группы пациентов хроническим пародонтитом тяжелой степени оказался более значимым.

Отметим, что при полиморфизме третьего изученного гена (FVII (G10976A)) заметных изменений исследованных клинико-лабораторных показателей у пациентов хроническим пародонтитом тяжелой степени не выявлено.

Таким образом, результаты исследований по оценке влияния комбинированной терапии на состояние системы гемостаза и микроциркуляции у пациентов с тяжелым хроническим пародонтитом при полиморфизме генов системы гемостаза показали, что при наличии у пациентов такого рода генотипа положительные эффекты влияния предложенной патогенетической схемы лечения оказались более значимыми.

Анализируя полученные результаты, отметим, что проведенные клинико-лабораторно-инструментальные исследования показывают, что лечение хронического генерализованного пародонтита будет наиболее эффективным при своевременной коррекции одних из основных звеньев патогенеза воспалительного процесса – нарушений в системе гемостаза и микроциркуляции. Большая необходимость в указанном подходе возникает при выраженном воспалительном процессе, с высоким уровнем затратности метаболических и клеточных ресурсов, большими нарушениями транскапиллярного обмена. В целом показано, что лазерная и метаболическая терапия существенно повышает противовоспалительную резистентность организма при этой патологии за счет купирования одних из значимых триггерных механизмов повреждения.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Полученные результаты работы, определяя важность гемостатических расстройств и нарушений микроциркуляции в патогенезе хронического пародонтита, устанавливают их сопряженность с полиморфизмом генов системы гемостаза. В силу того, что в патогенезе хронического пародонтита важную роль играют и другие патологические процессы, имеются веские основания для аргументированного исследования полиморфизма и других генов, в частности антиоксидантной системы. В целом это явится фундаментом для персонализированного подхода в лечении этой тяжелейшей хронической патологии.

ВЫВОДЫ

1. При хроническом пародонтите степень модификации системы гемостаза и изменения микроциркуляции находятся в зависимости не только с выраженностью морфофункциональных изменений тканевых структур пародонта (тяжестью болезни), но и с полиморфизмом генов системы гемостаза.

2. Наиболее часто полиморфизм указанных генов системы гемостаза (*C677T MTHFR* и особенно *5G(-675)4G SERPINE1*) встречается при хроническом пародонтите тяжелой степени. У такого рода пациентов отмечается низкая патогенетическая эффективность стандартизированной терапии на фоне высокой толерантности системы гемостаза к восстановлению.

3. Повышение темпа коррекции гемостатических расстройств (по данным ТЭГ, реактивное время удлинялось на 10,3-15,3 %, максимальная амплитуда уменьшалась на 9,6-16,3 %) отмечается при включении в лечение лазерной и метаболической (мексикор) терапии. При этом сравнительно быстрее происходит восстановление микроциркуляции и уменьшение явлений воспаления тканей пародонта.

4. Существенная патогенетическая направленность комбинированной схемы терапии отмечается при хроническом пародонтите тяжелой степени с наличием у пациентов полиморфизмов *C677T MTHFR* и особенно *5G(-675)4G SERPINE1*. Уже через 6 суток терапии происходит существенная коррекция явлений гиперкоагулемии и угнетения фибринолиза, отмечается увеличение показателя микроциркуляции на 20,7 %, индекса эффективности микроциркуляции – на 21,7 %.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для повышения результативности лечения хронического генерализованного пародонтита в комплексное лечение следует включать лазерную терапию и препарат метаболического типа действия мексикор: трансдермальные сеансы низкоинтенсивного лазерного излучения при длине волны 635 нм в проекции кубитальной вены в течение 10 минут с 2-х сторон и местно в области альвеолярного отростка в течение 2-5 минут (по возрастанию времени воздействия с шагом 30 с в день, максимальное время воздействия 5 мин) ежедневно в течение 12 дней и мексикор по 1 капсуле (100 мг) 3 раза в сутки.

Для оценки эффективности лечения рекомендуется использовать тромбоэластографию, которая позволяет полноценно оценить динамику изменений в системе гемостаза. При сохранении существенных гемостатических расстройств в течение 6 суток следует считать терапию недостаточно патогенетически эффективной.

Для повышения эффективности терапии хронического генерализованного пародонтита необходимо выявлять носительство полиморфных вариантов генов системы гемостаза, определяющих повышенный риск свертывания крови и нарушение микроциркуляции, и на этой основе устанавливать периодичность курсов комплексного лечения.

СПИСОК ТРУДОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. * Кондюрова, Е.В. Метаболические эффекты комбинированной терапии при хроническом пародонтите / Е.В. Кондюрова, А.П. Власов, Е.В. Дерябина, Р.А. Адамчик, В.В. Акимов, Э.И. Полозова, Е.А. Ташина // **Ульяновский медико-биологический журнал.** – 2018. – № 1. – С. 86-93.

2. Кондюрова, Е.В. Патогенетическое обоснование нового подхода в метафилактике хронического генерализованного пародонтита / Е.В. Кондюрова, Т.И. Власова, В.А. Трофимов, А.П. Власов, Е.А. Ташина, Р.А. Адамчик, В.В. Акимов // **Вестник Башкирского государственного медицинского университета.** – 2018. – № 6. – С. 54–65.

