

На правах рукописи

МИРОНОВ АЛЕКСЕЙ ЮРЬЕВИЧ

**ПРОФИЛАКТИКА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ
ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ ЗУБОВ
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

3.1.7. Стоматология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Саратов-2025

Работа выполнена в ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России

Научный руководитель:

Ерокина Надежда Леонидовна – доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Панин Андрей Михайлович – доктор медицинских наук, профессор; ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; кафедра пропедевтики хирургической стоматологии; заведующий кафедрой;

Тарасенко Светлана Викторовна – доктор медицинских наук, профессор; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); кафедра хирургической стоматологии; заведующая кафедрой.

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

Защита состоится «__» _____ 2025 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.066.02 на базе ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России по адресу: 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России и на сайте организации www.sgmtu.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного
совета доктор медицинских наук, профессор

Л.В. Музурова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Сахарный диабет (СД) является одной из глобальных проблем общественного здравоохранения. Так, по данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF Diabetes Atlas), в 2021 году в мире насчитывалось 537 млн человек, страдающих СД, а его распространенность составила 10% мирового населения в возрасте от 20 до 79 лет (Тажиева А.Е. с соавт., 2016; Gandhi N., 2014; Ogurtsova K., 2017; Cho N.H., 2018; Blonde L. et al., 2022; Russo M.P. et al., 2023).

У больных СД нарушается обмен веществ, трофика тканей, изменяются функции внутренних органов и систем организма. Это отражается на местном иммунитете полости рта, способствуя утяжелению течения воспалительных заболеваний и осложняя заживление послеоперационных ран (Трунин Д.А., Чистякова М.С., 2015). Несмотря на более частое удаление зубов в молодом и среднем возрасте, у пациентов с СД заживление лунок часто сопровождается осложнениями (Митченко М.П., 2015), что требует проведения профилактических и лечебных мероприятий. Далеко не все пациенты с сопутствующим заболеванием СД получают полноценную стоматологическую помощь (Султаншина А.Р. с соавт., 2021). Анализ литературы свидетельствует о важности проблемы оказания хирургической стоматологической помощи больным с эндокринологическими заболеваниями (Наумова В.Н. с соавт., 2013).

Методы физиотерапии стали важной составляющей профилактики, диагностики и лечения заболеваний стоматологического профиля. Они применимы до и после хирургического вмешательства (Лепилин с соавт., 2018, 2020; Феоктистова К.Е., 2019; Ерокина Н.Л. с соавт., 2023; Чобанян А.Г. с соавт., 2023 и др.). Применение физических факторов становится важным компонентом в лечении пациентов с СД. Одним таким фактором является излучение лазера. Лазеротерапия – это использование с лечебно-профилактическими целями низкоэнергетического лазерного излучения.

В основе его воздействия на биологические системы лежат фотофизические, фотохимические, фотобиологические процессы (Феоктистова К.Е., 2019). Лазер детерминирует выраженный противовоспалительный эффект путем устранения дисбаланса цитокиновой регуляции, нормализует обмен веществ, регенерацию тканей (Вырмаскин С.И. с соавт., 2015; Ерокина Н.Л. с соавт., 2023).

Представляется актуальным применение физиотерапии в стоматологии у пациентов с СД, в том числе лазеротерапии, для профилактики воспалительных осложнений после хирургических вмешательств (удаления зуба).

Степень разработанности темы исследования

Широкая распространенность СД 2-го типа определяет важность рационального и эффективного подхода к пациентам с этой патологией. Известно, что у больных СД 2-го типа нарушена трофика тканей, что утяжеляет заживление ран (в том числе послеоперационных) инфекционно-воспалительным процессом. Под влиянием бактериальной пленки в полости рта при СД 2-го типа нарушаются адаптивные и врожденные реакции иммунитета, развивается воспаление с выделением медиаторов. В настоящий момент информации о постэкстракционном заживлении лунок зубов на фоне СД 2-го типа недостаточно. Поиск новых биомаркеров для оценки эффективности профилактики и лечения воспалительных осложнений после хирургических вмешательств у больных СД 2-го типа представляется актуальной задачей. Также нет полноценной тактики профилактики осложнений у пациентов с нарушением углеводного обмена после удаления зубов, что определяет актуальность данной проблемы.

Цель исследования

Целью является разработка программы диагностики активности регенераторных процессов в лунке зуба и обоснование использования лазеротерапии для профилактики воспалительных осложнений после удаления зубов у больных сахарным диабетом 2-го типа.

Задачи исследования:

1. Установить роль медиаторов иммунорегуляторных процессов (цитокинов, хемокинов и факторов роста) в заживлении лунки удаленного зуба и изучить возможность использования локального уровня этих показателей для оценки активности репаративных процессов.

2. Выявить особенности течения репаративных процессов в лунках удаленных зубов у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа по данным динамики клинических и лабораторных показателей.

3. Оценить эффективность лазеротерапии с использованием аппарата «Интрадонт» для профилактики воспалительных осложнений после удаления зубов у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Научная новизна исследования:

1. Определены параметры, характеризующие протекание нормальных репаративных процессов в лунке удаленного зуба на основании изучения уровня цитокинов, хемокинов и факторов роста у здоровых людей.

2. Выявлены прогностические критерии развития воспалительных осложнений у больных с СД 2-го типа, основанные на данных динамики лабораторных показателей, включающих изучение локального цитокинового статуса и факторов роста.

3. На базе клинических и лабораторных показателей доказан противовоспалительный эффект лазеротерапии с использованием аппарата «Интрадонт» после удаления зубов у больных СД 2-го типа.

Теоретическая и практическая значимость работы

Комплексное обследование, включающее изучение уровня цитокинов, хемокинов и факторов роста, дает возможность оценить течение репаративных процессов в лунке удаленного зуба.

Применение курса лазеротерапии с использованием аппарата «Интрадонт» позволяет предупредить развитие воспалительных осложнений и способствует благоприятному течению процесса заживления лунок

удаленных зубов у больных СД 2-го типа.

Методология и методы исследования

Исследование является рандомизированным, контролируемым. Его методологической основой послужило обобщение данных литературы по проблеме лечения пациентов с хроническим периодонтитом на фоне СД. Для достижения цели исследования и решения поставленных задач выполнено изучение литературы. Также обследовано 100 человек. 75 пациентов имели заболевание «хронический периодонтит», из них у 50 было нарушение углеводного обмена (СД 2-го типа). В работе использованы клинические, лабораторные методы исследования.

Все необходимые для статистического анализа (расчета средних арифметических величин, среднего квадратичного отклонения при описании количественных показателей, имеющих нормальное распределение, изучения медианы и интерквартильного интервала, нижнего и верхнего квартилей) данные больных отражали в электронных базах. Для определения достоверности различия между группами при нормальном распределении рассчитывался t-критерий Стьюдента, при неравномерности распределения данных – U-критерий Манна – Уитни. Для исследования связи признаков рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона (r). Все проведенные исследования одобрены этическим комитетом ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России (протокол №4 от 5.12.2017).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Комплексная программа диагностики, включающая изучение динамики медиаторов иммунорегуляторных процессов (локального уровня цитокинов, хемокинов и факторов роста) позволяет проводить оценку течения репаративных процессов в лунке удаленного зуба.
2. У больных СД 2-го типа в связи с иммунорегуляторными нарушениями отмечается снижение активности репаративных процессов и более длительное заживление лунок после удаления зубов.
3. Лазеротерапия с использованием аппарата «Интрадонт» у

больных сахарным диабетом 2-го типа позволяет устранить иммунорегуляторные нарушения и предупредить развитие воспалительных осложнений после удаления зубов, что способствует благоприятному течению процесса заживления ран.

Степень достоверности

Определяется достаточным количеством пациентов, включенных в исследование, у которых анализировались результаты клинического и лабораторного обследования. Все данные получены с использованием современных методов обследования, применением специальных программ статистического анализа.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в работу отделений челюстно-лицевой хирургии и эндокринологии МУЗ «Городская больница №9» г.Саратова, стоматологической поликлиники УКБ №1 им. С.Р. Миротворцева, в учебный процесс кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Апробация работы

Основные положения диссертации представлены на X Юбилейном Международном конгрессе «Современные аспекты профилактики стоматологических заболеваний» (Москва, 2018); XI Международном конгрессе «Современные аспекты профилактики стоматологических заболеваний» (Москва, 2019); V Российском конгрессе лабораторной медицины (Москва, 2019); VIII съезде Научного медицинского общества анатомов, гистологов и эмбриологов (Воронеж, 2019); научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы физиотерапии, курортологии и медицинской реабилитации» (Ялта, 2019); Нижневолжском стоматологическом форуме (Волгоград, 2021). Диссертация обсуждалась на заседании проблемной комиссии по стоматологии, офтальмологии, оториноларингологии ФГБОУ ВО «Саратовский

государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Саратов, 2024).

Личный вклад автора

Автором сформулированы цель, задачи и разработан дизайн исследования, набран клинический материал. Самостоятельно выполнялось стоматологическое обследование, забор материала для лабораторных исследований, лечение, в том числе лично проведено удаление зубов у пациентов с хроническим периодонтитом. Осуществлен мониторинг основных параметров в ходе динамического наблюдения пациентов, анализ научно-практических данных.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 работ, отражающих ее основное содержание, 4 статьи в журналах, входящих в Перечень ВАК Минобрнауки России для публикации основных научных результатов диссертационного исследования, из них одна научная работа в журнале, включённом в международную базу данных Web of Science.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 124 страницах машинописного текста, включает 10 таблиц и 21 рисунок. Состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной описанию материалов и методов исследования, двух глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций. Список литературы содержит 180 источников, из них 88 отечественных и 92 – зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика обследованных больных и методы исследования

Всего обследовано 100 человек, у 75 из которых диагностировано воспалительное заболевание периодонта – хронический фиброзный периодонтит, потребовавший экстракции зуба. У 50 из 75 обследованных пациентов с хроническим периодонтитом имелись нарушения углеводного обмена – СД 2-го типа. Остальные 25 пациентов с хроническим периодонтитом по результатам проведённого лабораторного исследования расстройств углеводного обмена не имели.

Лечение пациентов с хроническим периодонтитом проводилось в период с 2017 по 2022 год в МУЗ ГКБ №9 г. Саратова. Больные с хроническим периодонтитом в сочетании с СД находились в одинаковых условиях стационарного режима, наблюдение продолжалось и после выписки на амбулаторное лечение. Лечение пациентов группы сравнения, с хроническим периодонтитом без нарушения углеводного обмена, осуществлялось в стоматологической поликлинике УКБ №1 имени С.Р. Миротворцева СГМУ.

Все обследованные лица были разделены на четыре группы. В первую основную группу вошли 25 пациентов с хроническим периодонтитом и СД 2-го типа, получавшие в послеэкстракционный период физиотерапевтическое лечение – лазеротерапию с использованием аппарата «Интрадонт». Сравнение проводилось с больными (25 человек), страдающими хроническим периодонтитом на фоне СД 2-го типа, но не получавшими физиотерапевтического лечения в послеэкстракционный период – вторая группа. Для сравнения была также взята третья группа, в которую вошли 25 пациентов без нарушения углеводного обмена, которым зубы удалялись по поводу хронического периодонтита. В четвёртую группу вошли 25 практически здоровых добровольцев.

Дизайн проведенного исследования представлен на рис. 1.



Рис. 1. Дизайн исследования

Методы исследования

Всем обследованным проводились специальное стоматологическое и дополнительные исследования. Выясняли анамнез, общее состояние здоровья, осуществлялось ли раньше физиотерапевтическое лечение. Выявляли характер трудовой деятельности пациента и наличие вредных привычек.

При обследовании пациентов с СД 2-го типа руководствовались приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 11 декабря 2007 г. № 748 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с инсулиннезависимым сахарным диабетом (2-й тип)». Для оценки степени компенсации углеводного обмена у наблюдавшихся пациентов с СД

исследовали содержание в крови гликированного гемоглобина. Учитывался средний уровень глюкозы крови (mmol/L), отсутствие дислипидемии по содержанию в крови таких показателей, как холестерин, холестерин липопротеидов невысокой плотности, холестерин липопротеидов высокой плотности, триглицериды. При исследовании мочи обращали внимание на наличие кетонурии и микроальбуминурии. Операцию удаление зуба выполняли только при компенсированной форме СД.

Проводили осмотр полости рта. Клиническое состояние полости рта оценивали с помощью индекса гигиены Грина – Вермиллиона, индекса КПУ (К – количество кариозных зубов, П – пломбированных, У – удаленных).

Материалом для исследования уровня цитокинов и факторов роста служила кревикулярная жидкость здоровых людей и жидкостная часть содержимого лунок удаленных зубов. Определение уровня цитокинов проводили с помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа. Исследование провоспалительных (интерлейкинов (IL) 1 β , 6, 8, моноцитарного хемотаксического протеина (MCP) 1) и противовоспалительного (рецепторного антагониста (RAIL1)) цитокинов, а также фактора роста (VEGF) кревикулярной жидкости и содержимого лунок удаленных зубов проводили с помощью коммерческих наборов реагентов АО «Вектор-Бест» (Новосибирск). Для исследования трансформирующего ростового фактора бета-1 (TGF- β 1) применяли трехстадийный «сэндвич»-вариант иммуноферментного анализа с использованием моно- и поликлональных антител (R&D Systems, Великобритания).

Статистическая обработка результатов исследования

Проведена с использованием пакетов программ Excel и IBM SPSS Statistic версии 23.0.0.0. При описании количественных показателей, имеющих нормальное распределение, использовали средние арифметическое и квадратичное отклонения ($M \pm m$), при описании показателей, не подчиняющихся закону нормального распределения, использовали медиану и интерквартильный интервал [Me (25-й процентиль; 75-й процентиль)]

нижний и верхний квартиль (Q1–Q3).

Для независимых групп достоверность различий при нормальном распределении оценивалась по t-критерию Стьюдента. При неравномерности распределения данных и в малочисленных выборках при сравнении средних значений использовали непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для исследования связи признаков рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона (r).

Результаты и их обсуждение

Динамика клинических показателей и уровня цитокинов в лунках удаленных зубов у пациентов с хроническим периодонтитом без общесоматической патологии

На первом этапе исследования для определения параметров нормального заживления лунки удаленного зуба мы сравнили содержание определяемых нами лабораторных показателей (цитокинов, хемокинов, факторов роста) в кревиколярной (десневой) жидкости здоровых людей (25 добровольцев) с их содержанием в лунке удаленного зуба в динамике (при обследовании 25 человек без общесоматической патологии). Забор материала проводился на следующий день и на пятые сутки после операции удаления зуба.