3. Кондюрова, Е.В. Роль комбинированной терапии в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита / Е.В. Кондюрова, Т.И. Власова, Э. И. Полозова, Е.В. Дерябина, Е.А. Ташина // **Материалы Огарёвских чтений.** Саранск. – 2018. – С. 347–349.

4. Власова, Т.И. Комбинированная терапия в коррекции расстройств в системе гемостаза при хроническом пародонтите / Т. И. Власова, Е.В. Кондюрова, Е.В. Дерябина, В.В. Акимов, Е.А. Ташина // **Материалы XXII научно-практической конференции молодых ученых, аспирантов и студентов Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н. П. Огарёва** : в 3 ч. [Электронный ресурс]. – Саранск : Изд-во Мордов. унта. – 2019. – С. 363–369.

5. * Трофимов, В.А. Изучение генетических особенностей кодирования антиоксидантных ферментов при хроническом генерализованном пародонтите / В.А. Трофимов, Т.И. Власова, Е.В. Кондюрова, В.В. Акимов, Е.А. Ташина // **Известия высших учебных заведений. Поволжский регион.** – 2018. – № 4. – С. 106–115.

6. * Кондюрова, Е.В. Клинико-лабораторная эффективность включения Ремаксолола в комплексное лечение пациентов с хроническим пародонтитом / Е.В. Кондюрова, Т.И. Власова, Р.А. Адамчик, А.П. Власов, Е.А. Ташина, В.В. Акимов, Е.В. Дерябина // **Экспериментальная и клиническая фармакология.** – 2019. – Т. 82. – № 3. – С. 22–27.

7. Власова, Т.И. Комбинированная терапия в коррекции расстройств в системе гемостаза при хроническом пародонтите / Т.И. Власова, Е.В. Кондюрова, Е.В. Дерябина, В.В. Акимов, Е.А. Ташина // **XLVII Огарёвские чтения: материалы науч. конф.** : в 3 ч.

[Электронный ресурс]. Саранск. – 2019. – С. 344–349.

8. * Кондюрова, Е.В. Состояние тромбоцитарного звена системы гемостаза в патогенезе прогрессирования хронического пародонтита / Е.В. Кондюрова, Т.И. Власова, В.А. Трофимов, А.П. Власов, Р.А. Адамчик, В.В. Акимов, Е.А. Ташина // **Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова**. – 2019. – Т. 27. – №2. – С. 209-218. doi:10.23888/PAVLOVJ 2019272209-218.

9. * Кондюрова, Е.В. Модуляция структурно-функционального состояния форменных элементов крови при хроническом пародонтите / Е.В. Кондюрова, В.А. Трофимов, Т.И. Власова, В.В. Акимов, Е.А. Ташина, Р.А. Адамчик, А.С. Федоськина // **Ульяновский медико-биологический журнал**. – 2019. – № 4. – С. 82–90. DOI 10.34014/2227-1848-2019-4-82-90.

10. * Власова, Т.И. Кислородтранспортная способность эритроцитов при хроническом пародонтите / Т.И. Власова, А.Н. Сидоренко, Е.В. Кондюрова, Е. А. Ташина, В.В. Акимов, А.С. Федоськина, Д.Д. Косынкина // **Вестник Уральской медицинской академической науки**. – 2020. – Т. 17. – №1. – С. 33–41. <https://www.peelibrary.ru/item.asp?id=43171921>.

11. * Власова, Т.И. Полиморфизм некоторых генов системы гемостаза при различной тяжести хронического пародонтита / Т.И. Власова, Е.В. Кондюрова, В.В. Акимов, Е.А. Ташина, И.С. Ал-Кубаиси, А.С. Федоськина // **Современные проблемы науки и образования**. – 2020. – № 5; URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=30167> (дата обращения: 05.10.2020).

Патент на изобретение № 2691304 Российская Федерация, МПК А01N 33/00 (2006.01). Способ прогнозирования течения хронического пародонтита / Кондюрова Е.В., Власова Т.И., Дерябина Е.В., Власов А.П., Ташина Е.А. [и др.]; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва» – 2018124845 ; заявл. 06.07.2018 ; опубл. 11.06.2019, Бюл. № 17. – 2 с.

* – работа опубликована в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- API – индекс гигиены апроксимальных поверхностей зубов
ИЭМ – индекс эффективности микроциркуляции
MT – миогенный тонус
НТ – нейрогенный тонус
ОНИ-s – упрощенный гигиенический индекс
PMA – маргинально-альвеолярный индекс
ПМ – показатель микроциркуляции
ПШ – показатель шунтирования
SBI – индекс кровоточивости десневой борозды
 $\left(\frac{A_{\max CF1}}{A_{\max LF}}\right)$ – отношения максимальных кардиальных и низких частот
 $\left(\frac{A_{\max HF1}}{A_{\max LF}}\right)$ – отношения максимальных быстрых и низких частот
параметр G – общая прочность сгустка
параметр K – время образования сгустка
параметр R – реактивное время
показатель CI – коагуляционный индекс
показатель EPL – расчетный процент лизиса
показатель MA – максимальная амплитуда
ХПСС – хронический пародонтит средней степени тяжести
ХПТС – хронический пародонтит тяжелой степени тяжести