Для определения количественных характеристик параметров, указывающих на нормальное заживление лунок зубов у пациентов с хроническим периодонтитом без общесоматической патологии, мы изучали клинические показатели, такие как наличие и выраженность боли, гиперемии слизистой оболочки, сроки эпителизации лунки зуба.

Клинические показатели нормального заживления лунок у здоровых людей были следующими. По данным вербальной ранговой шкалы, у 64% пациентов без общесоматической патологии после удаления зуба отмечалось отсутствие болей, 36% отмечали слабую боль. На 5-й день все пациенты указанной группы отмечали отсутствие боли в области удаленного зуба. При осмотре на следующий день после удаления у 72% пациентов в области

лунки зуба отсутствовала гиперемия десны, у 28% выявлено наличие гиперемии маргинальной десны. На 5-й день после удаления у всех обследованных этой группы слизистая оболочка в области удаленного зуба была физиологической окраски. У всех пациентов лунка зуба была заполнена сгустком, который постепенно замещался грануляционной тканью (как и должно быть при нормальном заживлении). Наличие краевой эпителизации у 68% пациентов отмечалось на 5-й день, у 32% – на 7-й. Полная эпителизация наблюдалась на 13-й день у 80% и на 15-й у остальных 20% пациентов. В этой группе пациентов воспалительные осложнения при заживлении лунки зуба мы не наблюдали.

У пациентов без общесоматической патологии при изучении цитокинового состава жидкости из лунки удаленного зуба в несколько раз по сравнению с кревикулярной жидкостью было выше содержание всех определяемых медиаторов воспаления и факторов роста, за исключением RAIL-1 и TGF- β 1 (табл. 1).

Таблица 1

Содержание хемокинов, про- и противовоспалительных цитокинов, факторов роста в кревикулярной жидкости здоровых людей и содержанием лунок удаленных зубов пациентов без общесоматической патологии (пг/мл)

Показатели		Группа здоровых добровольцев (кревикулярная жидкость)	Группа пациентов без общесоматической патологии, жидкость из лунок удаленных зубов	
			на следующий день после удаления зуба	на 5-й день после удаления зуба
Провоспалительные цитокины / хемокины				
IL-1 β	Me	5,9	24,7*	15,4*■
	Q1–Q3	(5,2; 6,6)	(20; 28,7)	(13,2; 16,9)
	Min–max	[4,2; 8,15]	[17,3; 34]	[10,3; 19,7]
IL-6	Me	8,8	157*	138,8*■
	Q1–Q3	(6,7; 10,3)	(144,3; 167,5)	(120; 159)
	Min–max	[5,7; 14,15]	[130; 184]	[78; 201]
IL-8	Me	95,7	588,8*	521,8*■
	Q1–Q3	(70,7; 106,6)	(554,6; 615,3)	(496,3; 545,5)
	Min–max	[57,4; 195,8]	[523; 695]	[486; 577]
MCP1	Me	20,35	33,8*	17,2■
	Q1–Q3	(15,7; 24,8)	(29,6; 38,4)	(15,9; 17,4)
	Min–max	[12,8; 33,2]	[25,1; 42,3]	[15,1; 25,4]

Противовоспалительные цитокины				
RAIL-1	Me Q1-Q3 Min-max	3669,9 (3384; 4108) [2701; 4744]	1987,3* (1657,5; 2259.5) [1273; 2712]	2726,7*■ (2551; 2812) [2500; 3288]
Факторы роста				
VEGF	Me Q1-Q3 Min-max	29,25 (23,5; 36,4) [11,5; 43,1]	116,2* (101,7; 130) [82; 157]	127,9* (114,4; 135) [102; 180]
TGF-β1	Me Q1-Q3 Min-max	24,2 (21,8; 26,6) [19; 28]	15,2* (13,8; 16) [12; 20,1]	25■ (24; 26,3) [21; 27]

Примечание: достоверно по сравнению * – с группой здоровых добровольцев; ■ – с данными пациентов без общесоматической патологии на следующий день после удаления зуба.

Значения уровня провоспалительных цитокинов превышали аналогичные в кревикулярной жидкости: IL-1β в 4 раза, IL-6 в 19 раз, IL-8 в 6 раз, MCP1 в 1,7 раза. Уровень VEGF превышал аналогичный показатель кревикулярной жидкости в 4 раза. Уровень TGF-β1, являющегося регулятором фиброгенеза, был несколько ниже, чем в группе здоровых людей, что можно объяснить угнетением фиброгенеза острым воспалительным процессом (табл. 1).

На пятые сутки после удаления активация процессов регенерации поврежденных тканей пародонта характеризуется снижением уровня таких провоспалительных цитокинов, как IL-1β и MCP1, в 1,6 раза. На фоне сохранения высокого содержания IL-6, IL-8, в отделяемом из лунки нарастают уровни противовоспалительного цитокина RAIL-1, а также, факторов роста – VEGF и TGF-β1. Восстановление значений последнего до величин его уровня в кревикулярной жидкости свидетельствует об активации репаративных процессов в лунке удаленного зуба. Несмотря на снижение содержания IL-1β, его уровень оставался выше, чем у группы сравнения, в 3 раза. Содержание MCP1 снижалось практически до величины в группе сравнения (табл. 1).

Соотношение суммы определяемых провоспалительных цитокинов / хемокинов (IL-1β, IL-6, IL-8, MCP1) к уровню противовоспалительного

цитокина (РАИЛ-1) в 1-е сутки после удаления зуба было в 10 раз выше (0,41), чем в кревикулярной жидкости здоровых людей (0,04), то есть в первые сутки после удаления зуба наблюдался адекватный ответ иммунной системы. На 5-е сутки этот показатель снижался почти в 2 раза (0,25), что отражает переход цитокинового статуса в разряд противовоспалительного. Это происходило на фоне нарастания уровня факторов роста (табл. 1). При этом нами выявлена корреляционная зависимость между клиническими показателями, характеризующими воспалительный процесс, и соотношением уровня про- и противовоспалительных цитокинов на 1-е и 5-е сутки наблюдения. Высокая прямая зависимость определялась между соотношением про- и противовоспалительных цитокинов в первый день измерения и болью ($r = 0,7$). Обратная высокая корреляционная зависимость была между сроками полной эпителизации лунки зуба и изменением уровня фактора роста VEGF ($r = 0,8$). Также определялась высокая прямая корреляционная зависимость между болью и изменением содержания ИЛ-6 ($r = 0,67$) и РАИЛ-1 ($r = 0,57$).

После удаления зуба у людей без общесоматической патологии, формируется локальный воспалительный процесс, который завершается формированием соединительнотканых структур и является нормальным физиологическим ответом. Воспаление в области удаленного зуба – типичная локальная защитная реакция организма на повреждение, протекающая поэтапно. При этом по динамике локального уровня цитокинов, хемокинов и факторов роста содержимого лунки зуба можно судить о выраженности воспаления и активности репаративных процессов.

Динамика клинических и лабораторных показателей, характеризующих заживление лунки зуба, у больных СД 2-го типа

Согласно анализу данных выраженности боли по вербальной ранговой шкале среди пациентов с СД 2-го типа на следующий день после удаления зуба 24% отмечали отсутствие болей, 52% – слабую боль, 12% – умеренную, 12% – сильную. На 5-й день у большинства (72%) пациентов указанной

группы боли в области удаленного зуба отсутствовали, 16% отмечали слабую боль и 12% – умеренную. Таким образом, выраженность боли в группе больных с СД 2-го типа была больше, чем в группе сравнения.

На следующий день после удаления в группе СД 2-го типа при осмотре полости рта у 32% пациентов в области удаленного зуба гиперемии десны не было, у 28% отмечалась гиперемия маргинальной десны, у 10% – гиперемия маргинальной и прикрепленной десны и у 12% – гиперемия маргинальной, прикрепленной десны и переходной складки в области удаленного зуба. На 5-й день после удаления у 56% пациентов слизистая оболочка была физиологической окраски, у 32% выявлена гиперемия маргинальной десны, у 12% – гиперемия маргинальной и прикрепленной десны. Следовательно, зона гиперемии после удаления зуба в группе пациентов с СД 2-го типа была больше, чем в группе сравнения.

У пациентов с СД 2-го типа лунка зуба также была заполнена сгустком, постепенно замещаемым грануляционной тканью. Отмечалось наличие краевой эпителизации у 40% пациентов на 5-й день, у 60% – на 7-й день (рис. 2). Полная эпителизация лунки наблюдалась на 13-й день у 36% пациентов и у 64% – на 15-й день. Соответственно, эпителизация у больных СД 2-го типа происходила в более длительный срок в отличие от пациентов, не имеющих сопутствующей патологии (рис. 2). В группе пациентов с СД 2-го типа воспалительные осложнения в виде альвеолита отмечались у двух человек (10% больных).

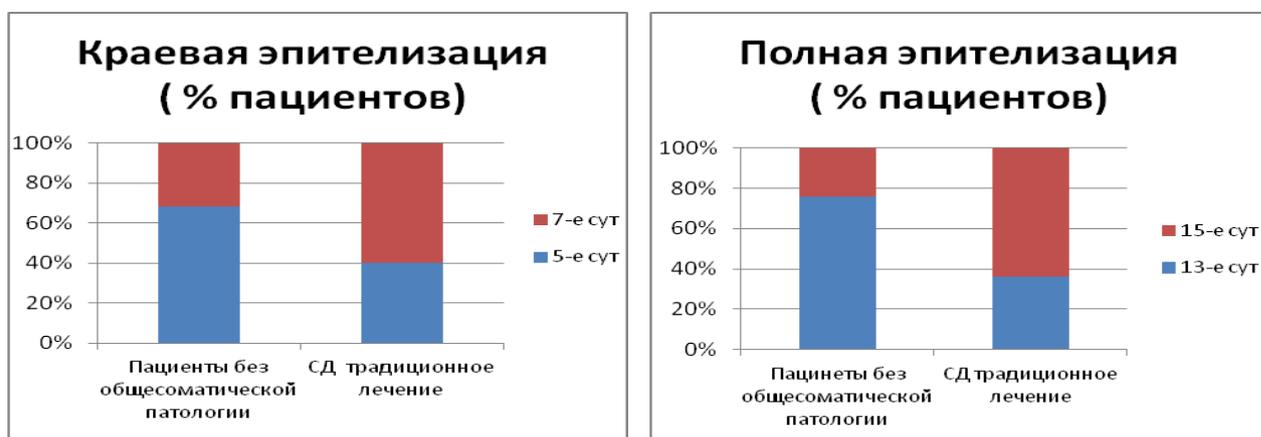


Рис. 2. Сроки эпителизации лунки зуба у больных сахарным диабетом и людей без общесоматической патологии

При сравнении уровня медиаторов воспаления в содержимом лунки после удаления зуба в группах людей без общесоматической патологии и больных СД 2-го типа наблюдаются отличия (табл. 2). У пациентов с СД 2-го типа при изучении цитокинового состава в жидкости из лунки удаленного зуба по сравнению с группой людей без общесоматической патологии, отмечено меньшее содержание всех определяемых медиаторов воспаления и факторов роста (кроме TGF- β 1 и MCP1). На следующий день после удаления у больных СД 2-го типа значения уровня провоспалительных цитокинов были ниже аналогичных в группе здоровых людей: IL-1 β в 2,3 раза, IL-6 в 4,4 раза, IL-8 отличался незначительно, MCP1 достоверно не отличался. Уровень RAIL-1 также был ниже в 1,3 раза. При этом соотношение суммы определяемых провоспалительных цитокинов / хемокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, MCP1) к уровню противовоспалительного цитокина (RAIL-1) в 1-е сутки после удаления зуба было ниже (0,37), чем у пациентов без СД 2-го типа (0,41). Иными словами, у пациентов с СД 2-го типа был неадекватный ответ иммунной системы. Уровень факторов роста VEGF у больных СД 2-го типа был ниже аналогичного показателя у людей без общесоматической патологии. Уровень TGF- β 1 близок к значению в группе без общесоматической патологии (табл. 2).

На пятые сутки после удаления зуба активация процессов регенерации поврежденных тканей пародонта у больных СД 2-го типа менее выражена и характеризуется меньшим снижением (относительно данных в первые сутки после удаления) уровня таких провоспалительных цитокинов, как IL-1 β , MCP1 и IL-8 (табл. 2).

Таблица 2

Содержание хемокинов, про- и противовоспалительных цитокинов, факторов роста в отделяемом из лунок удаленных зубов у пациентов без общесоматической патологии и больных СД 2-го типа

Показатели		Группа пациентов без общесоматической патологии		Больные СД 2-го типа	
		следующий день после удаления	на 5-й день после удаления	следующий день после удаления	на 5-й день после удаления
Провоспалительные цитокины / хемокины					
IL-1 β , пг/мл	Me Q1-Q3 Min-max	24,7 (20; 28,7) [17,3; 34]	15,4* (13,2; 16,9) [10,3; 19,7]	10,3* (8,4; 12,7) [5,2; 16,45]	6 \blacksquare \wedge (3,2; 8,2) [2,3; 12,1]
IL-6, пг/мл	Me Q1-Q3 Min-max	157 (144,3; 167,5) [130; 184]	138,8* (120; 159) [78; 201]	52,8* (43,4; 60,1) [38,3; 78,9]	116,2 \blacksquare \wedge (101,2; 125,6) [97; 150,2]
IL-8, пг/мл	Me Q1-Q3 Min-max	588,82 (554,6; 615,3) [523; 695]	521,8* (496,3; 545,5) [486; 577]	531,2* (523,8; 540,9) [499; 553]	426,7 \blacksquare \wedge (379,3; 474) [330; 497]
MCP1, пг/мл	Me Q1-Q3 Min-max	33,8 (29,6; 38,4) [25,1; 42,3]	17,2* (15,9; 17,4) [15,1; 25,4]	35,9 (30,6; 40,4) [27,2; 43,9]	19,6 \blacksquare \wedge (16,5; 22,2) [12,7; 26,8]
Противовоспалительные цитокины					
RAIL-1, пг/мл	Me Q1-Q3 Min-max	1987,3 (1657,5; 2259,5) [1273; 2712]	2726,7* (2551; 2812) [2500; 3288]	1595,3* (1480; 1708,5) [1464; 1850]	2217,5 \blacksquare \wedge (2041; 2373) [1980; 2469]
Факторы роста					
VEGF, пг/мл	Me Q1-Q3 Min-max	116,2 (101,7; 130) [82; 157]	127,9* (114,4; 135) [102; 180]	92,8* (82,6; 100) [76,9; 104,7]	110,4 \blacksquare \wedge (94,5; 127) [88,5; 135,9]
TGF- β 1, пг/мл	Me Q1-Q3 Min-max	15,2 (13,8; 16) [12; 20,1]	25* (24; 26,3) [21; 27]	16,8* (14,4; 19) [11,8; 22,9]	20,2 \blacksquare \wedge (18,5; 22,2) [14,7; 25,5]

*Примечание: достоверно по сравнению с данными * – пациентов без общесоматической патологии в 1-й день после удаления зуба; \blacksquare – пациентов без общесоматической патологии на 5-й день после удаления зуба; \wedge – пациентов с СД в 1-й день после удаления зуба.*

В то же время уровень IL-6 увеличился почти в 2 раза по сравнению с первым днем, что, вероятно, связано с замедленной активацией острофазного ответа. На пятые сутки после удаления отмечается увеличение содержания

противовоспалительного цитокина RAIL-1 и факторов роста по сравнению с первым днем у пациентов с СД 2-го типа, но значения этих показателей меньше, чем в группе пациентов без общесоматической патологии (табл. 2). При этом на 5-е сутки после удаления зуба у больных СД 2-го типа и у пациентов группы сравнения соотношение суммы определяемых провоспалительных цитокинов / хемокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, MCP1) к уровню противовоспалительного цитокина (RAIL-1) выравнивается: снижаются до уровня 0,26 и 0,25 соответственно. Это свидетельствует о переходе цитокинового дисбаланса в разряд противовоспалительного статуса на фоне нарастания уровня факторов роста.

Отмечалась корреляционная зависимость между клиническими показателями, характеризующими воспалительный процесс (исчезновение отека, гиперемии), и соотношением уровня про- и противовоспалительных цитокинов на 1-е сутки наблюдения. Сильная прямая зависимость между соотношением про- и противовоспалительных цитокинов в первый день измерения и болью ($r = 0,62$), очень высокая между изменением уровня IL-8 и болью ($r = 0,8$), высокая между изменением IL-6 и болью ($r = 0,6$), а также обратная высокая корреляционная зависимость между изменением VEGF и болью ($r = 0,72$), изменением VEGF и сроками полной эпителизации лунки зуба и ($r = 0,85$). Местную воспалительную реакцию в группе пациентов без сопутствующей патологии можно считать физиологической нормой. Учитывая это, из данных табл. 2 можно сделать вывод об отклонении значений в группе с СД 2-го типа от нормы: воспалительная реакция менее выраженная, так как вырабатывается меньшее количество большинства провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, фактора роста VEGF. Отмечается и повышение уровня TGF- β 1, являющегося элементом обратной регуляции иммунного ответа, прежде всего воспалительной реакции. Динамика цитокинов и факторов роста представлена на рис. 3.

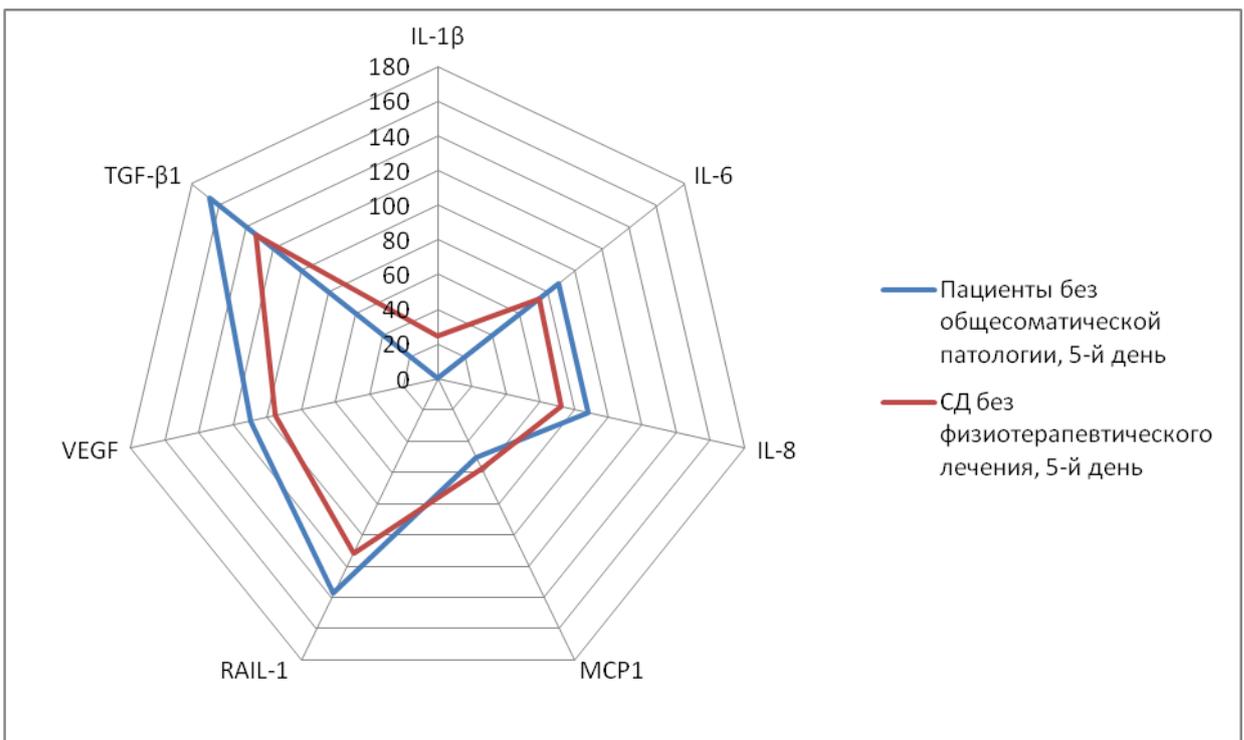
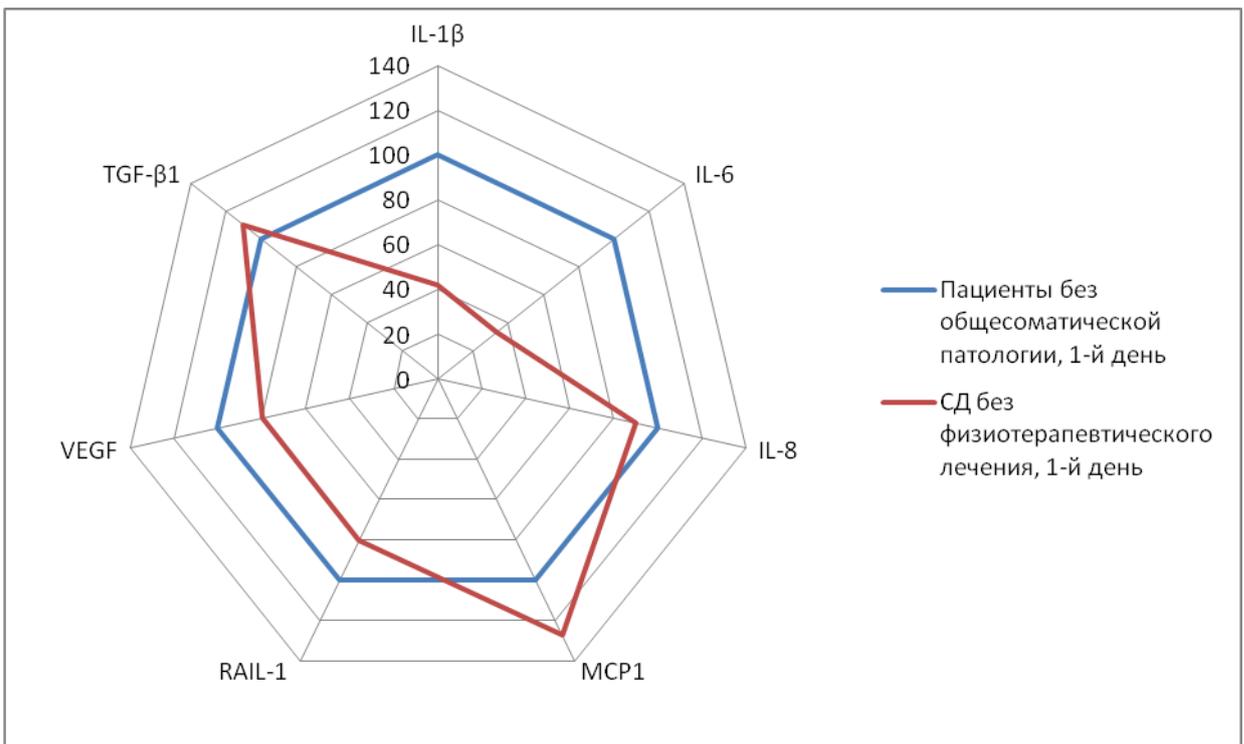


Рис.3. Динамика уровня провоспалительных, противовоспалительных цитокинов и факторов роста в лунке зуба пациентов без сопутствующей патологии и больных СД 2-го типа (1-е и 5-е сутки после удаления)

В этой группе пациентов воспалительные осложнения при заживлении лунки зуба мы не наблюдали (рис. 4).

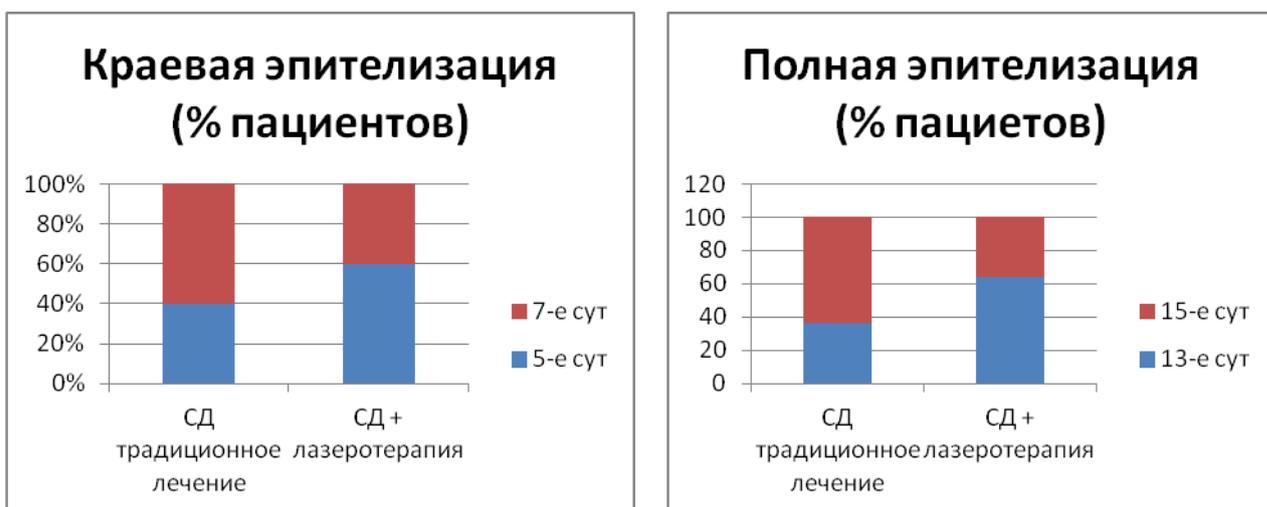


Рис. 4. Эпителизация лунки зуба у больных СД 2-го типа при традиционном лечении и применении лазеротерапии аппаратом «Интрадонт»

При сравнении уровня медиаторов воспаления в лунках удаленных зубов в группе пациентов с СД 2-го типа, получавших традиционное лечение, и группе больных с СД 2-го типа с применением лазеротерапии также наблюдается разница в уровне изученных показателей на 5-е сутки (табл. 3).

После проведения курса лазеротерапии (на 5-е сутки) отмечается уменьшение уровня провоспалительных цитокинов. В группе больных СД 2-го типа при применении лазеротерапии уровень ИЛ-1 β , ИЛ-8 уменьшился в 1,2 и 1,1 раза соответственно – до 9,4 и 481,3 пг/мл, тогда как в группе с СД 2-го типа без физиотерапии он уменьшился до 6 и 426,7 пг/мл (в группе здоровых на 5-е сутки после удаления был равен соответственно 15,4 и 521,8 пг/мл). Уровень MCP1 достоверно не отличался от аналогичного показателя в группе пациентов с СД 2-го типа без физиотерапии. Уровень ИЛ-6 увеличился в 1,9 раза в группе больных СД 2-го типа при применении лазеротерапии (в группе сравнения – в 2,2 раза), что характеризует нормализацию острофазного иммунного ответа. Уровень противовоспалительного цитокина RAIL-1 на 5-й день увеличился в группе больных СД 2-го типа при применении лазеротерапии в 1,6 раза, тогда как в группе пациентов, получавших традиционное лечение, – в 1,4 раза. То есть

уровень цитокинов больных СД 2-го типа после курса лазеротерапии приближался к аналогичному у пациентов без сопутствующей патологии.

Применение лазеротерапии с использованием аппарата «Интрадонт» способствовало на пятые сутки после удаления зуба большему снижению соотношения суммы определяемых провоспалительных цитокинов / хемокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, MCP1) к уровню противовоспалительного цитокина (RAIL-1) – до величины 0,23 у пациентов с СД 2-го типа (в группе без лазеротерапии – 0,26). Уровень факторов роста VEGF увеличился в 1,4 раза в группе больных СД 2-го типа и применением лазеротерапии (в группе сравнения – в 1,2 раза), при этом отмечается приближение показателя VEGF (120,9 пг/мл) к уровню у пациентов без общесоматической патологии (127,9 пг/мл). Увеличение уровня VEGF свидетельствует о более выраженном ангиогенезе и пролиферации эндотелиальных клеток в очаг воспаления и уменьшении воспалительного процесса. Уровень TGF- β 1 увеличился в 1,6 раза в группе с применением лазеротерапии и в 1,2 раза при традиционном лечении. Трансформирующий ростовой фактор бета-1 стимулирует ангиогенез, активирует фибробласты и стимулирует синтез коллагеновой матрицы. Очевидно, что это достаточно высокий для 5-х суток после удаления зуба уровень факторов роста в отделяемом лунки зуба, отражающий хорошее восстановление эпителиальной выстилки (табл. 3, рис. 5).

В группе с применением лазеротерапии также выявлена корреляционная зависимость между клиническими показателями, характеризующими воспалительный процесс, и соотношением уровня про- и противовоспалительных цитокинов на 1-е и 5-е сутки наблюдения. Определялась прямая зависимость между соотношением про- и противовоспалительных цитокинов и болью: очень высокая в 1-й день ($r = 0,80$), высокая на 5-й день ($r = 0,55$).

Таблица 3

Содержание про- и противовоспалительных цитокинов и факторов роста в отделяемом из лунок удаленных зубов у больных СД 2-го типа после применения лазеротерапии и без нее

Показатели		Больные СД 2-го типа без физиотерапии		Больные СД 2-го типа с применением лазеротерапии	
		на следующий день после удаления	через 5 дней после удаления зуба	на следующий день после удаления	через 5 дней после удаления зуба
Провоспалительные цитокины / хемокины					
IL-1 β , пг/мл	Me Q1-Q3 Min-max	10,3 (8,4; 12,7) [5,2; 16,45]	6* (3,2; 8,2) [2,3; 12,1]	11,2* (10; 12,2) [8,7; 12,9]	9,4■□ (6,9; 10,9) [5,7; 19]
IL-6, пг/мл	Me Q1-Q3 Min-max	52,8 (43,4; 60,1) [38,3; 78,9]	116,2* (101,2; 125,6) [96,9; 150,2]	56,7 (48,5; 64) [40; 85]	108,5■ (98,5; 110,5) [93; 144,2]
IL-8, пг/мл	Me Q1-Q3 Min-max	531,2 (523,8; 540,9) [499; 553]	426,7* (379,3; 474) [330; 497]	546,3 (500; 601) [482; 613]	481,3■□ (454; 515,5) [394; 532]
MCP1, пг/мл	Me Q1-Q3 Min-max	35,9 (30,6; 40,4) [27,2; 43,9]	19,6* (16,5; 22,2) [12,7; 26,8]	33,3 (29,8; 37,3) [24,5; 40,9]	16,2■□ (12,6; 20,2) [10,3; 23,8]
Противовоспалительные цитокины					
RAIL-1, пг/мл	Me Q1-Q3 Min-max	1595,3 (1480; 1708,5) [1464; 1850]	2217,5* (2041; 2373) [1980; 2469]	1623 (1557; 1692) [1430; 1762]	2588,3■□ (2537; 2621,5) [2510; 2710]
Факторы роста					
VEGF, пг/мл	Me Q1-Q3 Min-max	92,8 (82,6; 100) [76,9; 104,7]	110,4* (94,5; 127) [88,5; 135,9]	88,3 (70,6; 101) [61,7; 132]	120,9■□ (102; 141,5) [87,7; 161]
TGF- β 1, пг/мл	Me Q1-Q3 Min-max	16,8 (14,4; 19) [11,8; 22,9]	20,2* (18,5; 22,2) [14,7; 25,5]	16,2 (13,8; 18) [13,1; 23,1]	26,1■□ (23,8; 28,9) [18,9; 31,7]

*Примечание: достоверно по сравнению с данными * – пациентов с СД, не получавших физиотерапию, на 1-й день после удаления зуба; ■ – пациентов с СД, не получавших физиотерапию, на 5-й день после удаления зуба; □ – пациентов с СД с применением лазеротерапии в 1-й день.*

Обратная высокая корреляционная зависимость выявлена между сроками полной эпителизации лунки зуба и изменением уровня фактора роста VEGF ($r = 0,92$). Высокая прямая корреляционная зависимость была между болью и изменением IL-8 ($r = 0,6$), IL-1 β ($r = 0,65$) и TGF- β 1 ($r = 0,63$).

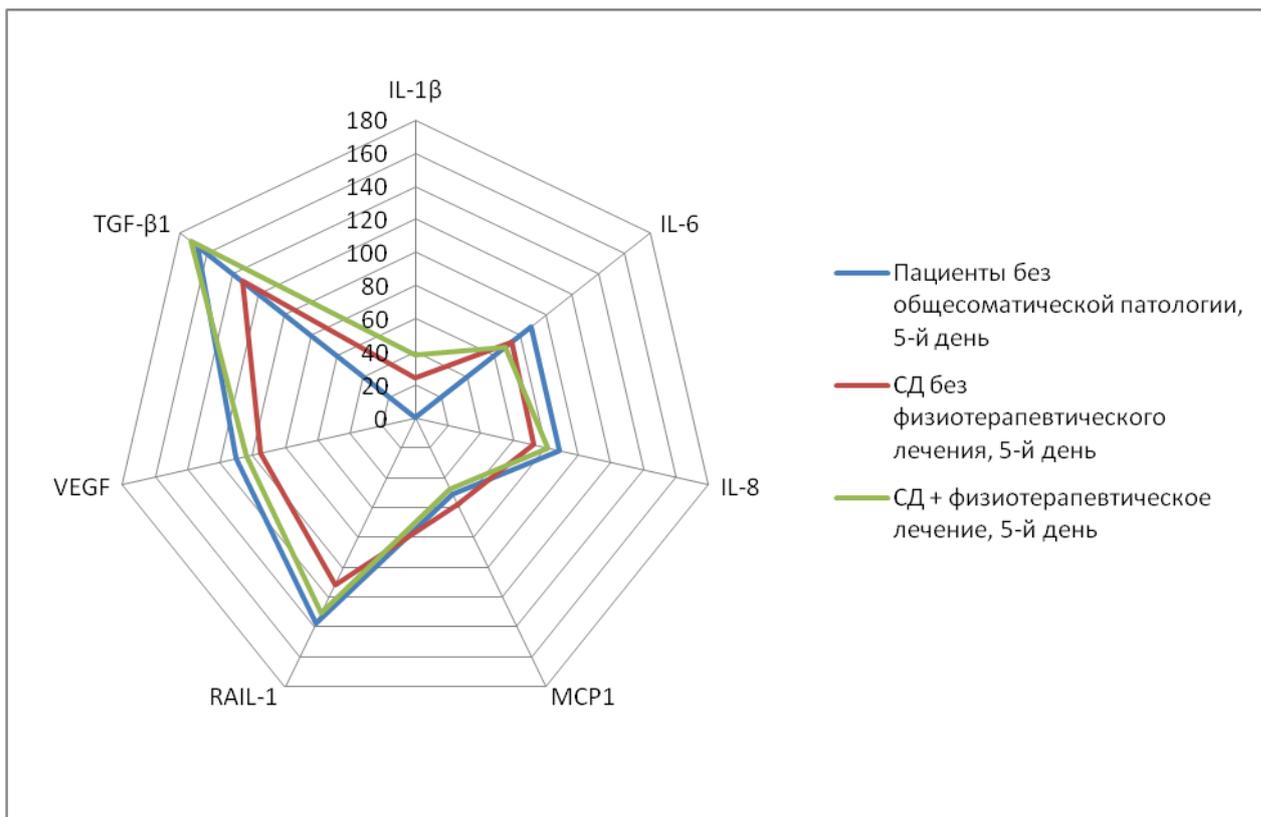


Рис.5. Динамика уровня провоспалительных, противовоспалительных цитокинов и факторов роста в лунке зуба пациентов без общесоматической патологии, больных СД 2-го типа без и с применением лазеротерапии на 5-е сутки после удаления

Таким образом, медиаторы иммунорегуляторных процессов: про- и противовоспалительные цитокины (IL-1 β , IL-6, RAIL-1), хемокины (IL-8 и MCP1), факторы роста (VEGF и TGF- β 1) отделяемого из лунки удаленного зуба можно считать достоверными показателями процессов, происходящих при заживлении костной раны. Динамика изменения содержания цитокинов / хемокинов и факторов роста в отделяемом из лунки зуба может быть использована для персонализированной оценки активности воспалительных и репаративных процессов в лунках после удаления зуба у пациентов с СД 2-го типа, в том числе для оценки эффективности профилактических и лечебных мероприятий. Применение лазеротерапии с использованием аппарата «Интрадонт» у пациентов с СД 2-го типа после удаления зубов можно рассматривать как перспективный метод профилактики воспалительных осложнений.

ВЫВОДЫ:

1. Медиаторы иммунорегуляторных процессов отражают активность процессов заживления, протекающих в лунке удаленного зуба. На основании изучения динамики локального уровня провоспалительных цитокинов / хемокинов (интерлейкина-1-бета, интерлейкина-6, интерлейкина-8, моноцитарного хемотаксического протеина – 1), противовоспалительного цитокина (рецепторного антагониста интерлейкина-1) и факторов роста (фактора роста эндотелия сосудов, трансформирующего фактора роста бета-1) в содержимом лунки зуба можно судить о выраженности воспалительного процесса и скорости репаративных процессов.

2. У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа по сравнению с пациентами с хроническим периодонтитом без общесоматической патологии после удаления зубов имеется локальное нарушение иммунорегуляторных процессов, о чем свидетельствует дисбаланс цитокинового профиля – уменьшение провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1-бета и 6) и снижение соотношения суммы провоспалительных цитокинов / хемокинов (интерлейкинов 1-бета, 6, 8, моноцитарного хемотаксического протеина – 1) к уровню противовоспалительного цитокина (рецепторного антагониста интерлейкина-1 в 1-е сутки до 0,37 (в группе без нарушений углеводного обмена – 0,41). Это ведет к замедленному течению воспалительной реакции и процессов репарации после удаления зубов. При этом динамика уровня про- и противовоспалительных цитокинов / хемокинов и фактора роста эндотелия сосудов после удаления зуба коррелирует с клиническими показателями, характеризующими воспаление и заживление лунки зуба.

3. Лазеротерапия у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа оказывает положительное влияние на течение раневого процесса, сокращая сроки заживления лунок удаленных зубов и уменьшая вероятность постэкстракционных осложнений. Клинические данные согласуются с

нормализацией цитокинового статуса содержимого лунок зубов (наиболее значимо увеличение уровня противовоспалительного цитокина рецепторного антагониста интерлейкина-1, в 1,6 раза), снижением соотношения суммы определяемых провоспалительных цитокинов / хемокинов (интерлейкинов 1 бета, 6, 8, моноцитарного хемотаксического протеина – 1) к уровню противовоспалительного цитокина (рецепторного антагониста интерлейкина-1) до 0,23 (в группе без лазеротерапии – 0,26), увеличением содержания факторов роста (преимущественно фактора роста эндотелия сосудов – в 1,4 раза).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. Для прогнозирования течения репаративных процессов, протекающих в лунке зуба после удаления, нужно использовать комплексное исследование, включающее изучение уровня цитокинов, хемокинов и факторов роста содержимого лунки зуба.

2. У больных сахарным диабетом 2-го типа для профилактики воспалительных осложнений рекомендуется проводить облучение постэкстракционных лунок с внешней поверхности челюсти физиотерапевтическим аппаратом «Интрадонт», устанавливая в проекции лунки сканирующий излучатель аппарата. Длительность процедуры составляет 3 минуты, выходная мощность – 30 Вт, частота – 10 Гц, режим переключения источников инфракрасного лазерного излучения в сканирующем излучателе – последовательный. Курс составляет пять ежедневных процедур.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Стоматологический статус больных сахарным диабетом / А. Ю. Миронов, Н. Л. Ерокина, Н. Б. Захарова, В. Г. Чобитько // Dental Forum. – 2018. – № 4. – С. 49.

2. Взаимосвязь данных цитологического исследования с уровнем цитокинов десневой жидкости при воспалении / Н. Л. Ерокина, А. Ю.

Миронов, Г. Р. Бахтеева, Т. В. Рогатина, Н. Б. Захарова // Морфология. – 2019. – Т. 155, № 2. – С. 110.

3. Лазеротерапия после экстракции зубов у больных сахарным диабетом /

А. Ю. Миронов, Н. Л. Ерокина, В. Г. Чобитько, М. М. Меджидов, А. К. Парфенов // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2019. – Т. 25, № 4. – С. 153.

4. Особенности удаления третьих моляров на амбулаторном стоматологическом приеме / А. С. Кривчикова, Н. Л. Ерокина, Д. А. Григорьева, А. Ю. Миронов // Dental Forum. – 2019. – № 4 (75). – С. 54–55.

5. Результаты применения лазеротерапии после удаления зубов у больных сахарным диабетом / А. Ю. Миронов, Н. Л. Ерокина, Н. Б. Захарова, Н. М. Мухина // Dental Forum. – 2019. – № 4 (75). – С. 67–68.

6. Физиотерапия в лечении больных с заболеваниями челюстно-лицевой области / Н. Л. Ерокина, Г. Р. Бахтеева, А. С. Кривчикова, А. Ю. Миронов, А. Ю. Гасратов // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2019. – Т. 25, № 4. – С. 150.

7. Влияние лазерного излучения на заживление лунок зубов у больных сахарным диабетом 2-го типа / А. Ю. Миронов, Н. Л. Ерокина, Т. В. Рогатина, А. С. Кривчикова, М. М. Меджидов // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2020. – Т. 26, № 4. – С. 52–54.

8. Использование лазерного излучения для профилактики осложнений после удаления зубов / А. В. Лепилин, Д. А. Григорьева, Н. Л. Ерокина, А. Ю. Миронов, А. С. Кривчикова, М. М. Меджидов // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2021. – № 3. – С. 201–202.

9. Роль цитокинов, хемокинов и факторов роста в заживлении лунок удаленных зубов / Н. Л. Ерокина, А. В. Лепилин, А. Ю. Миронов, Н. Б. Захарова, С. Б. Фищев // Пародонтология. – 2021. – Т. 26, № 1. – С. 58–63. – DOI: 10.33925/1683-3759-2021-26-1-58-63.

10. Атравматичное удаление зубов перед операцией непосредственной имплантации / В. Г. Ноздрачев, Н. Л. Ерокина, А. Ю. Миронов, С. К. Санин // Dental Forum. – 2022. – № 4. – С. 65–66.

11. Диагностическая информативность цитокинов / хемокинов и факторов роста в стоматологии / М. И. Мартынова, А. Ю. Миронов, А. В. Лепилин, Н. Л. Ерокина // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2024. – Т. 21, № 2. – С. 26.

12. Клинико-лабораторное обоснование использования биомаркеров для диагностики воспалительных и репаративных процессов полости рта у больных сахарным диабетом / А. Ю. Миронов, М. И. Мартынова, Н. Л. Ерокина, А. В. Лепилин // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2024. – Т. 21, № 2. – С. 84.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

КПУ – индекс «кариес, пломбы, удаление»

СД – сахарный диабет

ФТЛ – физиотерапевтическое лечение

IL – интерлейкин

MCP1 – моноцитарный хемотаксический протеин – 1

RAIL-1 – рецепторный антагонист IL-1

VEGF – vascular endothelial growth factor (фактор роста эндотелия сосудов)

TGF-β1 – transforming growth factor beta1 (трансформирующий ростовой фактор бета-1)

Научное издание

Миронов Алексей Юрьевич

**ПРОФИЛАКТИКА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ
ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ ЗУБОВ
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано к печати 19.12.2024 г.

Формат 60x84 1/16. Гарнитура Times New Roman.

Объем 1 усл.-п.л. Тираж 100 экз.

Заказ №